

© Yin-Yang del Factor Nuclear-κB, su rol en inflamación, respuesta inmune y cáncer

Ortiz-Lazareno Pablo Cesar¹, Lerma-Díaz José Manuel², Domínguez-Rodríguez Jorge Ramiro³, Hernández-Flores Georgina⁴, Sierra-Díaz Erick⁵, Bravo-Cuellar Alejandro⁶

Resumen

El factor nuclear-κB (NF-κB) es un regulador importante de la inmunidad e inflamación, siendo un elemento clave en el desarrollo y progresión de tumores malignos. Estímulos como productos bacterianos, virales, citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo producen su activación, la cual desencadena la expresión de genes involucrados en el control de la respuesta inmune y del proceso inflamatorio. Como consecuencia de la actividad biológica de este factor, inicia una compleja red de retroalimentación negativa organizada, que permite el restablecimiento de la homeostasis una vez que se elimina el agente extraño. El NF-κB representa un arma de dos filos, ya que por una parte es esencial para una adecuada respuesta inmune a una variedad de condiciones de estrés ambiental pero el incremento en su actividad puede desencadenar procesos de inflamación crónica y cáncer. Los mecanismos que permiten la persistencia en la activación de NF-κB no son claros pero involucran defectos en vías de señalización, mutaciones o rearreglos cromosomales. Este factor tiene un gran potencial como blanco terapéutico en enfermedades inflamatorias crónicas y en cáncer.

Palabras clave: *cáncer, inflamación, NF-κB, respuesta inmune.*

Yin-Yang of the Nuclear Factor κB, its role in inflammation, immune response and cancer

Abstract

The Nuclear Factor-κB (NF-κB) is an important immunity and swelling regulator, being a key element to the development and progress of malignant tumors. Stimuli such as bacterial products, viral, proinflammatory cytokine and oxidative stress trigger its activation, which unchains the participation of genes involved in the control of the immune response and the inflammatory process. As consequence of the biological activity of this factor, it begins a complex net of organized negative feedback that allows the re-establishment of the homeostasis once the strange agent has been eliminated. The NF-κB may represent a double-edged sword, since it is on one hand essential for an adequate immune response to a variety of environmental stress conditions but the increase on its activity can unchain chronic inflammation and cancer. The mechanisms that allow the activation of the NF-κB are not clear but involve flaws in ways of signaling, mutations or chromosomal rearrangement. This factor has great potential as a therapeutic target for chronic inflammatory diseases and cancer.

Key words: *cancer, NF-κB, immune response, inflammation.*

1. Investigador y Coordinador de la División de Inmunología del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, del IMSS. S.N.I. nivel I Investigador de la División de

2. Inmunología, del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, del IMSS, Secretario de la Academia de Ciencias Biomédicas A.C.

3. Investigador de la División de Inmunología, del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, del IMSS.

4. Investigador y responsable de los procesos de citometría de flujo de la División de Inmunología, del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, del IMSS.

5. Pediatra Uroólogo, Servicio de Urología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, del IMSS. Alumno del Programa de Maestría en Ciencias Biomédicas Orientación Inmunología C.U.C.S. de la Universidad de Guadalajara.

6. Investigador Jefe de la División de Inmunología del Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS. Prof. Investigador CUALTOS, Universidad de Guadalajara. Presidente del Capítulo Occidente de la Academia Mexicana de Cirugía.

Contacto: Dr. Alejandro Bravo Cuellar, Centro de Investigación Biomédica de Occidente del IMSS. Correo electrónico: abravocster@gmail.com

Ortiz-Lazareno PC; Lerma-Díaz JM; Domínguez-Rodríguez JR; Hernández-Flores G; Sierra-Díaz E; Bravo-Cuellar A. Yin-Yang del Factor Nuclear-κB, su rol en inflamación, respuesta inmune y cáncer. *Rev Med MD* 2011; 2(4) : 198 - 205

Introducción

El factor de transcripción nuclear κB (NF-κB) desempeña un papel clave en la regulación y control de la respuesta inmune, en el proceso de inflamación y cáncer. El primer sitio de unión identificado para este factor se localizó en una región reguladora del promotor de la cadena ligera κ de la inmunoglobulina en células B, lo que le dio su nombre. Fue en el año de 1986 que Sen y Baltimore lo identificaron, desde entonces se han realizado avances importantes en el conocimiento de sus funciones e interacciones con otras moléculas.¹

El NF-κB se activa por diversos estímulos, como citocinas inflamatorias, señales de activación desencadenadas por células T, factores de crecimiento, productos bacterianos o virales, entre otros; regulando genes que codifican citocinas proinflamatorias (Factor de Necrosis Tumoral-α [TNF-α], Interleucina 1 [IL-1] e Interleucina 6 [IL-6]), moléculas de adhesión, quimiocinas, factores de crecimiento y enzimas inducibles como ciclo-oxigenasa 2 (COX-2) y la sintasa inducible de óxido nítrico (iNOS).²

La respuesta inmune innata y adaptativa dependen de la activación de varios factores de transcripción, entre los que resalta el NF-κB, que juega un papel crítico como desencadenante y coordinador de la misma.^{2,3,4}

El NF-κB está implicado en el desarrollo de patologías como artritis reumatoide, asma bronquial, en el rechazo de tejidos y órganos trasplantados, aterosclerosis, esclerosis múltiple, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, choque séptico, gastritis asociada a *Helicobacter pylori*, entre otros.^{5,6,7}

Las funciones del NF-κB como regulador genético son controlar la proliferación celular, la sobrevida celular, la angiogénesis, la invasión y metástasis. Su activación constitutiva o aberrante se ha observado en diversos tipos de cáncer, asociándose a un fenotipo resistente a tratamiento y de mal pronóstico. Los mecanismos involucrados en estos procesos no están claros, pero pueden deberse a defectos en las vías de señalización, mutaciones o rearreglos cromosomales.^{8,9}

La inhibición o bloqueo de su actividad en células tumorales in vitro e in vivo conduce a una disminución de la proliferación y resistencia tumoral, volviendo a estas células más susceptibles al tratamiento.^{10,11} Por lo tanto, este factor es un posible blanco terapéutico en el tratamiento del cáncer. Es necesario lograr un gran diseño óptimo del tipo de fármaco capaz de bloquear la vía de señalización desencadenada por el NF-κB, así como la vía adecuada para su administración en pacientes. Las investigaciones futuras nos mostrarán si es una herramienta útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas y del cáncer.

Familia NF-κB

En mamíferos, la familia de este factor está compuesta por 5 miembros que pertenecen a dos clases: la primera incluye las proteínas RELA (p65), c-REL y RELB que son sintetizadas como productos finales y no requieren ningún proceso proteolítico para ejercer su función. La segunda clase es codificada por los genes NF-κB1 y NF-κB2, estos productos

son sintetizados como moléculas precursoras, p105 y p100 respectivamente, las cuales requieren de proteólisis para producir NF-κB maduro en sus formas proteicas p50 y p52, respectivamente.¹²

Estas proteínas pueden formar homodímeros o heterodímeros dando como resultado diversas combinaciones de complejos diméricos, que se unen a sitios específicos en el Ácido Desoxirribonucleico (ADN) conocidos como sitios κB, donde regulan la expresión génica. Estas proteínas tienen dominios estructurales bien conservados, una región de 300 aminoácidos en su porción amino-terminal, la cual contiene un dímero compuesto por una porción de localización nuclear y un dominio de unión a ADN.¹²

RELB, c-REL y RELA poseen un dominio de transactivación no homólogo carboxilo-terminal, que activa la transcripción una vez que el NF-κB se vincula a genes blanco. Las otras proteínas, p50, carecen de dominio de transactivación, pero tienen sitios de unión a genes y funcionan como represores transcripcionales. La principal forma activa del NF-κB es un heterodímero de la subunidad p65 asociado con p50 o p52.

Las proteínas p50 y p65 son expresados ampliamente en los diferentes tipos celulares. La expresión de RELB es restringida a regiones específicas del timo, nódulos linfáticos y placas de Peyer. La expresión de c-REL es confinada a células hematopoyéticas y linfocitos. La transcripción de RELB, c-REL y p105 es regulada por el NF-κB.^{2,12}

Inhibidor del NF-κB (I-κB)

El factor NF-κB existe en el citoplasma en forma inactiva como resultado de su asociación con las proteínas IκB. Estas proteínas reguladoras (IκBα, IκBβ, IκBε, IκBγ) son identificadas por la presencia de porciones de ankirina, formadas por 33 aminoácidos que permiten la interacción proteína-proteína.²

Las proteínas p100 y p65 del NF-κB contienen dominios de ankirina que funcionan como las IκB. Otro inusual miembro de la familia IκB es BCL-3, que interactúa específicamente con p50 y p52 e induce la expresión de genes reguladores de NF-κB, contrastando la función inhibitoria de las otras proteínas. Estudios genéticos han mostrado que los miembros de la familia de IκB pueden ejercer funciones distintas y redundantes con relación a la inhibición del factor de transcripción NF-κB.^{12,13}

Ubiquitinización

El proceso por el cual las proteínas son marcadas en residuos específicos con moléculas de ubiquitina se denomina ubiquitinización. Este marcaje es importante ya que permite vigilar numerosas funciones celulares, incluyendo la estabilidad de las proteínas, progresión del ciclo celular, transcripción génica, transporte de receptores y respuestas inmunes.¹³

La ubiquitina puede unirse a las proteínas en forma monomérica o polimérica. Las cadenas de poliubiquitina se forman cuando las moléculas de ubiquitina se unen sobre las

lisinas (K) de otra ubiquitina, generalmente estas uniones se realizan en los residuos de K6, K11, K27, K29, K33, K48 ó K63, permitiendo la formación de cadenas de ubiquitina de varias longitudes. También se ha reportado otro tipo de unión denominado ubiquitinización lineal, proceso que es importante para la activación de moléculas que encienden diferentes vías de señalización. Tal como ocurre en los procesos de fosforilación y defosforilación, la ubiquitinización es también reversible y la remoción o separación de la ubiquitina del sustrato o de la proteína marcada es llevada a cabo por enzimas específicas (enzima de desubiquitinización específica [DUB]).^{14,15,16}

La ubiquitinización ocupa un papel preponderante en la activación de NF- κ B. Diferentes moléculas transductoras de señales tienen que ser marcadas con moléculas de ubiquitina en residuos K63 para que la cascada de señalización concluya con la activación de NF- κ B. La molécula I κ B es marcada también con una cadena de ubiquitina unidas en K48, lo cual favorece su degradación en el proteosoma y la translocación de NF- κ B al núcleo para el encendido de genes.^{15,16}

Activación del NF- κ B

En células inactivas, el NF- κ B está vinculado a su inhibidor específico (I κ B). En condiciones de estrés celular (inflamación por citocinas, bacterias, virus o parásitos; quimioterapia o radiación) el NF- κ B es activado.¹⁷ Existen dos vías de señalización que conducen a la activación del NF- κ B: la vía canónica (clásica) y la vía no canónica (alternativa), sin embargo, no se excluyen otras posibles vías de activación. El paso común en estas dos vías es la activación del complejo de las quininas de I κ B (IKK), el cual se compone de subunidades catalíticas (la IKK α e IKK β) y la proteína reguladora no enzimática conocida como NEMO (modulador esencial de NF- κ B ó IKK γ). La activación del dímero de NF- κ B se debe a la fosforilación inducida por IKK en I κ B, permitiendo la ubiquitinización de dicha molécula y su posterior degradación en el proteasoma. Una vez liberado de su inhibidor natural, el NF- κ B se transloca al núcleo e induce la expresión génica. Como resultado de la activación de este factor de transcripción se activa el gen de I κ B α , dando como resultado la síntesis de I κ B, que retiene nuevamente al NF- κ B en el citoplasma, terminando con la actividad transcripcional de éste último hasta que exista otra señal de activación persistente.

De acuerdo a lo anterior, existen mecanismos de control y regulación del NF- κ B que evitan la desregulación en la señalización y aseguran una respuesta efectiva que permita restablecer la homeostasis una vez eliminado el agente que produce el daño celular.^{2,13}

A continuación se explican las vías de activación del NF- κ B:

Vía clásica o canónica: involucra la estimulación de receptores de TNF (TNFR), IL-1 (IL1R), tipo toll (TLRs) y de células T. Para ejemplificar esta vía se describe la señalización desencadenada por la citocina TNF- α (Figura 1). La unión de TNF- α a su receptor conduce a la trimerización del receptor y al agrupamiento de dominios de muerte intracelulares, favoreciendo el reclutamiento de la

proteína adaptadora (TRADD [dominios de muerte asociados al TNF]) y de las ligasas E3 (TRAF2/5 [factor 2 y 5 asociados al receptor de TNF] y cIAP1/2 [proteínas 1 y 2 inhibidoras de la apoptosis]), así como de la quinasa RIP1 (proteína 1 de interacción con receptores).^{9,12,18}

La actividad de la proteína RIP1 es muy importante para la activación del NF- κ B. Una vez que se inicia esta cascada de señalización RIP1 es poliubiquitinizado en un residuo de lisina en la posición 377, cuando RIP ha sido poliubiquitinizado (la unión entre las diferentes ubiquitininas de esta cadena es sobre residuos de lisinas en la posición 63) se recluta la molécula TAK1 (quinasa activada por TGF- β) y al complejo IKK a través de la unión de dominios de ubiquitina de la molécula TAB2/3 y NEMO. TAK1 induce la fosforilación de IKK β iniciando la activación del complejo IKK. Otros estudios han demostrado la importancia en esta señalización de las moléculas HOIP, HOIL y SHARPIN en la ubiquitinización lineal de NEMO lo cual permite la fosforilación de IKK β . Una vez activado el complejo IKK se induce la fosforilación de I κ B α en residuos de serina en la posición 32 y 36, lo cual favorece la ubiquitinización de I κ B α (las ubiquitininas se unen entre sí en K48), una vez realizado este paso NF- κ B es activado e I κ B α es degradado en el proteasoma.^{9,12,18} La vía clásica o canónica es crucial para la activación de la inmunidad innata, inflamación así como para el proceso de inhibición de apoptosis que puede favorecer a células tumorales.^{9,12,18}

Vía alternativa o no canónica: participa en la activación de linfocitos B, organogénesis linfoide y en la inmunidad humoral. La activación se inicia por estímulos como el factor activador de células B, linfotoxina (LT) α ó β y CD40L. En el caso de CD40L, una vez que se une a su receptor se realiza el reclutamiento de TRAF6 y TRAF 2, 3 y 5, posteriormente se

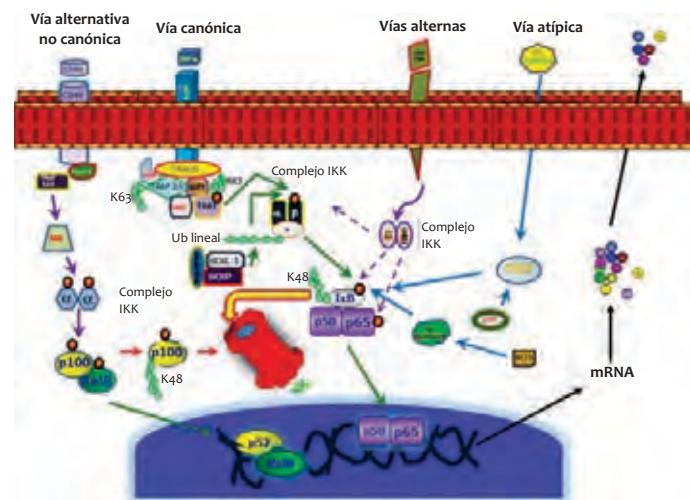


Figura 1. Representación esquemática de las diferentes vías que pueden desencadenar la activación del factor de transcripción NF- κ B. La vía alterna mediada por IKK α y TBK1 no ha sido descrita a detalle por lo cual es representada por flechas entrecortadas. K representa la posición en el residuo de lisina en el cual se unen entre sí las ubiquitininas. Ub lineal (ubiquitinización lineal) es el proceso descrito recientemente para IKK γ (NEMO), en el cual participan las moléculas HOIP, HOIL y SHARPIN, esta ubiquitinización lineal de NEMO permite la activación del complejo IKK.

activa la quinasa inductora de NF-κB (NIK) que induce la fosforilación del complejo IKK α ; este último participa en el proceso de fosforilación y ubiquitinización de p100, que es procesado por el proteasoma para liberar al heterodímero activo p52/RelB.^{9,12,18}

Contrario a lo que sucede con p100, p105 experimenta un corte proteolítico constitutivo que produce p50. La vía alternativa no canónica muestra una cinética de activación lenta en contraste a lo que sucede en la vía canónica.

Vías alternas: se ha descrito un nuevo complejo IKK que es activado por esteres de forbol [forbol miristato acetato (PMA)] y el lipopolisácarido (LPS). Esta vía involucra la activación de IKK ϵ y la quinasa de unión a TANK (TBK), estas son estructuralmente similares a las clásicas IKK α y β . Se ha descrito que IKK ϵ y TBK participan en la respuesta a infecciones virales porque ambas están involucradas en la fosforilación de los factores reguladores de interferón 3 y 7 y la subsecuente activación de interferón I.^{9,12,18}

Vía atípica: Existen otras señales cuyos mecanismos de acción son independientes de las vías antes mencionadas, aunque no han sido estudiados a profundidad, pero se ha demostrado que todas ellas desencadenan la activación del NF-κB. Por ejemplo, el daño al ADN por agentes físicos (radiación ultravioleta [UV], químicos (compuestos organofosforados) o biológicos (virus, bacterias), activan la caseína 2 quinasa (CK2) que fosforila IκB, permitiendo su ubiquitinización y degradación en el proteasoma.^{9,12,18} Otros estudios han demostrado la participación de p38 en el proceso de activación de CK2, así como especies reactivas del oxígeno (ROS) activan a enzimas tirosin-quinasas que favorecen la fosforilación de IκB y la activación del factor de transcripción NF-κB.^{19,20}

A pesar de los avances en el conocimiento de las vías de señalización y de las moléculas que participan en la activación del NF-κB, aún falta mucho para comprender este complejo proceso de regulación, ya que en algunas ocasiones, las moléculas involucradas en una vía de activación de NF-κB son reclutadas por el mismo estímulo (TNF, IL-1, LPS, CD40L) para participar en otra vía de señalización que culmina con la fosforilación y activación de este factor.^{22,21}

Una vez activado NF-κB se transloca al núcleo donde se vincula a sitios en regiones promotoras de numerosos genes que codifican para la síntesis de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-12; enzimas de respuesta a estrés (COX-2, iNOS y 5-lipooxigenasa); moléculas de adhesión celular (molécula de adhesión intracelular tipo 1 [ICAM-1], molécula de adhesión vascular tipo 1 [VCAM-1] y E-selectina). Proteínas de respuesta de fase aguda (amiloide sérico A, angiotensinógeno, ferritina, factor tisular y metaloproteasas); así como otras moléculas que participan en la respuesta inmune, inflamación y cáncer.^{12,21}

El NF-κB y respuesta inmune innata

La vía clásica de activación de este factor de transcripción es esencial para la inmunidad innata. La activación y translocación de NF-κB está asociada con un incremento en la transcripción de varios genes, entre ellos los que codifican para quimiocinas (IL-8), moléculas de adhesión (ICAM,

VCAM), citocinas (IL-1, IL-2, TNF- α , IL-12). Estas moléculas son importantes para iniciar la respuesta inmune innata ante la presencia de microorganismos y son requeridas para la migración de células fagocíticas, NK, entre otras, al sitio de la lesión. Una vez que han sido activadas, las células fagocíticas ingieren, degradan y matan bacterias, posteriormente; estas células migran a los órganos linfoides secundarios y tras el procesamiento antigenético llevan a cabo la presentación antigenética.²³

Las respuestas dependientes de NF-κB no son restringidas solamente a bacterias, incluso algunos parásitos pueden activar a este factor de transcripción, por ejemplo, el *Trypanosoma cruzi* activa al NF-κB cuando invade las células endoteliales, también a través de vías indirectas puede activarse la vía NF-κB como sucede cuando células epiteliales pulmonares liberan IL-1 en respuesta a la infección con *M. tuberculosis*.^{24,25}

Diversos productos bacterianos entre ellos el LPS activan a este factor gracias a la identificación de los TLRs, como moléculas de reconocimiento de patrones específicos no solo de bacterias sino también de virus y de otros microorganismos. Los TLRs están ampliamente distribuidos y presentes en macrófagos, células dendríticas, células B. Existe evidencia que también los expresan células T y las células NK.²³ Aunque los microorganismos pueden estimular la activación del NF-κB, otras moléculas asociadas con la inmunidad innata pueden también activarlo, entre ellas tenemos IL-1, IL-18, TNF- α y la señalización a través de CD28, estas moléculas pueden incrementar la habilidad innata de las células NK para producir IFN γ . Todos estos cofactores, están asociados con la activación de NF-κB, además existen sitios para este factor de transcripción en el promotor de IFN- γ , es probable que la activación de células NK para producir de manera importante IFN- γ , pueda depender del factor de transcripción NF-κB. Esta idea se fundamenta por estudios en los cuales células NK de ratones que carecen de la subunidad RelB tienen problemas para producir IFN- γ .²⁶ La activación de NF-κB comienza con el reconocimiento inicial de múltiples patógenos, que llevan al encendido de mecanismos microbicidas en macrófagos, producción de múltiples citocinas proinflamatorias, especies reactivas del oxígeno y activación de células NK que producen IFN- γ .

El NF-κB y respuesta inmune adaptativa

Muchos de los eventos que son importantes para activar o desencadenar la inmunidad innata en respuesta a infecciones son también, vitales para el desarrollo de respuestas protectoras mediadas por linfocitos T. Inhibidores químicos que bloquean la activación de NF-κB evitan la maduración de las células dendríticas, por lo tanto hay una menor expresión de moléculas MHC II y moléculas coestimuladoras como B7, las cuales son requeridas para una eficiente estimulación de células T CD4 $^+$. La expresión de muchos de los miembros de la familia NF-κB en células T indica que probablemente este factor está involucrado en los procesos de activación y función de los linfocitos. El desarrollo de respuestas por parte de linfocitos T está dada por un proceso de proliferación y

expansión de células específicas en respuesta a la presencia de un antígeno y por la pérdida del exceso de células T tan pronto se elimina al patógeno. En adición, el mantenimiento de células T de memoria permite montar una respuesta rápida en caso de tratarse del mismo patógeno. NF-κB ha sido recientemente involucrado en desencadenar señales implicadas en el proceso de memoria celular.^{27,28} Existen estudios que vinculan a este factor con la proliferación de células T, en donde se establece un vínculo claro entre la activación de este factor de transcripción y la expresión de ciclina D1, la cual es una molécula importante para la síntesis de ADN en la célula.²⁹

Las respuestas de las células T pueden ser divididas en diferentes perfiles entre ellos Th1 dominada por la producción de IFN-γ y asociada con inmunidad celular; mientras Th2 se caracteriza por la producción de IL-4 e IL-5 asociadas con la inmunidad humorar. Este primer paso en agrupar las respuestas de las células T como Th1 o Th2, permitió comprender cómo las células T contribuyen a la susceptibilidad o resistencia a diferentes tipos de patógenos. El NF-κB está involucrado en la producción de IL-12 requerida para la generación de respuestas Th1, a su vez puede también tener un papel directo en el desarrollo de respuestas de polarización de células T hacia el perfil Th2.^{30,31} Con respecto a la regulación de respuestas Th2 por NF-κB, estudios realizados han mostrado la participación de este factor en respuestas Th2. Por ejemplo, el NF-κB regula la expresión del factor de transcripción GATA3, el cual tiene un importante papel en la diferenciación de células Th2, así como en la producción de IL-4 e IL-5.³¹ En células B, NF-κB ejerce funciones importantes, como evitar el proceso de apoptosis e inducir respuestas proliferativas. La identificación de este factor de transcripción se realizó en células B, lo cual nos da una idea de la importancia de NF-κB en estas células.^{32,33}

El NF-κB e inflamación

La inflamación es una respuesta inespecífica frente a agresiones del medio, ya sean internas o externas. La respuesta inflamatoria se desarrolla con el fin de aislar y destruir al agente dañino, así como reparar el tejido u órgano dañado.³⁴ La respuesta inflamatoria está caracterizada por una activación coordinada de varias vías de señalización que regulan la expresión de mediadores pro y antiinflamatorios tanto en células residentes en los tejidos como en los leucocitos reclutados de la sangre. Actualmente, mucho de nuestro conocimiento de señalización en inflamación se ha obtenido por el estudio de miembros de las familias de los receptores de TNF e IL-1, así como los receptores de reconocimiento de patrones moleculares microbianos como son los TLRs que pertenecen a la familia de receptores de IL-1. La interleucina 1 y TNF-α representan los arquetipos de citocinas proinflamatorias que son rápidamente liberadas en respuesta a una infección o a un daño en un tejido.^{3,8}

Los TLRs reconocen patrones moleculares microbianos y representan un sistema de reconocimiento ampliamente distribuido que puede desencadenar el proceso inflamatorio. Sin embargo, existen algunos estudios en donde se ha

demostrado que ligandos endógenos pueden interactuar con los TLRs durante alguna lesión en algún tejido o en ciertas enfermedades, estos receptores podrían actuar también para promover la inflamación en ausencia de infección.^{8,35} La respuesta inflamatoria involucra una serie de pasos donde diversos mediadores son liberados, además se lleva a cabo el reclutamiento de leucocitos circulantes, que se activan una vez localizados en el sitio de la inflamación y liberan otras sustancias que participan en este proceso. Esta respuesta es autolimitada y se resuelve a través de la liberación de mediadores endógenos antiinflamatorios (IL-10, indoleamina).³⁶

La acumulación y activación persistente de leucocitos puede llevar a un escenario de inflamación crónica. Los tratamientos actuales para bloquear el proceso inflamatorio se basan en la inhibición de mediadores proinflamatorios y de los elementos que inician este proceso. Sin embargo, el estudio detallado de los mecanismos por los cuales la respuesta inflamatoria se controla y apaga puede proveer nuevas dianas en el tratamiento de la inflamación crónica. Aunque los receptores para TNF, IL-1 y TLRs son todos estructuralmente diferentes, usan mecanismos de transducción de señales similares que incluyen la activación del complejo IKK y NF-κB.²

El NF-κB incrementa la expresión de genes que codifican para citocinas, enzimas y moléculas de adhesión involucradas en los procesos inflamatorios agudos y crónicos. En procesos inflamatorios crónicos, las moléculas de adhesión reclutan a los neutrófilos, eosinófilos, y linfocitos T, de la circulación al sitio de la inflamación esto exacerba el proceso de inflamación. NF-κB regula la expresión de varios genes que codifican moléculas de adhesión tales como ICAM, VCAM, y E selectina.^{34,37}

La producción de IL-1β, TNF-α, IL-6, el factor estimulante de colonias de macrófagos-granulocitos y muchas otras citocinas y quimiocinas están incrementados en pacientes con asma, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, entre otras. Aunque las enfermedades inflamatorias crónicas se manifiesta de manera particular, todas comparten mecanismos moleculares comunes, como sobreproducción de citocinas proinflamatorias, incremento en la expresión de receptores a nivel de membrana celular y expresión de moléculas de adhesión en células del sistema inmune. Está claro que el factor de transcripción NF-κB contribuye a los mecanismos de encendido y retroalimentación que controlan la inflamación. Futuros estudios que evalúen los diversos roles que puede desempeñar el factor NF-κB en las enfermedades inflamatorias son requeridos para determinar si esta vía puede ser un blanco terapéutico adecuado para controlar y regular este proceso.

El NF-κB y cáncer

El desarrollo de cáncer esta caracterizado por una mutación en algún gen que conduce a la célula a un proceso de proliferación y desregulación celular, con riesgo de daño permanente al material genético. Las causas genéticas y estímulos externos pueden facilitar e inducir alteraciones genéticas en las células ocasionando mutaciones que

promuevan el inicio y progresión del cáncer. En estos casos la inflamación es necesaria para limitar, controlar y erradicar el daño causado por agentes físicos, químicos o biológicos, pero en otras circunstancias también puede actuar como factor desencadenante en el desarrollo de tumores.³⁸ Estudios han demostrado que el incremento en la susceptibilidad de las células para sufrir mutaciones y volverse cancerosas se incrementa cuando son expuestas a un proceso inflamatorio crónico. Aunque se conoce poco sobre el vínculo entre inflamación y cáncer, se ha propuesto un posible rol del factor de transcripción NF-κB.^{9,38} Mientras que la inflamación aguda es parte de una respuesta de defensa, la inflamación crónica mediante la secreción de diversos mediadores puede conducir a alteraciones o mutaciones en las células expuestas a estos, lo que ocasiona una pérdida del control de regulación del ciclo celular, por lo tanto a favorecer el proceso tumoral.⁹

Proliferación celular y el NF-κB

Se ha demostrado que el TNF-α actúa como factor de crecimiento en diversos tumores, entre ellos, el glioblastoma y el linfoma cutáneo de células T; la IL-1 en leucemia aguda mielógena y la IL-6 en mieloma y cáncer de cuello. Otras moléculas que participan en la transición de las células de G1 a la fase S son reguladas por este factor de transcripción como es el caso para la ciclina D1. Las prostaglandinas, entre ellas PGE2, inducen proliferación de células tumorales, la enzima COX-2 controla la producción de PGE2. La regulación y control de la actividad de COX-2 es gobernada en gran medida por NF-κB. También factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento endotelial (EGF) inducen proliferación de células tumorales a través de la activación de NF-κB.^{39,40}

Acción del NF-κB en sobrevida tumoral

El NF-κB controla diversos genes involucrados en el proceso de sobrevida celular: *IAP-1*, *IAP-2*, *XIAP*, *cFLIP*, *TRAF1*, *TRAF2*, *Bcl-2*, *Bcl-XL*, *A1*, y *survivina*. *Bcl-XL* suprime la liberación de citocromo C de la mitocondria, las proteínas IAPs bloquean e inhiben la actividad de las caspasas 3 y 9. Mientras *cFLIP* inhibe la caspasa 8. Un punto importante a resaltar es que el NF-κB ha sido vinculado con funciones antiapoptóticas en tumores tales como linfoma de células T, melanoma, cáncer de páncreas, de próstata, de mama, tumores de células B, de granulocitos, de macrófagos, de células musculares y de osteoclastos.^{38,40,41}

El NF-κB e invasión tumoral

El NF-κB regula proteasas que pueden favorecer el proceso de diseminación tumoral, las metaloproteinasas de matriz (MMPs) y el activador de plasminógeno tipo uroquinasa proteasa (uPA). Las MMPs promueven el crecimiento de las células tumorales a través de la interacción con integrinas y moléculas de la matriz extracelular, también realizan el corte de receptores como el factor de crecimiento tipo insulina y de precursores de factores de crecimiento, incluyendo el TGFβ. Las MMPs promueven la angiogénesis por incrementar la biosdisponibilidad de factores de crecimiento proangiogénicos. También regulan la invasión y migración,

degradando los componentes estructurales de la matriz extracelular, en particular por el corte de laminina 5. La uPA es otra proteasa involucrada en este proceso, su promotor contiene un sitio de unión a NF-κB que directamente regula la inducción de uPA por RelA. Estudios recientes han demostrado que la quinasa 3 fosfatoinositol (PI3K) la cual esta activa constitutivamente en muchos tumores controla la expresión de uPA a través de la activación de NF-κB.^{40,41}

Angiogénesis y el NF-κB

Se sabe con certeza que la angiogénesis es un paso necesario para la progresión del tumor y que este proceso es dependiente de quimiocinas (MCP-1, IL-8) y factores de crecimiento (VEGF) producidos por neutrófilos y otras células que participan en el proceso inflamatorio. La producción de estos factores angiogénicos es regulada por NF-κB. Se ha demostrado que este factor induce un incremento en la expresión de IL-8 y VEGF en células tumorales entre ellas PC3, en cáncer de colon y en cáncer de próstata.^{40,43}

Rol del NF-κB en mestástasis

El proceso de metástasis tumoral involucra una serie de pasos que favorecen la circulación de células tumorales a través de los vasos sanguíneos, su extravasación y localización en un órgano en particular, hasta su posterior crecimiento y proliferación. Mientras que MMPs, uPA y citocinas participan en los mecanismos de invasión y angiogénesis, quimiocinas como SDF-1a y su receptor tal como CXCR4 parecen participar en los mecanismos involucrados en la formación de metástasis. En estudios se ha observado que el bloqueo de NF-κB induce una regulación negativa de MMP-9, aUPA y además se monta una regulación positiva de TIMP-1 y 2 así como de PAI2 con funciones antimetastásicas. NF-κB puede regular la migración de las células tumorales dentro y fuera de las paredes de los vasos sanguíneos. La habilidad para desplazarse a través de las paredes de los vasos sanguíneos es mediada por moléculas específicas que son expresadas en las células endoteliales en respuesta a un número de señales originadas a partir de moléculas proinflamatorias.^{40,41}

Activación y mecanismos constitutivos del NF-κB en cáncer

El proceso que regula su activación constitutiva en tumores no se conoce con precisión. En condiciones "normales" la activación de este factor de transcripción ha mostrado ser dependiente del estímulo, por ejemplo TNF-α induce su activación en ciertas células, mientras que en otras el estímulo que activa a este factor es desencadenado por IL-1 o por hipoxia. El estímulo responsable para la activación constitutiva de este factor en muchos tipos de células no se conoce. Los mecanismos que conducen al efecto de quimioresistencia y radioresistencia en las células tumorales no están del todo claro, sin embargo es seguro que el factor NF-κB desempeñe un papel importante en estos procesos.^{43,44}

La señalización mediada por el factor de crecimiento epidermal, HER-2/neu, PI3K, IKK, y CK2 ha sido

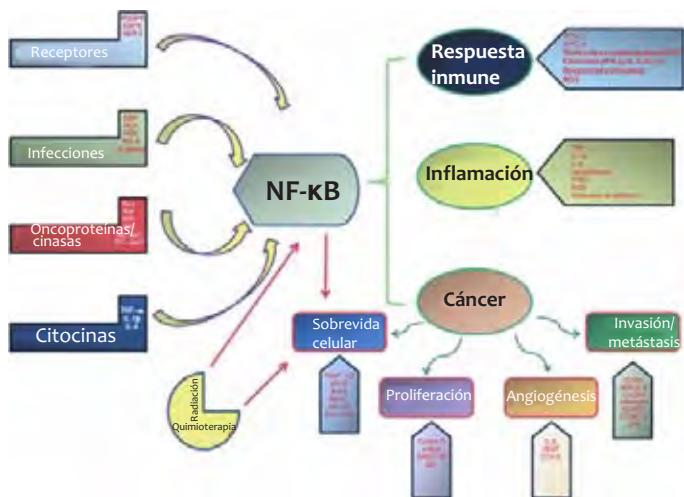


Figura 2. Factores que inducen la activación constitutiva o desregulación de NF-κB en la respuesta inmune, inflamación y cáncer. Los tratamientos antitumorales entre los cuales está el uso de radiación y la quimioterapia suelen inducir como efecto colateral el encendido de la vía NF-κB lo cual contribuye a incrementar la resistencia antitumoral en las células que sobreviven al tratamiento.

demostrada en cáncer de mama, así mismo la señalización por el factor de crecimiento de hepatocitos, PI3K, Pak e IKK se ha observado en cáncer de próstata y la activación constitutiva de NF-κB por efecto del complejo IKK en carcinoma de colon, linfomas y melanomas.^{41,45,46,49}

El oncogén de fusión *BCR-ABL* ha sido implicado en la activación de NF-κB, favoreciendo la sobrevida celular y tumorigénesis en leucemias. Algunos otros mecanismos que inducen la activación constitutiva de NF-κB son las proteínas oncongénicas Ras, Raf, y la sobreexpresión de transglutaminasa, la expresión de proteínas virales (virus de leucemia de células T [HTLV], virus del herpes asociado a sarcoma de kaposi [HVKH], virus herpes 8 humano [VHH], virus Epstein Barr [EBVB], virus de la hepatitis B [HBV]), algunos componentes de la bacteria *Helicobacter pilori*, entre otros (Figura 2).^{48,50}

Conclusiones

NF-κB es un factor de transcripción esencial para desencadenar una adecuada respuesta inflamatoria, así como una respuesta inmune innata y adaptativa. El proceso de activación de este factor es regulado estrechamente para asegurar que se elimine el patógeno o se restablezca la homeostasis en las células, de esta manera se evita la desregulación en sus funciones biológicas. Sin embargo, en determinadas ocasiones los mecanismos que controlan este proceso colapsan, por lo que persiste la actividad de NF-κB favoreciendo la aparición de procesos de tipo autoinmune, inflamatorio crónico o tumorales. Futuros estudios son necesarios para lograr comprender las diferentes moléculas que interaccionan en el proceso de activación de NF-κB, su interrelación y los procesos que ocasionan su desregulación, esto permitirá el diseño de fármacos o compuestos que inhiban de manera selectiva a este factor o a las moléculas que

participan en su vía de señalización, permitiendo dar un mejor manejo y tratamiento en este tipo de padecimientos.

Referencias bibliográficas

- Baltimore D. Discovering NF-κB. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009 Jul; (1) 1-3.
- Li Q, Verma IM. NF-κB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002 Oct; 2(10):725-734.
- Rahman MM, McFadden G. Modulation of NF-κB signalling by microbial pathogens. *Nat Rev Microbiol* 2011 Abr; 9(4):291-306.
- Simmonds RE, Foxwell BM. Signalling, inflammation and arthritis. *Rheumatology*. 2008 May 1; 47(5):584-590.
- Baker RG, Hayden MS, Ghosh S. NF-κB, inflammation, and metabolic disease. *Cell Metab*. 2011 Ene 5; 13(1):11-22.
- Liu SF, Malik AB. NF-κB activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *American Journal of Physiology - Lung Cell Mol Phys*. 2006 Abr 1; 290(4):L622-L645.
- Okamoto T. NF-κB and rheumatic diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006 Dic; 6(4):359-372.
- Wang S, Liu Z, Wang L, Zhang X. NF-κB signaling pathway, inflammation and colorectal cancer. *Cell Mol Immunol* 2009 Oct; 6(5):327-334.
- Okamoto T, Sanda T, Asamitsu K. NF-κB signaling and carcinogenesis. *Curr Pharm Des* 2007; 13(5):447-462.
- Ban JO, Oh JH, Son SM, Won D, Song HS, Han SB, et al. Troglitazone, a PPAR agonist, inhibits human prostate cancer cell growth through inactivation of NF-κB via suppression of GSK-3β expression. *Cancer Biol Ther*. 2011; 12(4).
- Bravo-Cuellar A, Ortiz-Lazareno PC, Lerma-Díaz JM, Domínguez-Rodríguez JR, Jave-Suárez LF, Aguilar-Lemarroy A, et al. Sensitization of cervix cancer cells to Adriamycin by Pentoxyfylline induces an increase in apoptosis and decrease senescence. *Mol Cancer*. 2010; 9(1):114.
- Gordon JW, Shaw JA, Kirshenbaum LA. Multiple Facets of NF-κB in the Heart: To Be or Not to NF-κB. *Circ Res* 2011 Abr 29; 108(9):1122-1132.
- Chen ZJ. Ubiquitin signalling in the NF-κB pathway. *Nat Cell Biol*. 2005; 7(8):758-765.
- Chen ZJ, Sun LJ. Nonproteolytic Functions of Ubiquitin in Cell Signaling. *Molecular Cell*. 2009; 2; 33(3):275-286.
- Gerlach B, Cordiner SM, Schmukle AC, Emmerich CH, Rieser E, Haas TL, et al. Linear ubiquitination prevents inflammation and regulates immune signalling. *Nature*. 2011 Mar 31; 471(7340):591-596.
- Ikeda F, Dikic I. Atypical ubiquitin chains: new molecular signals. *EMBO Rep*. 2008 Jun; 9(6):536-542.
- Oeckinghaus A, Ghosh S. The NF-κB Family of Transcription Factors and Its Regulation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009 Oct; 1(4).
- Ikeda F, Deribe YL, Skåland SS, Stieglitz B, Grabbé C, Franz-Wachtel M, et al. SHARPIN forms a linear ubiquitin ligase complex regulating NF-κB activity and apoptosis. *Nature*. 2011 Mar 31; 471(7340):637-641.
- Yin XJ, Ma JYC, Antonini JM, Castranova V, Ma JKH. Roles of Reactive Oxygen Species and Heme Oxygenase-1 in Modulation of Alveolar Macrophage-Mediated Pulmonary Immune Responses to Listeria monocytogenes by Diesel Exhaust Particles. *Toxicol Sci*. 2004 Nov 1; 82(1):143-153.
- Naidu S, Wijayanti N, Santoso S, Kietzmann T, Immenschuh S. An atypical NF-κB-regulated pathway mediates phorbol ester-dependent Heme oxygenase-1 gene activation in monocytes. *Cell Commun Signal*. 2009; 7(Suppl 1):A6.
- Ortiz-Lazareno PC, Hernandez-Flores G, Domínguez-Rodríguez JR, Lerma-Díaz JM, Jave-Suárez LF, Aguilar-Lemarroy A, Gomez-Contreras PC, Scott-Algara D, Bravo-Cuellar A. MG132 proteasome inhibitor modulates proinflammatory cytokines production and expression of their receptors in U937 cells: involvement of nuclear factor-κB and activator protein-1. *Immunology*. 2008 Aug; 124(4):534-41.
- Lerma-Díaz JM, Hernández-Flores G, Domínguez-Rodríguez JR, Ortiz-Lazareno PC, Gómez-Contreras P, Cervantes-Munguía R, Scott-Algara D, Aguilar-Lemarroy A, Jave-Suárez LF, Bravo-Cuellar A. In vivo and in vitro sensitization of leukemic cells to adriamycin-induced apoptosis by pentoxyfylline. Involvement of caspase cascades and IκBα phosphorylation. *Immunol Lett*. 2006 Mar 15; 103(2):149-58.
- Mogensen TH. Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clin Microbiol Rev*. 2009 Abr 1; 22(2):240-273.
- Ba X, Gupta S, Davidson M, Garg NJ. Trypanosoma cruzi induces the reactive oxygen species-PARP-1-RelA pathway for up-regulation of cytokine expression in cardiomyocytes. *J Biol Chem* 2010 Abr 9; 285(15):11596-11606.
- Ciaramella A, Cavone A, Santucci MB, Garg SK, Sanarico N, Bocchino M, et al. Induction of Apoptosis and Release of Interleukin-1β by Cell Wall-Associated 19-kDa Lipoprotein during the Course of Mycobacterial

- Infection. *J Infect Dis.* 2004;190(6):1167-1176.
- 26.Tuosto L. NF- κ B family of transcription factors: biochemical players of CD28 co-stimulation. *Immunol Lett.* 2011 Mar 30;135(1-2):1-9.
- 27.Gharagozloo M, Velardi E, Bruscoli S, Agostini M, Di Sante M, Donato V, et al. Silymarin suppress CD4+ T cell activation and proliferation: effects on NF- κ pA B activity and IL-2 production. *Pharmacol Res.* 2010 May;61(5):405-409.
- 28.Huang S, Tsai H, Tzeng H, Liao H, Hsu P. Lipid Raft Assembly and Lck Recruitment in TRAIL Costimulation Mediates NF- κ B Activation and T Cell Proliferation. *J Immunol.* 2011 Ene 15;186(2):931-939.
- 29.Hinz M, Krappmann D, Eichten A, Heder A, Scheidereit C, Strauss M. NF- κ pA B function in growth control: regulation of cyclin D1 expression and G0/G1-to-S-phase transition. *Mol Cell Biol.* 1999 Abr;19(4):2690-2698.
- 30.Hanief Sofi M, Wei Li, Kaplan Mark H, Chang Cheong-Hee. Elevated IL-6 expression in CD4 T cells via PKC θ and NF- κ B induces Th2 cytokine production. *Mol Immunol.* 2009; 46(7): 1443-1450.
- 31.Das J, Chen CH, Yang L, Cohn L, Ray P, Ray A. A critical role for NF- κ pA B in GATA3 expression and TH2 differentiation in allergic airway inflammation. *Nat Immunol* 2001 Ene;2(1):45-50.
- 32.Moscat J, Diaz-Meco MT, Rennert P. NF- κ B activation by protein kinase C isoforms and B-cell function. *EMBO Rep.* 2003 1;4(1):31-36.
- 33.Hayden MS, West AP, Ghosh S. NF- κ pA B and the immune response. *Oncogene.* 2006 Oct 30;25(51):6758-6780.
- 34.Linde A, Mosier D, Blecha F, Melgarejo T. Innate immunity and inflammation—New frontiers in comparative cardiovascular pathology. *Cardiovasc Res.* 2007 Ene 1;73(1):26-36.
- 35.Lai Y, Gallo RL. Toll-like receptors in skin infectious and inflammatory diseases. *Infect Disord Drug Targets.* 2008 Sep;8(3):144-155.
- 36.Smallie T, Ricchetti G, Horwood NJ, Feldmann M, Clark AR, Williams LM. IL-10 inhibits transcription elongation of the human TNF gene in primary macrophages. *J Exp Med.* 2010 Sep 27;207(10):2081-2088.
- 37.Israël A. The IKK complex, a central regulator of NF- κ pA B activation. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2010 Mar;2(3):a000158.
- 38.Lee CH, Jeon Y, Kim S, Song Y. NF- κ pA B as a potential molecular target for cancer therapy. *Biofactors.* 2007;29(1):19-35.
- 39.Magna N, Toillon R, Bottero V, Didelot C, Houtte P, Gerard J, et al. NF- κ B modulation and ionizing radiation: mechanisms and future directions for cancer treatment. *Cancer Letters.* 2006 1;231(2):158-168.
- 40.Solinas G, Germano G, Mantovani A, Allavena P. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation. *J of Leuk Biol.* 2009 Nov 1;86(5):1065-1073.
- 41.Maeda S, Omata M. Inflammation and cancer: role of nuclear factor- κ pA B activation. *Cancer Sci.* 2008 May;99(5):836-842.
- 42.Hirsch J, Johnson CL, Nelius T, Kennedy R, Riese WD, Filleur S. PEDF inhibits IL8 production in prostate cancer cells through PEDF receptor/phospholipase A2 and regulation of NF κ B and PPAR γ . *Cytokine.* 2011. Available online 13 May 2011.
- 43.Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol.* 2006 Nov 30;72(11):1605-1621.
- 44.Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe. *Clin. Cancer Res.* 2009 Ene 15;15(2):425-430.
- 45.Le Page C, Kourmakpayi IH, Lessard L, Mes-Masson A, Saad F. EGFR and Her-2 regulate the constitutive activation of NF- κ pA B in PC-3 prostate cancer cells. *Prostate.* 2005 10;65(2):130-140.
- 46.Zheng C, Yin Q, Wu H. Structural studies of NF- κ B signaling. *Cell Res.* 2011 Ene;21(1):183-195.
- 47.Karin M. Nuclear factor- κ pA B in cancer development and progression. *Nature.* 2006 May 25;441(7092):431-436.
- 48.Cox AD, Der CJ. The dark side of Ras: regulation of apoptosis. *Oncogene.* 2030;22(56):8999-9006.
- 49.Bassères DS, Baldwin AS. Nuclear factor- κ pA B and inhibitor of κ pA B kinase pathways in oncogenic initiation and progression. *Oncogene.* 2006 Oct 30;25(51):6817-6830.
- 50.Li Z, Tang Q, Wang J, Zhou L, Huang W, Liu R, et al. Hepatitis C virus core protein induces malignant transformation of biliary epithelial cells by activating nuclear factor- κ pA B pathway. *J Gastroenterol Hepatol* 2010 Jul;25(7):1315-1320.