

NFκB y su Importancia en Artritis e Inflamación

Claudia Metz Baer, PhD

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

Resumen

El factor de transcripción NFκB tiene una participación muy importante en el desarrollo y mantención de una serie de patologías humanas, principalmente aquellas con un componente inflamatorio, como la artritis reumatoide (AR). Al mismo tiempo participa en procesos tan diversos como la regulación de la respuesta inmune y el desarrollo embrionario. Una mejor comprensión de los mecanismos y funciones de NFκB permitiría el desarrollo de drogas específicas y efectivas para el tratamiento de patologías inflamatorias y autoinmunes, tratando de no interferir con las funciones normales de este sistema.

Palabras clave: NFκB, autoinmunidad, inflamación.

Summary

Transcription factor NFκB has an important role in development and maintenance of a lot of human pathologies, mainly those with an inflammatory component, for example rheumatoid arthritis (RA). At the same time, it participates in processes as diverse as development and immune response. A better understanding of NFκB mechanisms and functions will allow the development of more specific and effective drugs for the treatment of inflammatory and autoimmune disorders, without interfering with normal functions of this system.

Key words: NFκB, autoimmunity, inflammation.

La familia del factor nuclear κβ (NFκB) es una de las más estudiadas en vertebrados. Es clave en el control de la respuesta inmune innata y adaptativa. NFκB 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. Desde su descubrimiento, en la década de los 80, se ha demostrado su participación en muchos procesos diferentes, incluyendo inflamación, supervivencia celular, proliferación y diferenciación. La importancia de NFκB en la fisiología humana es enfatizada por una serie de patologías donde su actividad se encuentra desregulada. La activación constitutiva de NFκB ha sido asociada con enfermedades inflamatorias

crónicas, como la artritis reumatoide (AR), esclerosis múltiple, asma y enfermedad inflamatoria intestinal.

Esta familia de factores de transcripción está formada por cinco miembros: p105 (la que es procesada constitutivamente a p50), p100 (procesada a p52 en condiciones finamente reguladas), p65 (también conocido como RelA), RelB y c-Rel. Estas subunidades forman homómeros y heterodímeros para configurar el factor de transcripción NFκB. Se unen a secuencias de consenso NFκB (5'-GG-GRNYYYCC-3') presentes en las regiones promotoras de una gran cantidad de genes.⁽¹⁾

El factor de transcripción NFκB juega un papel fundamental en la función inmunológica y en la patogenia de desórdenes inflamatorios y autoinmunes. NFκB tiene un papel central en los mecanismos autoinmunes, inflamatorios y destructivos que conducen la progresión de enfermedades como artritis reumatoide (AR). Esto incluye la regulación de: (i) el reclutamiento de células a través de la expresión de moléculas de adhesión regulada por NFκB, por ejemplo, la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión vascular-1 (VCAM-1), y de quimioattractantes como la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) e interleuquina-8 (IL-8);⁽²⁾ (ii) la producción dependiente de NFκB de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF-α), IL-1β, IL-6, IL-17 e IL-23 y la activación de NFκB en las células que reciben la señal de estas citoquinas;⁽³⁻⁵⁾ (iii) la producción de IL-2, que promueve la proliferación de linfocitos T;⁽⁶⁾ (iv) la regulación de la secreción de inmunoglobulinas, de la expresión de citoquinas y el cambio de isotipo en linfocitos B;⁽⁷⁾ (v) la producción del ligando del receptor activado por NFκB (RANK-L), el que junto a otras citoquinas promueven la diferenciación y activación de osteoclastos;⁽⁸⁾ (vi) la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP) que degradan cartílago y hueso;⁽⁹⁾ y (vii) inhibición de apoptosis de células inflamatorias. Por el papel central que tiene NFκB en estos mecanismos, sería muy efectivo contar con un inhibidor de la activación de NFκB para el tratamiento de desórdenes inflamatorios y autoinmunes como la artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus y esclerosis múltiple. En concordancia con esto, la actividad

de los glucocorticoides, uno de los agentes antiinflamatorios más efectivos disponibles, es mediada principalmente por la inhibición de la transcripción mediada por NFκB.⁽¹⁰⁻¹²⁾ Esta ruta es también blanco de otras drogas antiinflamatorias e inmunosupresoras utilizadas actualmente en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, por ejemplo, metotrexato,⁽¹³⁾ sulfasalazina^(14, 15) y salicilato.⁽¹⁶⁾ Un mejor entendimiento de la ruta de activación de NFκB otorga una excelente plataforma para el desarrollo de nuevas terapias para las enfermedades inflamatorias.

La inhibición de NFκB en modelos animales de AR, a través de distintos métodos, mejora o detiene el desarrollo de la enfermedad, incluida la destrucción ósea.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Muchos estímulos activan NFκB, 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 IκB o IKK). NFκB se encuentra en el citoplasma unido a sus inhibidores IκB (IκBα, IκBβ, IκBε), en las células que no han sido estimuladas, previniendo su entrada al núcleo.⁽²¹⁾ En el caso

de IκBα, el miembro más estudiado de esta familia, la estimulación de receptores como el receptor de factor de necrosis tumoral (TNFR), receptores tipo Toll (TLR) o el receptor de linfocito T (TCR) activan NFκB a través de la ruta conocida como “canónica” (Figura 1), que a través de la activación de IKK fosforila IκB, siendo posteriormente ubiquitinada y degradada por el proteasoma, liberando NFκB. La degradación de IκB permite la entrada de las proteínas NFκB al núcleo y su unión a secuencias específicas del DNA, regulando la transcripción de un gran número de genes.⁽²²⁾

El complejo IKK posee dos subunidades catalíticas, IKKα e IKKβ, y una subunidad reguladora llamada modulador esencial de NFκB (NEMO o IKKγ), la que transduce la señal de activación hacia las subunidades catalíticas.⁽²³⁾ A pesar que ambas subunidades catalíticas pueden fosforilar a IκBα, IKKβ tendría un papel dominante en la ruta canónica de activación.⁽²²⁾ La otra subunidad catalítica, IKKα, media la activación de p52 a través de una ruta “no canónica” (Figura 1), en la que IKKα es activada por algunos receptores, iniciando el procesamiento de p100,

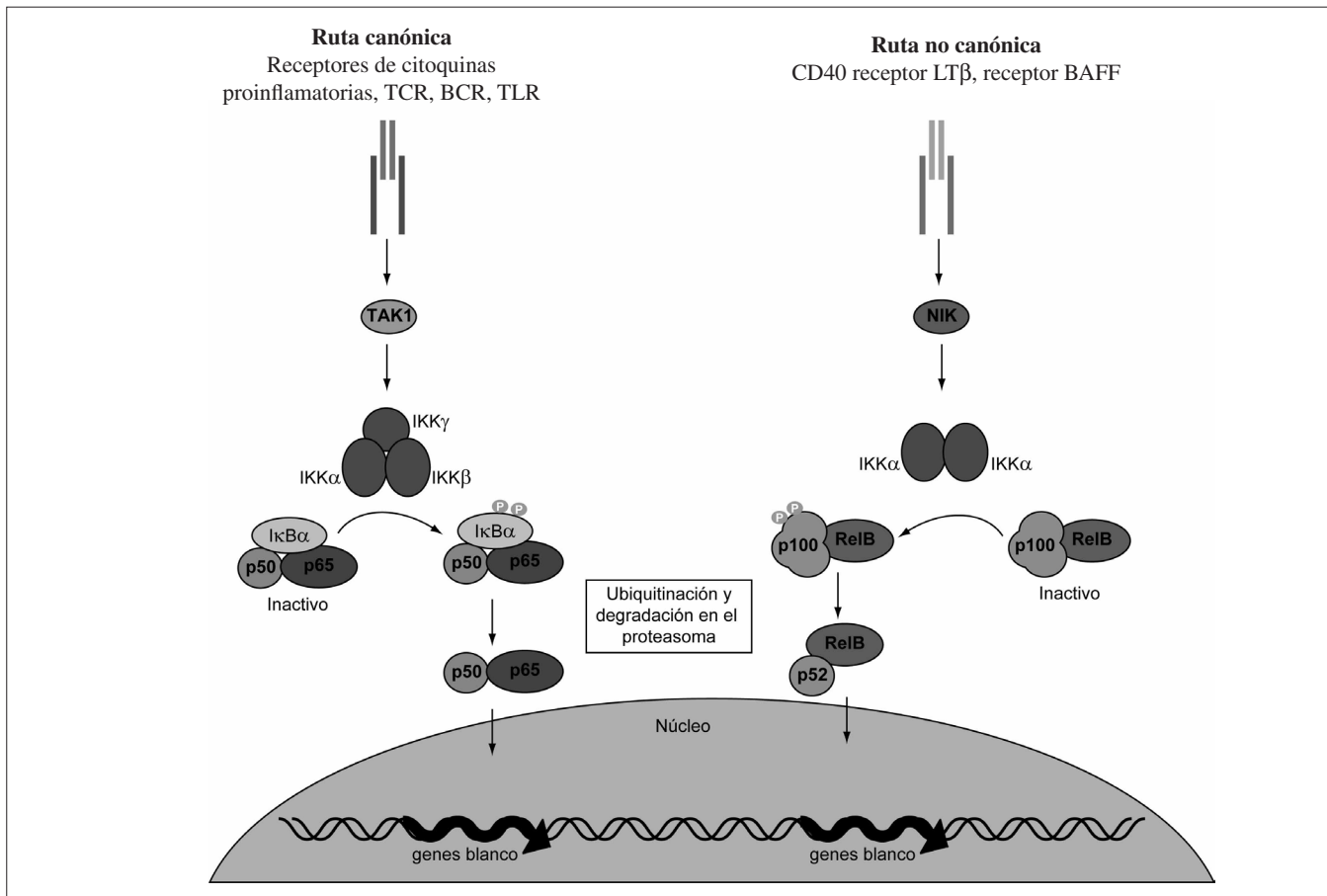


Figura 1. Rutas de activación de NFκB (adaptado de ref. 26).

lo que finalmente permite la entrada al núcleo de los dímeros p52-RelB, de manera independiente de NEMO.⁽²⁴⁾ A pesar que esta ruta podría estar desregulada en enfermedades autoinmunes e inflamatorias,⁽²⁵⁾ IKKα regularía más bien la duración de la activación de NFκB en macrófagos estimulados a través de los TLR, llevando a la expresión prolongada de citoquinas proinflamatorias en ratones deficientes en IKKα.⁽²⁶⁾ Esto permite postular que inhibidores específicos para IKKβ podrían ser muy ventajosos como agentes antiinflamatorios.

Estudios recientes, tanto genéticos como farmacológicos, que utilizaron la inhibición de IKK, han mostrado que a pesar que el uso potencial de inhibidores de IKK se puede extender a patologías en humanos tan diversas como diabetes, cáncer e infarto, la utilización principal sería en enfermedades inflamatorias y autoinmunes, por el papel central que tiene NFκB en la regulación de la respuesta inmune.⁽²⁷⁾ En modelos murinos de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, donde se han probado inhibidores para IKK, éstos han mostrado una eficacia equivalente a los glucocorticoides, sin los indeseados efectos secundarios de estos últimos. Sin embargo, se requieren estudios clínicos muy acuciosos para descartar efectos teratogénicos o un aumento en la susceptibilidad a infecciones, debido a la crucial participación de este sistema en desarrollo y en la regulación de la respuesta inmune a infecciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Li Q, Verma IM. NF-kappa B regulation in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:725-34.
- Viemann D, Goebeler M, Schmid S, et al. Transcriptional profiling of IKK2/NF-kappa B- and p38 MAP kinase-dependent gene expression in TNF-alpha-stimulated primary human endothelial cells. *Blood* 2004; 103:3365-73.
- Cho ML, Kang JW, Moon YM, et al. STAT3 and NF-kappa B signal pathway is required for IL-23-mediated IL-17 production in spontaneous arthritis animal model IL-1 receptor antagonist-deficient mice. *J Immunol* 2006; 176:5652-61.
- Neurath MF, Becker C, Barbutescu K. Role of NF-kappa B in immune and inflammatory responses in the gut. *Gut* 1998; 43:856-60.
- Zhang Z, Andoh A, Yasui H, et al. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha upregulate interleukin-23 subunit p19 gene expression in human colonic subepithelial myofibroblasts. *Int J Mol Med* 2005; 15:79-83.
- He KL, Ting AT. Essential role for IKKgamma/NEMO in TCR-induced IL-2 expression in Jurkat T cells. *Eur J Immunol* 2003; 33:1917-24.
- Snapper CM, Zelazowski P, Rosas FR, et al. B cells from p50/NF-kappa B knockout mice have selective defects in proliferation, differentiation, germ-line CH transcription, and Ig class switching. *J Immunol* 1996; 156:183-91.
- Ruocco MG, Maeda S, Park JM, et al. I{kappa}B kinase (IKK){beta}, but not IKK{alpha}, is a critical mediator of osteoclast survival and is required for inflammation-induced bone loss. *J Exp Med* 2005; 201:1677-87.
- Pattoli MA, MacMaster JF, Gregor KR, Burke JR. Collagen and aggrecan degradation is blocked in interleukin-1-treated cartilage explants by an inhibitor of I kappa B kinase through suppression of metalloproteinase expression. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; 315:382-8.
- Auphan N, DiDonato JA, Rosette C, Helmborg A, Karin M. Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis. *Science* 1995; 270:286-90.
- Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, Baldwin AS, Jr. Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 1995; 270:283-6.
- Saklatvala J. Glucocorticoids: do we know how they work? *Arthritis Res* 2002; 4:146-50.
- Majumdar S, Aggarwal BB. Methotrexate suppresses NF-kappa B activation through inhibition of I kappa B alpha phosphorylation and degradation. *J Immunol* 2001; 167: 2911-20.
- Egan LJ, Sandborn WJ. Inhibition of nuclear factor kappa B by sulfasalazine: a new target for inflammatory bowel disease therapy? *Gastroenterology* 1998; 115:1295-6.
- Wahl C, Liptay S, Adler G, Schmid RM. Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. *J Clin Invest* 1998; 101:1163-74.
- Kopp E, Ghosh S. Inhibition of NF-kappa B by sodium salicylate and aspirin. *Science* 1994; 265:956-9.
- Jimi E, Aoki K, Saito H, et al. Selective inhibition of NF-kappa B blocks osteoclastogenesis and prevents inflammatory bone destruction in vivo. *Nat Med* 2004; 10:617-24.
- McIntyre KW, Shuster DJ, Gillooly KM, et al. A highly selective inhibitor of I kappa B kinase, BMS-345541, blocks both joint inflammation and destruction in collagen-induced arthritis in mice. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2652-9.
- Tak PP, Gerlag DM, Aupperle KR, et al. Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase beta is a key regulator of synovial inflammation. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1897-907.
- Tomita T, Takeuchi E, Tomita N, et al. Suppressed severity of collagen-induced arthritis by in vivo transfection of nuclear factor kappa B decoy oligodeoxynucleotides as a gene therapy. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2532-42.
- Whiteside ST, Israel A. I kappa B proteins: structure, function and regulation. *Semin Cancer Biol* 1997; 8:75-82.
- Ghosh S, Karin M. Missing pieces in the NF-kappa B puzzle. *Cell* 2002; 109 Suppl: S81-96.
- Schomer-Miller B, Higashimoto T, Lee YK, Zandi E. Regulation of I kappa B kinase (IKK) complex by IKK gamma-dependent phosphorylation of the T-loop and C terminus of IKK beta. *J Biol Chem* 2006; 281:15268-76.
- Senftleben U, Cao Y, Xiao G, et al. Activation by IKK alpha of a second, evolutionary conserved, NF-kappa B signaling pathway. *Science* 2001; 293:1495-9.
- Dejardin E. The alternative NF-kappa B pathway from biochemistry to biology: pitfalls and promises for future drug development. *Biochem Pharmacol* 2006; 72:1161-79.
- Lawrence T, Bebiën M, Liu GY, Nizet V, Karin M. IKK alpha limits macrophage NF-kappa B activation and contributes to the resolution of inflammation. *Nature* 2005; 434: 1138-43.
- Strnad J, Burke JR. I kappa B kinase inhibitors for treating autoimmune and inflammatory disorders: potential and challenges. *Trends Pharmacol Sci* 2007; 28:142-8.