

Factor Nuclear κ B (NF- κ B) y Autoinmunidad

Claudia Metz B., PhD.

Depto. de Inmunología Clínica y Reumatología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

La familia del factor nuclear κ B (NF- κ B) es clave en el control de las respuestas inmune innata y adaptativa. NF- κ B fue identificado inicialmente como un regulador de la expresión del gen de la cadena liviana kappa de las inmunoglobulinas en linfocitos B murinos, encontrándose posteriormente en el resto de los distintos tipos celulares. Se han caracterizado distintos tipos de proteínas NF- κ B. La forma activada de NF- κ B es un homo o heterodímero, el cual normalmente consiste en dos proteínas, una subunidad p65 (también conocida como RelA) y una subunidad p50. Otros miembros de esta familia, como c-Rel, RelB y p52, pueden formar parte de la forma activada de NF- κ B, pudiendo estas distintas combinaciones activar grupos diferentes de genes blanco. NF- κ B se encuentra en el citoplasma unido a sus inhibidores I κ B (I κ B α , I κ B β , I κ B ϵ), en las células que no han sido estimuladas, previniendo su entrada al núcleo. Muchos estímulos activan NF- κ B, incluyendo citoquinas, activadores de proteína quinasa C, virus y estrés oxidativo. Cuando las células son estimuladas se gatillan cascadas de señalización que convergen en la activación de quinasas específicas (quinasa de I κ B o IKK), las que fosforilan I κ B, siendo posteriormente ubiquitinadas y degradadas por el proteasoma, liberando NF- κ B. La degradación de I κ B permite la translocación de las proteínas NF- κ B al núcleo y su unión a secuencias específicas del DNA, regulando la transcripción de un gran número de genes, incluyendo péptidos antibacterianos, citoquinas, quimioquinas, proteínas de respuesta al estrés y proteínas antiapoptóticas (Figura 1). La actividad de NF- κ B es esencial para la activación y sobrevivencia de linfocitos y para poder montar una respuesta inmune normal.¹

La activación constitutiva de NF- κ B ha sido asociada con enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple, asma y enfermedad inflamatoria intestinal. Por otra parte, esta ruta es blanco de la mayoría de las drogas antiinflamatorias e inmunosu-

presoras utilizadas actualmente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, por ejemplo, glucocorticoides,^{2, 3} metotrexato,⁴ sulfasalazina^{5, 6} y salicilato.⁷ Un mejor entendimiento de la ruta de activación de NF- κ B otorga una excelente plataforma para el desarrollo de nuevas terapias para las enfermedades inflamatorias.

Los primeros indicios de la participación de NF- κ B en el proceso inflamatorio observado en AR están dados por la detección de las subunidades p50 y p65 en el núcleo de macrófagos, células endoteliales y otros tipos celulares presentes en la sinovial de pacientes con AR.^{8, 9} También se ha observado que al estimular sinoviocitos con TNF- α , se activa NF- κ B, favoreciendo su proliferación.¹⁰ La activación de NF- κ B se ha asociado a la producción de COX-2 en sinoviocitos.¹¹ También aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8), VEGF, metaloproteasas (MMP1, 2, 3 y 13), las que participan en los procesos inflamatorios, angiogénicos y destructivos que se desarrollan en las articulaciones de los pacientes con AR.¹² Por último, se ha descrito la participación de este sistema en la desregulación de la osteoclastogénesis, que lleva a la destrucción ósea en las articulaciones de los pacientes con AR.^{13, 14}

La inhibición de NF- κ B en modelos animales de AR, a través de distintos métodos, mejora o detiene el desarrollo de la enfermedad, incluida la destrucción ósea.¹⁵⁻¹⁸

La participación o el estado de activación de NF- κ B en lupus eritematoso generalizado (LEG) es menos clara. Existen descritas dos anomalías de este sistema en esta enfermedad. En la primera se encontró una disminución en la expresión de p65 en linfocitos T de pacientes con LEG y de la entrada de NF- κ B al núcleo, durante la activación *in vitro*, lo que explicaría la menor producción de IL-2 en estos linfocitos.¹⁹ Nosotros hemos descrito una sobreexpresión de *c-rel* en los linfocitos de pacientes con LEG, la que se hace mucho más evidente durante la activación de estas células *in vitro*.²⁰ Esta sobreexpresión de *c-rel*

la hemos observado también en linfocitos T de pacientes con AR, produciéndose una mayor entrada de esta proteína durante la activación, lo que se traduce en una mayor producción de IL-2 por parte de estas células. La hipometilación del DNA que ha sido descrita en los linfocitos de los pacientes con LEG y AR²¹ podría explicar la sobreexpresión de *c-rel*, ya que ésta también se produce en linfocitos T tratados con drogas que inhiben la metilación del DNA.

A pesar de la gran cantidad de información que demuestra la participación de NF- κB en AR y otras enfermedades inflamatorias, existen consideraciones importantes que hay que tener en cuenta si se piensa en el bloqueo o inhibición de este sistema para el tratamiento de estas enfermedades. NF- κB participa en defensa, homeostasis, sobrevivencia celular y respuesta ante estrés, por lo que una inhibición sistémica de éste debe ser evaluada con mucho cuidado.

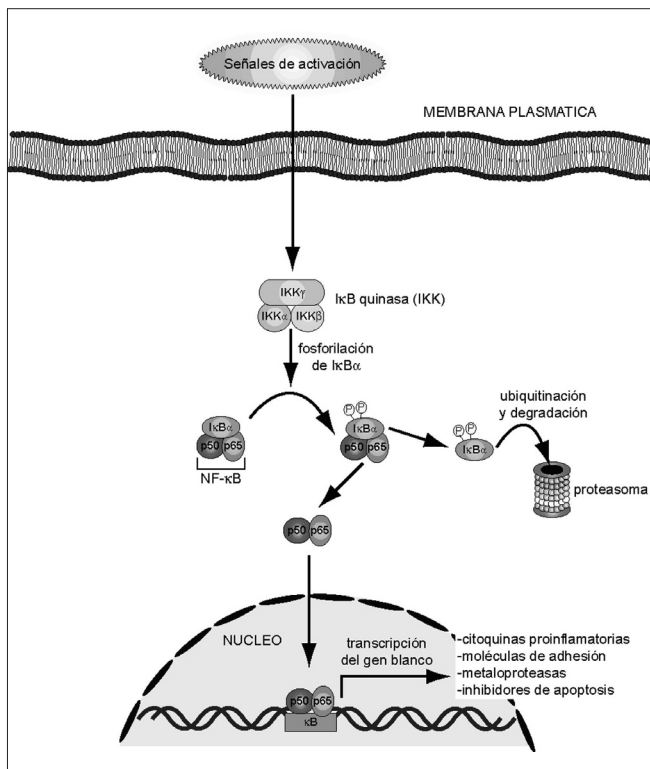


Figura 1. Ruta de activación de NF- κB .

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Li Q y Verma IM. NF-kappaB regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:725-34.
2. Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmsberg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappaB activity through induction of I kappaB synthesis. *Science* 1995; 270, 286-90.

3. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS, Jr. Role of transcriptional activation of I kappaB alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995; 270:283-6.
4. Majumdar S y Aggarwal BB. Methotrexate suppresses NF-kappaB activation through inhibition of I kappaB alpha phosphorylation and degradation. *J Immunol* 2001; 167:2911-20.
5. Egan LJ y Sandborn WJ. Inhibition of nuclear factor kappaB by sulfasalazine: a new target for inflammatory bowel disease therapy? *Gastroenterology* 1998; 115:1295-6.
6. Wahl C, Liptay S, Adler G, Schmid RM. Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappaB. *J Clin Invest* 1998; 101:1163-74.
7. Kopp E y Ghosh S. Inhibition of NF-kappaB by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994; 265:956-9.
8. Handel ML, McMorrow LB y Gravallesse EM. Nuclear factor-kappaB in rheumatoid synovium. Localization of p50 and p65. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1762-70.
9. Marok R, Winyard PG, Coumbe A, Kus ML, Gaffney K, Blades S, Mapp PI, Morris CJ, Blake DR, Kaltschmidt C, Baeuerle PA. Activation of the transcription factor nuclear factor-kappaB in human inflamed synovial tissue. *Arthritis Rheum* 1996; 39:583-91.
10. Fujisawa K, Aono H, Hasunuma T, Yamamoto K, Mita S, Nishioka K. Activation of transcription factor NF-kappaB in human synovial cells in response to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1996; 39:197-203.
11. Crofford LJ, Tan B, McCarthy CJ, HIA T. Involvement of nuclear factor kappaB in the regulation of cyclooxygenase-2 expression by interleukin-1 in rheumatoid synoviocytes. *Arthritis Rheum* 1997; 40:226-36.
12. Andreaskos E, Smith C, Kiriakidis S, Monaco C, de Martin R, Brennan FM, Paleolog E, Feldmann M, Foxwell BM. Heterogeneous requirement of I kappaB kinase 2 for inflammatory cytokine and matrix metalloproteinase production in rheumatoid arthritis: implications for therapy. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1901-12.
13. Walsh NC y Gravallesse EM. Bone loss in inflammatory arthritis: mechanisms and treatment strategies. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:419-27.
14. Gravallesse EM. Bone destruction in arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61 Suppl 2:ii84-6.
15. Tomita T, Takeuchi E, Tomita N, Morishita R, Kaneko M, Yamamoto K, Nakase T, Seki H, Kato K., Kaneda Y, Ochi T. Suppressed severity of collagen-induced arthritis by in vivo transfection of nuclear factor kappaB decoy oligodeoxynucleotides as a gene therapy. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2532-42.
16. Tak PP, Gerlert DM, Uppelle KR, van de Geest DA, Overbeek M, Bennett BL, Boyle DL, Manning AM, Firestein GS. Inhibitor of nuclear factor kappaB kinase beta is a key regulator of synovial inflammation. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1897-907.
17. McIntyre KW, Shuster DJ, Gillooly KM, Dambach DM, Pattoli MA, Lu P, Zhou XD, Qiu Y, Zusi FC, Burke JR. A highly selective inhibitor of I kappaB kinase, BMS-345541, blocks both joint inflammation and destruction in collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2652-9.
18. Jimi E, Aoki K, Saito H, D'Acquisto F, May MJ, Nakamura I, Sudo T, Kojima T, Okamoto F, Fukushima, H, Okabe K, Ohya K, Ghosh S. Selective inhibition of NF-kappaB blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction in vivo. *Nat Med* 2004; 10:617-24.
19. Wong HK, Kammer GM, Dennis G, Tsokos GC. Abnormal NF-kappaB activity in T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus is associated with decreased p65-RelA protein expression. *J Immunol* 1999; 163:1682-9.
20. Burgos P, Metz C, Bull P, Pincheira R, Massardo L, Errazuriz C, Bono MR, Iacobelli S, Gonzalez A. Increased expression of c-rel, from the NF-kappaB/Rel family, in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2000; 7:116-27.
21. Richardson B, Scheinbart L, Strahler J, Gross L, Hanash S, Johnson M. Evidence for impaired T cell DNA methylation in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1665-73.