

El factor de transcripción nuclear NF-κB en cáncer

Franklin Aldecoa Bedoya* 1,2,3.a,b,c

RESUMEN

El factor nuclear κ B (NF-κB) es una familia de factores de transcripción sumamente importantes que regulan una gran variedad de genes en diferentes procesos de las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Esta familia está compuesta por cinco miembros relacionados estructuralmente, y pueden inducir la transcripción de genes diana al unirse a segmentos específicos de ácido desoxirribonucleico (ADN). Las proteínas NF-κB son usualmente secuestradas en el citoplasma por una familia de proteínas inhibitoras, sin embargo, diversas vías de señalización oncogénica pueden activarla y desencadenar fenotipos malignos en las células correspondientes. El objetivo principal de esta revisión es comprender los mecanismos de regulación del factor de transcripción NF-κB, su patogénesis y sus posibles blancos terapéuticos en cáncer. Se consultaron diferentes bases de datos que incluyeron PubMed, Scopus y SciELO, desde el año 2000 hasta diciembre del año 2022; se buscaron las referencias bibliográficas en relación con las palabras clave asociadas al factor NF-κB y cáncer, para finalmente desarrollar la revisión. El factor nuclear de transcripción NF-κB es importante en muchas vías de señalización celular, participa en diversos procesos biológicos y sus alteraciones están asociadas a trastornos inmunitarios y cáncer, entre otras patologías. NF-κB se expresa en todos los tipos de células y tejidos, de tal forma que muchas mutaciones oncogénicas contribuyen a la activación de NF-κB en las células tumorales, y son nuevas rutas de investigación terapéutica para el cáncer. Existen dos vías de señalización diferentes de NF-κB, denominadas vía canónica y la vía alternativa (no canónica), con distintos mecanismos de activación. Los mecanismos oncogénicos en las que participa el factor NF-κB incluyen inflamación crónica, proliferación, apoptosis, angiogénesis, acción sobre células madre del cáncer, metástasis, regulación metabólica y otros mecanismos asociados. En conclusión, existen aún muchas incógnitas sobre los mecanismos y funciones de NF-κB en el contexto celular; el bloqueo completo del factor NF-κB no parece ser una estrategia factible para el tratamiento del cáncer en el momento actual por la diversidad de acciones fisiológicas importantes que se alteran ante su bloqueo. Futuras investigaciones del factor nuclear NF-κB deberían centrarse en la inhibición de la actividad promotora del cáncer, evitando afectar sus funciones fisiológicas normales.

Palabras clave: FN-kappa B; Neoplasias (Fuente: DeCS BIREME).

NF-κB transcription factor in cancer

ABSTRACT

The nuclear factor kappa B (NF-κB) family of transcription factors, which regulates a large range of genes in various immunological and inflammatory response pathways, is of utmost importance. This family consists of five structurally similar members that can activate target genes by attaching to particular regions of deoxyribonucleic acid (DNA). A class of inhibitory proteins usually keep NF-κB proteins in the cytoplasm; however, different oncogenic signaling pathways can activate them and cause malignant phenotypes in the appropriate cells. The main goal of this review article is to understand the regulatory mechanisms of NF-κB transcription factor, its pathogenesis and its potential cancer therapies. From the year 2000 to December 2022, several databases, including PubMed, Scopus and SciELO, were consulted. Finally, the review was developed by searching bibliographic references looking for the keywords related to NF-κB and cancer. The NF-κB transcription factor plays a key role in numerous cell signaling pathways, is involved in a number of biological functions, and its mutations have been linked to cancer and immunological disorders, among other pathologies. Since NF-κB is expressed in all cell types and tissues, many oncogenic mutations can activate NF-κB in tumor cells, opening

1 Clínica Internacional San Borja. Lima, Perú.

2 Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas. Lima, Perú.

3 Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

a Médico oncólogo.

b Profesor a tiempo parcial.

c Doctor en Medicina.

*Autor corresponsal.

up new research possibilities for the treatment of cancer. The canonical pathway and the alternative (non-canonical) pathway are two distinct NF- κ B signaling pathways with various activation methods. NF- κ B is involved in a variety of oncogenic pathways, including chronic inflammation, proliferation, apoptosis, angiogenesis, effect on cancer stem cells, metastasis, metabolic control and other related mechanisms. In conclusion, there are still many unanswered questions regarding the mechanisms and functions of NF- κ B in the cellular context. A complete blockade of NF- κ B does not appear to be a feasible strategy for the treatment of cancer at this time due to the variety of significant physiological actions that are altered by its blockade. Future research on NF- κ B should focus on preventing cancer promotion while preserving the body's natural physiological processes.

Keywords: NF-kappa B; Neoplasms (Source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

Los factores de transcripción son proteínas celulares especializadas que se unen a secuencias promotoras del gen para regular su expresión genética. Estos factores están influenciados por diversos factores epigenéticos, reguladores de genes y los cofactores moleculares. Los factores de transcripción regulan cientos de genes que están relacionados con el desarrollo del organismo y tienen vastas redes con un gran número de componentes ⁽¹⁾. El factor nuclear del potenciador del gen de la cadena ligera kappa en células B activadas (NF- κ B) es uno de los factores de transcripción nuclear con una amplia gama de funciones biológicas, el cual existe en casi todos los tipos de células de mamíferos. Fue descubierto por Sen y Baltimore en 1986 cuando estudiaban los factores de transcripción asociados a los genes de las inmunoglobulinas en las células B1, de allí surgió su denominación actual ⁽²⁾. Desde entonces, los estudios de investigación se enfocaron en las funciones críticas de NF- κ B en diversos procesos biológicos, incluidos proliferación celular, metástasis, respuesta al daño del ADN, apoptosis y respuesta inmunitaria a través de sus vastos genes diana ⁽³⁾. El factor NF- κ B está estrechamente relacionado con alteraciones celulares asociadas a la inmunidad y el cáncer ⁽⁴⁾. El factor NF- κ B es importante en muchas de las vías de señalización celular y está ampliamente involucrado en la génesis, desarrollo y progresión del cáncer ⁽⁵⁾. Por tanto, el objetivo principal de esta revisión es comprender los mecanismos de regulación del factor de transcripción NF- κ B, su patogénesis, evolución y posibles blancos terapéuticos en el cáncer.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se consultaron las bases de datos PubMed, Scopus y SciELO, a partir del año 2000 hasta el año 2022. Se buscaron todas las referencias bibliográficas en relación con las palabras clave: NF-kappa B; Factor NF- κ B de Transcripción; Factor Nuclear kappa B; Neoplasias (español); NF kappaB; NF- κ B; NF- κ B Transcription

Factor; Nuclear Factor kappa B; Transcription Factor NF κ B; kappa B Enhancer Binding Protein; Neoplasms (inglés). De los artículos seleccionados, se excluyeron aquellas revisiones repetitivas, y las fuentes originales se consideraron como prioritarias. Se agregaron artículos anteriores al rango de fecha de búsqueda, cuando fueron investigaciones históricas relevantes o investigaciones pivotaes con vigencia actual.

Estructura del factor nuclear NF- κ B

NF-kappa-B es un complejo homo o heterodimérico formado por las proteínas de clase I NFKB1 (p105/p50) y NFKB2 (p100/p52), en las cuales las subunidades proteicas NF- κ B p50 y p52 son generadas por un proceso proteolítico parcial a partir de las proteínas inhibitorias p105 y p100, respectivamente; y las proteínas de clase II RelA (p65), RelB y c-Rel. Ambas clases comparten dominios proteicos similares al oncogén Rel (RHR), los cuales son secuencias de aminoácidos altamente conservadas durante la evolución y forman una zona aproximada de casi 300 residuos de longitud, ubicada cerca de sus extremos amino. Esta región RHR es responsable de la unión específica de secuencia al ADN. A diferencia de la clase I, la clase II, además de poseer la contraparte celular del oncogén viral de la reticuloendoteliosis aviaria (RHR), contiene un dominio de transactivación (TAD), en sus extremos carboxilo, que se requiere para el transporte de los complejos NF- κ B activos al núcleo. Las posibilidades combinatorias entre las proteínas clase I y II nos ofrecen el ensamblaje de quince homo y heterodímeros distintos del NF- κ B, sin embargo, no todos los dímeros potenciales se observan *in vivo*. Los heterodímeros p50-RelA y los homodímeros p50 son los dímeros más comunes que se encuentran en la ruta de señalización de NF κ B; p50-RelA es el principal producto final de la actividad transcripcional inducida por NF- κ B a través de la señalización canónica, el heterodímero p52-RelB es más activo en la señalización de NF- κ B no canónico ⁽⁶⁾ (Figura 1).

El factor de transcripción nuclear NF-κB en cáncer

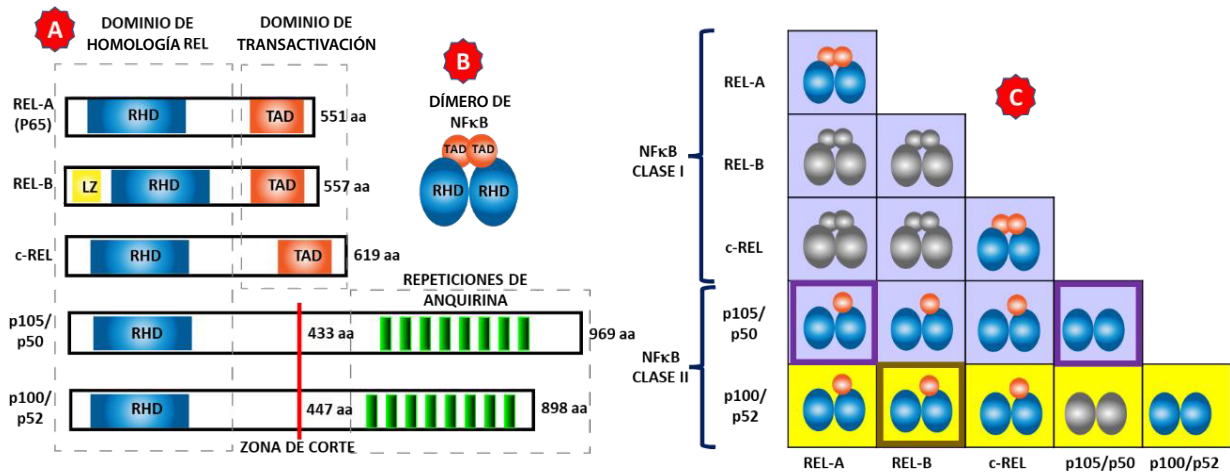


Figura 1. Familia de proteínas del factor de transcripción NF-κB. A) Estructura de las cinco proteínas de NF-κB; RelB cuenta, además, con un dominio zipper de leucina (LZ); la zona de corte permite la presencia de la proteína p105 (969 aa) o p50, una proteína acortada (433 aa) y de la proteína p100 (898 aa) o p52 (447 aa). B) El factor de transcripción NF-κB actúa con la formación de dímeros (homo o heterodímeros). C) Posible formación de dímeros de la combinación homo y heterodimérica; dímeros en gris, no han sido vistos a nivel celular; fondo lila: actividad en la vía canónica del NF-κB; fondo amarillo: actividad en la vía no canónica o alternativa del NF-κB; recuadros más intensos: principales dímeros activos. Aa: aminoácidos.

Familia de proteínas inhibidoras del factor nuclear NF-κB (IκB)

El factor nuclear NF-κB está regulado por las proteínas de la familia IκB, las cuales se caracterizan por tener en su estructura repeticiones de anquirina (proteína de la membrana plasmática y del citoesqueleto subyacente que permite la unión a diferentes proteínas integrales y que es esencial para mantener la integridad de la membrana), la cual interactúa con el dominio RHD de la proteína NF-κB⁽⁷⁾. IκB está compuesto por ocho miembros que son IκBα, IκBβ, IκBε, IκBζ, IκBNS, Bcl-3, p100 y p105; cada miembro contiene una serie de dominios con repeticiones de la proteína anquirina (ARD), las cuales forman una estructura con residuos de aminoácidos que reconocen específicamente y se unen a los dímeros de NF-κB, y así evitan que el factor nuclear ingrese en el núcleo⁽⁸⁾.

Vías de señalización del factor nuclear NF-κB

Existen dos vías de señalización diferentes de NF-κB: la vía canónica y alternativa (no canónica), con distintos mecanismos de activación. La vía NF-κB canónica se activa para responder a una diversidad de estímulos externos implicados en la inflamación, la respuesta inmunitaria, la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia⁽⁹⁾. Por otro lado, el NF-κB alternativo se activa solo a través de un grupo de receptores de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), lo que indica que las funciones biológicas de esta rama de la vía son más específicas⁽¹⁰⁾. La vía no canónica de NF-κB es responsable del desarrollo de células, estructuras inmunitarias y participa activamente en las enfermedades inflamatorias crónicas⁽¹¹⁾ (Figura 2).

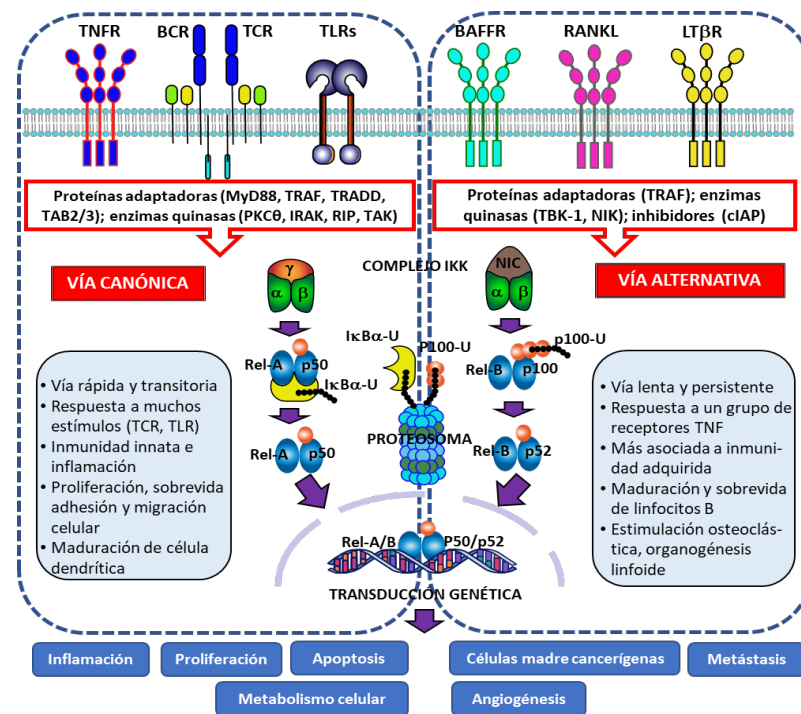


Figura 2. Vías de señalización del factor de transcripción NF- κ B. Vía canónica: la activación de los receptores TNFR, BCR, TCR y TLRs produce fosforilación y cambios conformacionales intracitoplasmáticos del receptor a través de diversas proteínas adaptadoras y quinasas, que finalmente activan una quinasa (TAK1), que fosforila y activa el complejo I κ B quinasa- β (IKK), el cual consta de dos subunidades catalíticas, IKK α (IKK1) e IKK β (IKK2), así como de una proteína accesoria no catalítica, IKK γ , la cual es un modulador esencial de NF- κ B (NEMO), que actúa como una proteína chaperona y reguladora del complejo IKK; el complejo IKK activado induce la fosforilación y ubiquitinación y posterior degradación proteosómica del I κ B α , liberando las proteínas NF- κ B (Rel-A/p50), que ingresan libres al núcleo para impulsar la transcripción de genes objetivo, las cuales participan en diferentes funciones finales. Vía alternativa (no canónica): se produce la activación de un subgrupo específico de receptores de la superfamilia TNF, cuyos ligandos fosforilan y producen cambios conformacionales intracitoplasmáticos del receptor a través de diversas proteínas adaptadoras y quinasas, que finalmente activan la quinasa NIK, la cual es un componente central de la vía no canónica, que activa I κ B quinasa- α (IKK α), para desencadenar la fosforilación y ubiquitinación y posterior degradación parcial de la proteína p100 y su transformación a la proteína p52; el dímero Rel-B/p52 se traslada al núcleo para iniciar la transducción genética pertinente; el nivel basal de NIK se mantiene bajo por la acción de un complejo de destrucción de NIK formado por las proteínas TRAF-cIAP; sin embargo, ante los estímulos de activación se ubiquitina y degrada uno de los componentes del sistema (TRAF3) que permite la acción de NIK sobre IKK α , con el posterior traslado de los heterodímeros RelB/p52 al núcleo y la generación de la transducción genética respectiva.

Vía canónica del factor nuclear NF-κB

La activación de la vía NF-κB está basada en la degradación de la proteína IκB, la cual sucede con la fosforilación de IκBα por el complejo IκB quinasa (IKK), ubiquitinación y degradación a través de la vía dependiente de la proteasoma, lo que permite la liberación del NF-κB en el núcleo para iniciar la transcripción genética, en forma temporal, ya que inmediatamente NF-κB interactúa con un IκB no fosforilado, sintetizado en el núcleo y retorna al citoplasma inactivo ⁽¹²⁾ (Figura 2).

El complejo IKK es un conjunto complejo de proteínas quinasas, incluidas dos subunidades homólogas, catalíticamente activas que son IKKα (IKK1) e IKKβ (IKK2), y una subunidad auxiliar IKKγ (NEMO, modulador esencial NF-kappaB), la cual puede activarse por varios estímulos, tales como factores de crecimiento, citocinas, factores de estrés ⁽¹³⁾. La regulación de la activación canónica de NF-κB requiere de la participación de IKKβ e IKKγ, aunque esta última no tiene actividad catalítica ⁽¹⁴⁾. La vía canónica de NF-κB juega un papel importante en la supervivencia y proliferación celular, la transformación epitelial de células tumorales a mesenquimales, angiogénesis, metástasis del cáncer ⁽¹⁵⁾ (Figura 2).

Vía alternativa del factor nuclear NF-κB

La vía de activación NF-κB alternativa está regulada principalmente por IKKα. Esta vía no canónica responde selectivamente a determinados estímulos producidos por ligandos sobre los receptores miembros de la familia TNF, como el receptor β de la linfotóxina (LTβR), el receptor del ligando activador del factor nuclear κB (RANKL), el receptor CD40 (expresado en células presentadoras de antígenos), familia de factores activadores de la célula B (BAFF) ⁽¹⁵⁾. La activación del receptor pertinente permite la ubiquitinación y degradación del factor 3 asociado al receptor de TNF (TRAF3), el cual media la degradación de la quinasa inductora de NF-κB (NIK) cuando se asocia en un complejo con TRAF2 y la ubiquitina ligasa E3 cIAP (cIAP1 o cIAP2), en el que TRAF3 sirve como adaptador de unión a NIK ⁽¹⁶⁾. Actualmente se cree que NIK e IKKα median la conversión de la proteína p100 a p52, un evento clave de la vía no canónica NF-κB ⁽¹⁷⁾. La proteína p100 funciona como inhibidor (IκB) al unirse a RelB y retenerlo en el citoplasma ⁽¹⁸⁾. IKKα y NIK promueven la fosforilación de la proteína p100, y ocasiona su ubiquitinación a través

de la proteína ligasa de ubiquitina E3 con repeticiones de transducina β (β-TrCP), que finalmente produce la proteína heterodimérica p52/RelB, la cual puede ingresar al núcleo y cumplir su papel de factor de transducción ⁽¹⁵⁾. El control estricto del destino de NIK es importante, pues la acumulación de NIK desregulada se asocia con neoplasias linfoides (Figura 2).

Factor nuclear NF-κB y cáncer

La inestabilidad genómica producida por las mutaciones genéticas y alteraciones cromosómicas es un sello distintivo de la carcinogénesis; sin embargo, hay que diferenciar entre las mutaciones conductoras, que le confieren ventajas a las células cancerígenas en contraposición a las mutaciones pasajeras que no proporcionan tal beneficio proliferativo ⁽¹⁹⁾. Los patrones de recurrencia en cánceres secuenciados estiman que la gran mayoría de las mutaciones (97 %) en cáncer son pasajeras ⁽²⁰⁾. Un estudio reciente con la combinación de datos genómicos y epidemiológicos en Estados Unidos, realizada por científicos informáticos del Instituto Salk de Estudios Biológicos, ha combinado información de mutaciones genéticas con datos de prevalencia del cáncer para revelar la base genética de este en toda la población de pacientes con esta enfermedad en los Estados Unidos, y han estimado que el gen supresor de tumores TP53 es el gen mutado con mayor frecuencia (35 %), seguido del gen PIK3CA (13 %), KRAS (11 %), RAF (8 %) y KMT2C, KMT2D y ARID1A entre los genes conductores mutados con mayor frecuencia ⁽²¹⁾. Muchas mutaciones oncogénicas, como aquellas ligadas a EGFR, Ras, PI3K y p53, contribuyen a la activación de NF-κB en las células tumorales, por tanto, la investigación de este factor es fundamental en la búsqueda de nuevas rutas terapéuticas para el cáncer.

A pesar de que los componentes genéticos de la vía NF-κB no se encuentran entre los genes más frecuentemente mutados, se han encontrado algunas mutaciones de NF-κB en varios tipos de cáncer, entre los más importantes está la amplificación del gen REL en el linfoma, que conduce a un aumento de la expresión de la proteína REL, así como a la expresión de una proteína p100 truncada, que carece de la secuencia inhibidora con repeticiones de anquirina ⁽²²⁾. En la Tabla 1 se pueden observar las principales mutaciones en la vía NF-κB.

Tabla1. Mutaciones del factor nuclear NF-κB identificadas en distintos cánceres

PROTEÍNA	GEN	MUTACIÓN	TIPO DE CÁNCER	REFERENCIA
TRAF1	TRAF1	MP	CCR, CG, M, LMC	23, 24, 25, 26
TRAF2	TRAF2	MP	CPr, DLBCL, MM	24, 27
TRAF3	TRAF3	MP, DEL, AMPL	CU, Cpu, CNF, DLBCL, MZL, MM, WM	24
TRAF2/3	TRAF2/3	MP, DEL, AMPL	CV, CG, CCC, M, CO, CE	24

PROTEÍNA	GEN	MUTACIÓN	TIPO DE CÁNCER	REFERENCIA
TRAF4	TRAF4	MP, AMPL	CV, Cpa,	24
TRAF6	TRAF6	MP, AMPL	CCR, CG, CCC	24, 28
TRAF4/5/6	TRAF4/5/6	MP, AMPL	CM, CE, Cpu, M, CO, CPr, CE	24
p50/p105	NFKB1	MP	CU, CG, CH, CO	29, 4
MYD88	MYD88	MP, DEL	CG, DLBCL, WM	30, 31, 32
IκBα	NFKBIA	MP, DEL	GLI, CNF, DLBCL,	33, 34, 35, 36
IκBB	NFIKBB	MP	MM,	37
IκBε	NFKBIE	MP, DEL	LLC,	38
IKKB	IKKB	MP	CPr, DLBCL, MM	39
BCL3	BCL3	TR	LLC,	40
BCL10	BCL10	MP, TR	DLBCL	41
REL	REL	MP, AMPL	DLBCL	22
REL	REL	TRUNC	DLBCL	22

Mutación: mutación puntual (MP), deleción genética (DEL), amplificación genética (AMPL), translocación (TR), truncamiento (TRUNC). Tipos de cáncer: cáncer colorrectal (CCR), cáncer gástrico (CG), melanoma (M), leucemia mieloide crónica (LMC), cáncer de próstata (CPr), linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), mieloma múltiple (MM), cáncer de cuello uterino (CU), cáncer de pulmón (Cpu), carcinoma nasofaríngeo (CNF), linfoma de la zona marginal (MZL), macroglobulinemia de Waldenström (WM), cáncer de vejiga (CV), cáncer de cabeza y cuello (CCC), cáncer de ovario (CO), cáncer de endometrio (CE), cáncer de páncreas (Cpa), cáncer de mama (CM), cáncer hepático (CH), glioblastoma multiforme (GLI), leucemia linfocítica crónica (LLC). Modificado de Zhang T, *et al.* ⁽⁵⁾.

Mecanismos de oncogénesis del factor nuclear NF-κB y cáncer

Inflamación crónica

La inflamación crónica provoca enfermedades autoinmunes, enfermedades degenerativas y cáncer. La génesis tumoral en este contexto es producto de la alteración de las secuencias genéticas, cambios epigenéticos y el microambiente tumoral; por ello, ha sido descrita como una característica emergente del cáncer ⁽²³⁾. El factor NF-κB es un regulador fundamental del contexto inflamatorio, de tal forma que el aumento de su actividad puede incrementar las citocinas proinflamatorias y así contribuir directamente a mejorar las condiciones del microambiente tumoral, además, estas citocinas pueden activar la vía NF-κB y formar un ciclo de retroalimentación positiva para aumentar la actividad de NF-κB en diferentes tipos de células en el sitio de la inflamación ⁽²⁴⁾.

Proliferación

La proliferación celular es un factor fundamental en el proceso celular, y el factor NF-κB también participa en esta actividad al activar genes que regulan la proliferación celular, como las ciclinas D1/D2/D3 ⁽²⁵⁾. Además, el factor NF-κB regula la proliferación celular por inducción de enzimas críticas, como la expresión de la proteína ubiquitina ligasa E3 Mdm-2, la cual es dependiente de NF-κB y afecta la

estabilidad de p53 y la proliferación celular ⁽²⁶⁾. En diversas células inmunitarias como macrófagos y neutrófilos, la activación de NF-κB activa la expresión de citoquinas inflamatorias tales como TNFα, IL-1β e IL-6, lo cual promueve la proliferación de células malignas y células del estroma tumoral ⁽⁸⁾.

Apoptosis

Una función importante del NF-κB es regular la supervivencia celular. En las células tumorales, la activación de NF-κB suele conducir a alteraciones en la apoptosis celular ⁽²⁷⁾. El factor NF-κB induce la expresión de genes antiapoptóticos como FLIP, el inhibidor de caspasa-8, el inhibidor de las proteínas de apoptosis c-IAP1/2 y XIAP, y miembros de la familia Bcl2 de reguladores de apoptosis; la regulación al alza de la actividad de NF-κB ha sido detectada en varias células tumorales, y la expresión de genes diana antiapoptóticos de NF-κB también aumenta ⁽²⁸⁾. Por ejemplo, en el adenocarcinoma de pulmón inducido por Kras, la inhibición de la vía NF-κB en las células tumorales mediante la sobreexpresión del represor IκBαM o la eliminación de RelA o IKK2 redujo el tamaño del tumor, pero no se detectaron alteraciones en las vías apoptóticas ⁽²⁹⁾.

Angiogénesis

Uno de los factores angiogénicos más estudiados es el factor de crecimiento vascular-endotelial (VEGF), cuya

expresión está fuertemente regulada por el factor inducido por hipoxia 1 α (HIF-1 α) y otros estímulos como citocinas y oncogenes, que también son mediadores críticos para la activación de NF- κ B⁽³⁰⁾. Asimismo, el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF), IL-8, metaloproteinasa de matriz-9 (MMP-9) y otros genes diana de NF- κ B están involucrados en múltiples pasos de la angiogénesis⁽³¹⁾. El cáncer colorrectal es una de las entidades malignas en la cual la angiogénesis es muy importante, ya que VEGF aumenta notablemente la permeabilidad vascular, promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos e induce metástasis⁽³²⁾.

Acción sobre las células madre del cáncer (CMC)

Las CMC son células malignas que tienen la capacidad de autorrenovarse y diferenciarse en células malignas, y son la razón principal de la recurrencia, metástasis y resistencia al tratamiento⁽³³⁾. El factor NF- κ B está constitutivamente activado en varias CMC, incluyendo leucemia, glioblastoma, cáncer de próstata, ovario, mama, páncreas y colon⁽³⁴⁾. El factor NF- κ B podría funcionar solo o en sinergia con otras vías de señalización para inducir y promover la autorrenovación, proliferación y metástasis de las CMC a través de la expresión de genes y factores transcripcionales relacionados con las células madre⁽³⁵⁾.

Regulación del metabolismo celular por el factor NF- κ B

Algunos estudios han demostrado que la activación de NF- κ B en fibroblastos embrionarios de ratón sin expresión de la proteína p53 (*knockout* del gen), puede aumentar la captación de glucosa al aumentar la expresión del transportador de glucosa 3 (GLUT3) y mantener un flujo glucolítico alto⁽³⁶⁾. El factor NF- κ B también modula la respiración mitocondrial al regular el citocromo c oxidasa-2 (SCO2), una subunidad crítica del complejo respiratorio mitocondrial, a través de la proteína p53; en ausencia de p53, NF- κ B se transloca al núcleo y bloquea la fosforilación oxidativa mitocondrial, lo que aumenta el "efecto Warburg" en las células cancerosas⁽³⁷⁾. Por tanto, la regulación del metabolismo celular por NF- κ B depende del estado de p53 en las células.

Metástasis

El factor NF- κ B promueve la transición epitelio-mesenquimatoso (EMT) en las células cancerosas, siendo un evento temprano en la generación de las metástasis⁽³⁸⁾. Existen varias moléculas EMT, dependientes de NF- κ B, que potencian la migración de las células cancerosas⁽³⁹⁾. Además, la activación de NF- κ B también promueve la EMT a través de otros mecanismos, como las enzimas degradadoras de la matriz, como las metaloproteinasas (MMP) inducidas por NF- κ B que promueven la liberación de TGF- β , que contribuye a la diseminación metastásica⁽⁴⁰⁾. Asimismo, algunas moléculas de adhesión celular, como las selectinas, las integrinas y sus ligandos, están reguladas en gran medida por la vía NF- κ B⁽⁴¹⁾ y son importantes para promover la

extravasación y colonización de células cancerosas en sitios distantes, aunque los detalles del mecanismo siguen siendo esquivos⁽⁴²⁾.

Otros mecanismos

Se ha demostrado que la activación de NF- κ B induce la expresión de citidina desaminasa inducida por activación (AID), una enzima que introduce mutaciones en los genes relacionados a las inmunoglobulinas y al receptor de los linfocitos T, además de p53, Myc y otros genes celulares⁽⁴³⁾. Asimismo, los mediadores inflamatorios, incluidas las citoquinas, la prostaglandina E2 (PGE2) y las especies reactivas de oxígeno, pueden suprimir la maquinaria de reparación de errores de emparejamiento del ADN a través de diferentes mecanismos que conducen a la acumulación de más mutaciones genéticas⁽⁴⁴⁾.

Desarrollo de medicamentos dirigidos al factor NF- κ B en cáncer

Teóricamente, la inhibición del factor NF- κ B podría potenciar la respuesta al tratamiento del cáncer, sin embargo, la inhibición a largo plazo podría causar efectos secundarios graves, especialmente en la respuesta inmune⁽⁴⁵⁾. Dado que NF- κ B regula muchas funciones fisiológicas, la inhibición de NF- κ B sin afectar otras vías de señalización parece ser inalcanzable, por lo menos hasta el momento actual⁽⁵⁾. Se han estudiado y evaluado muchos inhibidores que podrían bloquear la señalización de NF- κ B, *in vitro* o en modelos animales con algunos efectos antitumorales, pero sus efectos en el tratamiento del cáncer humano son desconocidos⁽⁴⁶⁾. Las excepciones son los inhibidores de la proteasoma: bortezomib, carfilzomib e ixazomib, que han demostrado tener un efecto importante en el mieloma múltiple y en el linfoma del manto, en los cuales hay activación continua del factor NF- κ B⁽⁴⁷⁾. El mecanismo de los inhibidores de la proteasoma es inhibir la degradación del I κ B ubiquitinado, lo que permite que I κ B se una a los dímeros de NF- κ B y permanezca en el citoplasma, logrando de ese modo inhibir la transcripción del factor NF- κ B⁽⁴⁸⁾ (Figura 3A).

Existen otros medicamentos que, si bien es cierto que no intervienen directamente sobre el factor NF- κ B, bloquean proteínas o receptores que finalmente interactúan con NF- κ B. Por ejemplo, denosumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe el ligando RANK, está asociado a las metástasis óseas⁽⁴⁹⁾ (Figura 3B). Los inmunomoduladores talidomida, lenalidomida y pomalidomida, que inhiben el TNF α e IL-1 β , han sido aprobados para el tratamiento de mieloma múltiple⁽⁵⁰⁾. Algunos tipos del linfoma y la leucemia linfática crónica exhiben activación continua de NF- κ B a través de la activación del receptor del linfocito B y la posterior activación de la proteína tirosina quinasa de Bruton (BTK), crucial en esta señalización; por tanto, la inhibición de BTK tiene valor terapéutico como una molécula clave para evitar la activación de NF- κ B⁽⁵¹⁾.

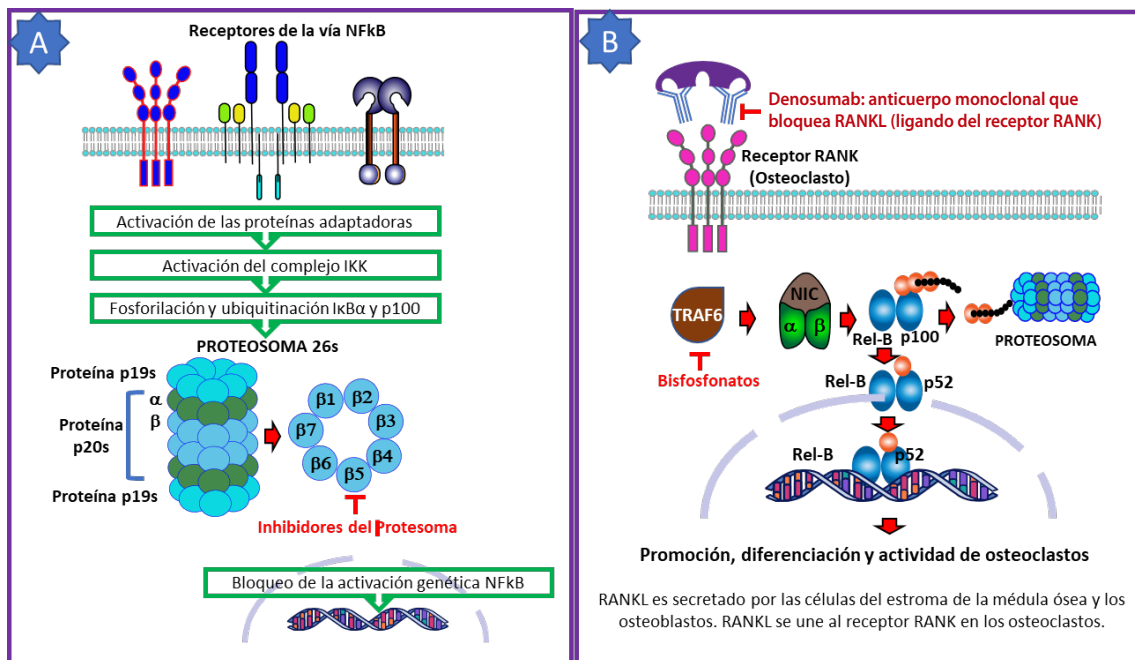


Figura 3. Mecanismo de acción de los inhibidores de proteosoma y los antiresortivos óseos. A) Los inhibidores de proteosoma inhiben la subunidad proteolítica β5 de la proteína 20s y, por tanto, no degradan a los inhibidores IκBα o p100, por ende, no permiten la llegada de Rel-A/p50 o RelB/p52 hacia el núcleo celular para la transducción de genes relacionados con la actividad de la vía NFκB (ver Figura 2). B) Denosumab es un anticuerpo monoclonal específico del ligando RANK que no permite que dicho ligando se adose al receptor RANK en el osteoclasto, lo que impide la sobreactuación de estos cuando existe enfermedad metastásica o pérdida ósea por cualquier otra causa (osteoporosis). Los bisfosfonatos como zoledronato, alendronato o ibandronato bloquean la proteína adaptadora TRAF6 e impiden que la vía continúe hacia la activación osteoclástica.

CONCLUSIONES

El factor nuclear de transcripción NF-κB es importante en muchas vías de señalización celular, participa en diversos procesos biológicos: proliferación celular, metástasis, respuesta al daño del ADN, apoptosis y respuesta inmunitaria, y sus alteraciones están asociadas a trastornos inmunitarios y el cáncer, entre otras patologías. NF-κB se expresa en todos los tipos de células y tejidos. Muchas mutaciones oncogénicas (EGFR, Ras, PI3K y p53) contribuyen a la activación de NF-κB en las células tumorales, y son nuevas rutas de investigación terapéutica para el cáncer. Sin embargo, todavía hay muchas incógnitas sobre los mecanismos y funciones de NF-κB que necesitan tener una mayor exploración. El bloqueo completo del factor NF-κB como método terapéutico no parece ser una estrategia factible hasta el momento. Futuras investigaciones en el factor nuclear NF-κB deberían focalizarse en la inhibición de la actividad promotora del cáncer, y así evitar afectar sus funciones fisiológicas normales; mientras tanto, la combinación de múltiples fármacos dirigidos a diferentes reguladores clave de la vía NF-κB es un objetivo atractivo.

Contribución de los autores: El autor es responsable del contenido del artículo. No existen consideraciones de tipo ético y confidencialidad de datos, por ser un artículo de revisión.

Fuentes de financiamiento: Este artículo ha sido financiado por el autor.

Conflicto de intereses: El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mitsis T, Efthimiadou A, Bacopoulou F, Vlachakis D, Chrousos GP, Eliopoulos E. Transcription factors and evolution: An integral part of gene expression (Review). *World Acad Sci J.* 2020;2(1):3-8.
- Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell.* 1986;46(5):705-16.
- Perkins ND. The Rel/NF-kappa B family: friend and foe. *Trends Biochem Sci.* 2000;25(9):434-40.
- Liu T, Zhang L, Joo D, Sun SC. NF-κB signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017;2:(e17023).
- Zhang T, Ma C, Zhang Z, Zhang H, Hu H. NF-κB signaling in

- inflammation and cancer. *MedComm* (2020). 2021;2(4):618-53.
6. Huxford T, Ghosh G. A structural guide to proteins of the NF-kappaB signaling module. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009;1(3):a000075.
 7. Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NF-kappaB signaling. *Cell*. 2008;132(3):344-62.
 8. Karin M, Greten FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression. *Nat Rev Immunol*. 2005;5(10):749-59.
 9. Yu H, Lin L, Zhang Z, Zhang H, Hu H. Targeting NF-kB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Sig Transduct Target Ther*. 2020;5(1):1-23.
 10. Sun SC. Non-canonical NF-kB signaling pathway. *Cell Res*. 2011;21(1):71-85.
 11. Sun SC. The non-canonical NF-kB pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(9):545-58.
 12. Israël A. The IKK complex, a central regulator of NF-kappaB activation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(3):a000158.
 13. Sun SC, Ley SC. New insights into NF-kappaB regulation and function. *Trends Immunol*. 2008;29(10):469-78.
 14. Karin M. Nuclear factor-kB in cancer development and progression. *Nature*. 2006;441(7092):431-6.
 15. Cildir G, Low KC, Tergaonkar V. Noncanonical NF-kB Signaling in Health and Disease. *Trends Mol Med*. 2016;22(5):414-29.
 16. Yang XD, Sun SC. Targeting signaling factors for degradation, an emerging mechanism for TRAF functions. *Immunol Rev*. 2015;266(1):56-71.
 17. Xiao G, Harhaj EW, Sun SC. NF-kappaB-inducing kinase regulates the processing of NF-kappaB2 p100. *Mol Cell*. 2001;7(2):401-9.
 18. Betts JC, Nabel GJ. Differential regulation of NF-kappaB2(p100) processing and control by amino-terminal sequences. *Mol Cell Biol*. 1996;16(11):6363-71.
 19. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546-58.
 20. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature*. 2014;505(7484):495-501.
 21. Mendiratta G, Ke E, Aziz M, Liarakos D, Tong M, Stites EC. Cancer gene mutation frequencies for the U.S. population. *Nat Commun*. 2021;12(1):5961.
 22. Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. 2021;35(4):968-81.
 23. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
 24. Terzić J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. Inflammation and colon cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2101-14.e5.
 25. Guttridge DC, Albanese C, Reuther JY, Pestell RG, Baldwin AS. NF-kappaB controls cell growth and differentiation through transcriptional regulation of cyclin D1. *Mol Cell Biol*. 1999;19(8):5785-99.
 26. Nam SY, Ko YS, Jung J, Yoon J, Kim YH, Choi YJ, et al. A hypoxia-dependent upregulation of hypoxia-inducible factor-1 by nuclear factor-kB promotes gastric tumour growth and angiogenesis. *Br J Cancer*. 2011;104(1):166-74.
 27. Barkett M, Gilmore TD. Control of apoptosis by Rel/NF-kappaB transcription factors. *Oncogene*. 1999;18(49):6910-24.
 28. Gilmore TD. NF-kB and Human Cancer: What have we learned over the past 35 years? *Biomedicines*. 2021;9(8):889.
 29. Bassères DS, Ebbs A, Levantini E, Baldwin AS. Requirement of the NF-kappaB subunit p65/RelA for K-Ras-induced lung tumorigenesis. *Cancer Res*. 2010;70(9):3537-46.
 30. Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD, et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. *Mol Cell Biol*. 1996;16(9):4604-13.
 31. Huang S, Pettaway CA, Uehara H, Bucana CD, Fidler IJ. Blockade of NF-kappaB activity in human prostate cancer cells is associated with suppression of angiogenesis, invasion, and metastasis. *Oncogene*. 2001;20(31):4188-97.
 32. Iwasaki K, Yabushita H, Ueno T, Wakatsuki A. Role of hypoxia-inducible factor-1 α , carbonic anhydrase-IX, glucose transporter-1 and vascular endothelial growth factor associated with lymph node metastasis and recurrence in patients with locally advanced cervical cancer. *Oncol Lett*. 2015;10(4):1970-78.
 33. Chen W, Dong J, Haiech J, Kilhoffer MC, Zeniou M. Cancer Stem Cell Quiescence and Plasticity as Major Challenges in Cancer Therapy. *Stem Cells Int*. 2016;2016:1740936.
 34. Vazquez-Santillan K, Melendez-Zajgla J, Jimenez-Hernandez L, Martínez-Ruiz G, Maldonado V. NF-kB signaling in cancer stem cells: a promising therapeutic target? *Cell Oncol (Dordr)*. 2015;38(5):327-39.
 35. Rinkenbaugh AL, Baldwin AS. The NF-kB pathway and cancer stem cells. *Cells*. 2016;5(2):16.
 36. Kawauchi K, Araki K, Tobiume K, Tanaka N. p53 regulates glucose metabolism through an IKK-NF-kappaB pathway and inhibits cell transformation. *Nat Cell Biol*. 2008;10(5):611-8.
 37. Mauro C, Leow SC, Anso E, Rocha S, Thotakura AK, Tornatore L, et al. NF-kB controls energy homeostasis and metabolic adaptation by upregulating mitochondrial respiration. *Nat Cell Biol*. 2011;13(10):1272-9.
 38. Ding D, Xi P, Zhou J, Wang M, Cong YS. Human telomerase reverse transcriptase regulates MMP expression independently of telomerase activity via NF-kB-dependent transcription. *FASEB J*. 2013;27(11):4375-83.
 39. Scheel C, Weinberg RA. Cancer stem cells and epithelial-mesenchymal transition: concepts and molecular links. *Semin Cancer Biol*. 2012;22(5-6):396-403.
 40. Drabsch Y, ten Dijke P. TGF- β signalling and its role in cancer progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev*. 2012;31(3-4):553-68.
 41. Collins T, Read MA, Neish AS, Whitley MZ, Thanos D, Maniatis T. Transcriptional regulation of endothelial cell adhesion molecules: NF-kappa B and cytokine-inducible enhancers. *FASEB J*. 1995;9(10):899-909.
 42. Nguyen DX, Bos PD, Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4):274-84.
 43. Matsumoto Y, Marusawa H, Kinoshita K, Endo Y, Kou T, Morisawa T, et al. Helicobacter pylori infection triggers aberrant expression of activation-induced cytidine deaminase in gastric epithelium. *Nat Med*. 2007;13(4):470-6.
 44. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009;30(7):1073-81.
 45. Lin Y, Bai L, Chen W, Xu S. The NF-kappaB activation pathways, emerging molecular targets for cancer prevention and therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(1):45-55.
 46. Gilmore TD, Garbati MR. Inhibition of NF-kB signaling as a strategy in disease therapy. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2011;349:245-63.
 47. Vrabel D, Pour L, Ševčíková S. The impact of NF-kB signaling on pathogenesis and current treatment strategies in multiple myeloma. *Blood Rev*. 2019;34:56-66.
 48. Sherman DJ, Li J. Proteasome Inhibitors: Harnessing Proteostasis to Combat Disease. *Molecules*. 2020;25(3):671.
 49. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract*. 2012;66(12):1139-46.
 50. Gao S, Wang S, Song Y. Novel immunomodulatory drugs and neo-substrates. *Biomark Res*. 2020;8(1):2.
 51. Brullo C, Villa C, Tasso B, Russo E, Spallarossa A. Btk Inhibitors: A Medicinal Chemistry and Drug Delivery Perspective. *Int J Mol Sci*. 2021;22(14):7641.

Correspondencia:

Franklin Aldecoa Bedoya

Dirección: Calle Mariel 190 Dpto. 403 Urbanización Chacarilla del Estanque, Surco. Lima, Perú.

Teléfono: +51 938 159 635


Correo electrónico: franklin.aldecoa@yahoo.com

Recibido: 03 de agosto de 2022

Evaluado: 05 de setiembre de 2022

Aprobado: 24 de setiembre de 2022

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Franklin Aldecoa Bedoya

 <https://orcid.org/0000-0003-3401-3689>