

Archivos de Cardiología de México

Volumen 75
Volume

Número 3
Number

Julio-Septiembre 2005
July-September

Artículo:

El papel del factor de transcripción NF- κ B en la célula cardíaca

Derechos reservados, Copyright © 2005
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)

El papel del factor de transcripción NF- κ B en la célula cardíaca

Salomón Hernández Gutiérrez,^{*,**} Emilio Rojas del Castillo^{**}

Resumen

Para la biología de hoy las vías de señalización intracelular que controlan los procesos entre la vida y la muerte celular son de gran interés. Al respecto, el NF- κ B destaca como un factor de transcripción decisivo de respuesta rápida que participa en la activación de las vías de señalización de la muerte celular programada. Lo relevante es que sus efectos tienen consecuencias en el desarrollo normal y/o la homeostasis en muchas células o tejidos, que incluyen entre otros al sistema inmune, los folículos capilares, apéndices epidermales, el riñón y el sistema nervioso. En esta revisión analizamos el papel central que juega el factor de transcripción NF- κ B en el funcionamiento normal de la célula cardíaca y sus implicaciones en algunas de las patologías cardíacas más frecuentes como: el daño por isquemia-reperusión, la isquemia precondicionada, la hipertrofia, la aterosclerosis, y el paro cardíaco. El NF- κ B comúnmente funciona como un agente citoprotector, aunque hay algunos casos en los cuales resulta ser pro-apoptótico dependiendo del estímulo y del contexto celular. Se han logrado avances significativos a nivel molecular, que han permitido entender su modo de acción y el papel interactivo que juega con otros factores claves. Estos estudios han identificado muchos genes anti-apoptóticos y pro-apoptóticos regulados por la actividad del NF- κ B abriendo novedosas aproximaciones que se pueden hacer sobre sus efectos en el desarrollo de patologías cardíacas.

Summary

ROLE OF THE TRANSCRIPTION FACTOR NF- κ B IN THE CARDIAC CELL

The signaling pathways that control the life-death switch of a cell are a prime interest in Modern Biology. To this respect, NF- κ B has emerged as a decisive transcription factor in the cell's response to apoptotic challenge and its effects on apoptosis have far-reaching consequences for normal development and/or homeostasis in many cells and tissues, including the immune system, hair follicles, and epidermal appendages, the liver, and nervous system. In this review we analyze the pivotal role of the transcription factor NF- κ B in the normal functioning of the cardiac cell and its implication on some of the most frequent cardiac pathologies, such as ischemia-reperfusion injury, ischemic precondition, hypertrophy, atherosclerosis and cardiac arrest. While NF- κ B is commonly found to be cytoprotective, there are a number of instances where it is proapoptotic depending on the inducing stimulus and the cell context. Significant progress has been made in understanding its mode of action and its interplay with other key factors. These studies identified many anti- and pro-apoptotic NF- κ B regulated genes that mediate its activity, these important new insights fuel hope that novel approaches will be developed to control the effects of NF- κ B in cardiac pathologies.

(Arch Cardiol Mex 2005; 75: 363-370)

Palabras clave: Cardiomiocitos. Apoptosis. Factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B).

Key words: Cardiomyocytes. Apoptosis. Nuclear factor κ B (NF- κ B).

* Laboratorio de Biología Molecular, Escuela de Medicina Universidad Panamericana.

** Departamento de Toxicología Ambiental y Medicina Genómica IIB-UNAM.

Correspondencia: Dr. Emilio Rojas del Castillo. Instituto de Investigaciones Biomédicas-UNAM. Circuito Escolar s/n Ciudad Universitaria. 04510 México DF. Tel. 56-22-91-76. E-mail: emilior@servidor.unam.mx

Recibido: 16 de febrero de 2004

Aceptado: 04 de mayo de 2005

Introducción

En un organismo, los diversos tipos celulares que constituyen sus órganos y tejidos, difieren dramáticamente. Estas diferencias no son más que un simple reflejo de cambios en la expresión de sus genes. Como bien sabemos, el ADN de un organismo codifica para todas las moléculas protéicas que se requieren para crear, dar forma y función a una célula. Todo ello gracias a los principios básicos de control en la expresión diferencial, a través de mecanismos finos de regulación donde los factores de transcripción son determinantes ya que finalmente éstos son los encargados de modular la expresión genética.

A nivel molecular sabemos que muchas patologías tienen su origen en alteraciones en los niveles de expresión de algunos genes, las cardíacas no son la excepción. Las enfermedades cardíacas son la primera causa de muerte a nivel mundial, prácticamente todas terminan con un infarto al miocardio. De muchas de ellas se conocen las causas, pero no del todo los mecanismos moleculares que las ponen en marcha.

Conocer cómo se lleva a cabo el control a nivel molecular dentro de la célula cardíaca, podría ayudarnos a entender mejor la patología de algunas enfermedades causadas por la desregulación en la expresión y la actividad transcripcional. Dentro de estos factores, el factor de transcripción de la cadena κ de anticuerpos de células B (NF- κ B), parece jugar un papel clave en diversas patologías cardíacas como: el daño por isquemia-reperusión y enfermedades que tienen en común la participación de tejido de músculo liso y endotelial de vasos y arterias (el infarto congestivo cardíaco, los síndromes coronarios agudos, la angina de pecho, la hipertrofia y la aterosclerosis) y al parecer con enfermedades congénitas como tetralogía de Fallot.¹

I. La activación y la función del NF- κ B

El NF- κ B se ha definido como un factor de transcripción ubicuo detectado de forma inactiva casi en todas las células y cuya activación involucra la regulación de una amplia variedad de genes.²⁻⁴

La familia de factores de transcripción eucarióticos Rel/NF- κ B está compuesta por proteínas relacionadas estructuralmente como son las p50, p52, p65 (Rel A), c-Rel y RelB. Todos los miembros de esta familia se caracterizan por la presencia de un dominio común conservado llama-

do RHD (Rel Homology Domain). El dominio RHD tiene varias funciones: a través de él, los miembros de esta familia se unen y forman homodímeros o heterodímeros, las formas más comunes están constituidas por los heterodímeros p50, p65/ o p52/p65.^{3,5} Este dominio además de ser el sitio de unión para sus inhibidores: los I κ Bs, contiene las secuencias de localización nuclear y las secuencias de unión al ADN.^{6,7}

La actividad del NF- κ B depende de su localización celular. Si está en el citoplasma se encuentra formando un complejo trimérico con alguno de sus inhibidores (I κ B) que oculta sus secuencias de destino nuclear y es por tanto, transcripcionalmente inactivo. Cuando el I κ B se fosforila, éste es ubiquitinilado, lo que permite su reconocimiento por el proteosoma que lo degrada, liberando al dímero del NF- κ B (por ejemplo: p50/p65) que se transloca al núcleo, donde activa a sus genes blanco.

Los I κ Bs fueron identificados originalmente como factores que inhiben la actividad del NF- κ B debida a una interacción proteína-proteína.⁸

Los I κ B constituyen una familia de al menos 6 miembros: I κ B α , I κ B β , I κ B γ , I κ B ϵ , p105, p100 y Bcl3, que están involucrados en el control de la activación del NF- κ B.^{3,5,9} Los I κ Bs se unen a los dímeros de NF- κ B a través de motivos conservados de ankirina y bloquean estéricamente la función de sus secuencias de localización nuclear, lo que permite su retención en el citoplasma. Para que el NF- κ B tenga acceso a su sitio de acción, el núcleo; el complejo NF κ B/I κ B debe ser disociado a través de la fosforilación de su inhibidor. Este proceso que en primera instancia parece tan sencillo, requiere la participación interactiva, también guiada por procesos de fosforilación de proteínas citoplásmicas que se encuentran por arriba en la vía de activación del NF- κ B, llamadas cinasas de los inhibidores de I κ B (IKK). Los I κ Bs mejor estudiados son el α y el β , ambos se fosforilan en respuesta a diferentes estímulos en los residuos de serinas: S32 y S36. Una vez que los I κ Bs se han fosforilado, se inicia un proceso de ubiquitinación y de su degradación en el proteosoma. Este mecanismo libera al NF- κ B, ya que al desaparecer el inhibidor, se descubre la secuencia de localización nuclear y permite al dímero ser translocado al núcleo, quedando de forma libre para unirse a promotores de genes con sitios de unión κ B e iniciar la transcripción de los mismos.^{6,7,10,11}

II. El NF- κ B y los cardiocitos en cultivo

Se ha demostrado que el movimiento del NF- κ B hacia el núcleo, entre otras cosas, es un requisito para la supervivencia ante determinados estímulos o señales de estrés que desencadenan la muerte celular programada o apoptosis. Estos resultados se han observado, usando como modelo cultivos primarios de cardiocitos murinos neonatos *in vitro*, bajo las condiciones de estrés más comunes en el adulto; el estrés oxidativo y la sobrecarga.

Otro ejemplo donde el NF- κ B participa en la protección contra la apoptosis en células cardíacas, es cuando hay falta de oxigenación del miocardio (hipoxia), por lo que es necesario montar una respuesta que evite la activación del programa de muerte en los cardiocitos y uno de los efectores de esta respuesta anti-apoptótica es una citocina liberada de forma autocrina llamada cardiotropina 1; sin embargo, para que esta molécula pueda actuar se requiere la translocación nuclear del NF- κ B.¹²

En el caso de cardiocitos ventriculares en cultivo, cuando se impide la translocación del NF- κ B al núcleo por la presencia de una forma mutada del I κ B α que no puede ser fosforilada,¹³ que actúa como una forma dominante negativa, o bien con el uso de un inhibidor de la actividad del proteasoma,¹⁴ se pierde toda capacidad de respuesta anti-apoptótica ante la presencia de sustancias como la cicloheximida, que promueve la muerte celular programada en ausencia de la función del NF- κ B.

En ninguno de los casos anteriores se conoce el mecanismo por el cual el NF- κ B promueve la supervivencia. La transcripción de algunos genes de supervivencia que contienen elementos de unión para el NF- κ B en sus promotores es la idea más apoyada, a pesar de que se ha demostrado que la activación del NF- κ B en cardiocitos, no modifica los niveles celulares de los candidatos más fuertes como las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAPs) 1 y 2 o los niveles de genes inhibitorios de la apoptosis de la familia del Bcl-2.¹⁴ Esta evidencia no descarta la posible participación del NF- κ B en el efecto protector, ya que se ha observado que es posible que no ejerza su efecto sobre moléculas que se encuentran por arriba de la cascada de señalización, sino más bien sobre moléculas por debajo de la cascada, como sugieren experimentos en los que se ha observado que la transfección del Bcl-2 dismi-

nuye los niveles del I κ B α y en consecuencia, favorece un incremento del NF- κ B en el núcleo¹⁵ (Fig. 1).

La otra condición relevante en donde se ha observado la participación del NF- κ B es en la hipertrofia inducida por la angiotensina II, la fenilefrina y la endotelina 1 provocando una estimulación de la actividad del NF- κ B que depende de la degradación de las proteínas I κ B α . Tal activación es necesaria para la producción de dos de los principales marcadores del fenotipo hipertrófico que son la producción del factor natriurético atrial y el incremento en la talla de los cardiocitos. De hecho, la sola sobre-expresión de las sub-unidades p65 o c-Rel provoca por sí misma un incremento del tamaño celular.¹⁵ Por otra parte, es importante destacar que la inducción de la hipertrofia también puede ocurrir por estimulación con el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en cardiocitos aislados, y ésta es mediada por la activación del NF- κ B a través de la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS).^{16,17}

III. El NF- κ B y el corazón

Se ha logrado tener progresos significativos en esclarecer los mecanismos moleculares para demostrar el papel clave que tiene el NF- κ B en algunas patologías cardíacas. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre con los cardiocitos en cultivo, donde NF- κ B se destaca por su papel anti-apoptótico, en algunas alteraciones cardíacas como la isquemia-reperfusión, el rechazo a trasplante, los síndromes coronarios agudos y la aterosclerosis, el NF- κ B parece tener una función pro-apoptótica,¹ sólo en el caso de la precondición isquémica tiene una función anti-apoptótica.¹

Aunque todavía no se puede confirmar una relación casual entre apoptosis en los cardiocitos y la difusión cardíaca, la controversia continúa a pesar de contar ya con algunos modelos. A continuación analizaremos brevemente el papel de este factor de transcripción en algunas de estas patologías.

III.1 La isquemia-reperfusión

La isquemia-reperfusión (I/R) provoca apoptosis en las células de corazones de rata. También se sabe que la I/R induce rápidamente la activación de NF- κ B en el miocardio,¹⁸⁻²⁰ incluso se ha observado un incremento en la expresión de este factor, en humanos con cirugías a corazón abier-

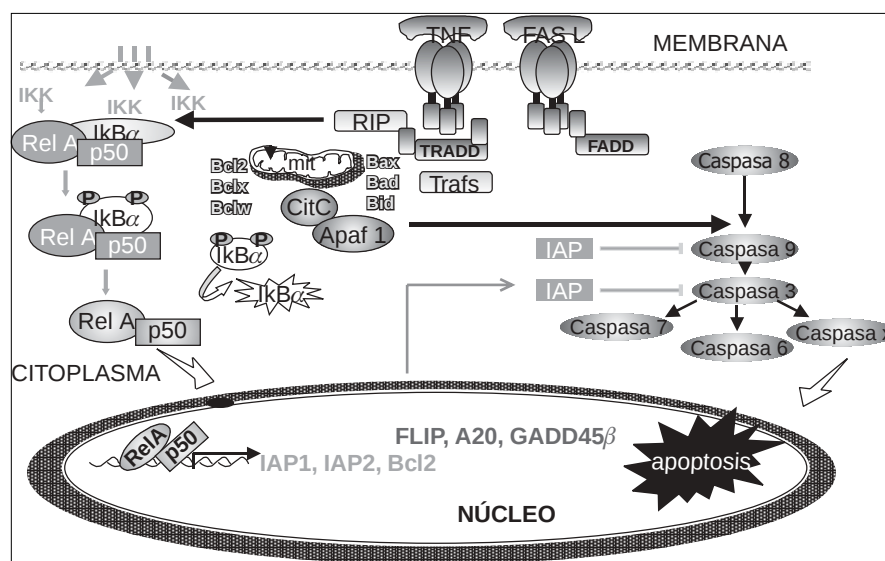


Fig. 1. Posible mecanismo de protección contra la apoptosis en cardiocitos. Una vez que NF- κ B ingresa al núcleo, puede activar genes cuyos productos bloquean el paso de la señal apoptótica de la vía mediada por receptores (extrínseca) como las IAPs que inactivan a las caspasas, o activar genes anti-apoptóticos como el Bcl2 de la vía intrínseca, que impide la liberación del citocromo c de la mitocondria. Recientemente, se ha visto en corazones infartados una disminución en la expresión de algunos genes anti-apoptóticos como FLIP, A20 Y GADD45 β que pueden ser activados por el NF- κ B.

Abreviaturas:

Cinasa del inhibidor de I κ B (IKK), Inhibidor κ B α (I κ B α), Rel A unido a p50 (NF- κ B), Proteínas Inhibidoras de la Apoptosis (IAP), Proteína de Células de Linfoma B Tipo 2 (Bcl2), Proteína Inhibidora de FLICE (FLIP), Proteína inductora de Daño al ADN y Detención del Crecimiento (GADD45), Proteína Anti-apoptótica (A20), Caspasa (Proteasa Cistein-Aspartato), Mitocondria (mit), Proteínas Anti-apoptóticas (Bcl2, Bclx, Bclw), Proteínas Pro-apoptóticas (Bax, Bad, Bid), Citocromo c (Cit c), Factor Activador de la Proteasa Apoptótica (Apaf 1), Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Ligando de Fas (Fas L), Proteína que Interactúa con el Receptor (RIP), Receptor de TNF Asociado a Dominios de Muerte (TRADD), Factores asociados al TNFR (Trafs), Dominio de Muerte Asociado a Fas (FADD).

to.¹ En este caso, el NF- κ B no pareciera jugar un papel protector, ya que estaría transcribiendo genes de citocinas y moléculas de adhesión (ICAM1, VCAM y ELAM1),²¹ que más bien tienen que ver con procesos de tipo inflamatorio, que son activados en el área donde se localizan los endotelios que transportan el flujo sanguíneo y no tanto por los cardiocitos. No obstante los avances en citoprotección, durante las rutinas de cirugía y trasplante, la I/R inevitablemente provoca disfunción cardíaca. Los esfuerzos por minimizar el daño por I/R se han enfocado a la administración de bloqueadores de canales de calcio, agentes de adhesión, antineutrófilos, antioxidantes²² y recientemente se han usado inhibidores del proteosoma o vectores virales que codifican péptidos con sitios de unión para NF- κ B.²³ Así mismo, se ha utilizado la introducción de fragmentos de ADN de doble cadena como señuelos para unir los dímeros activos del NF- κ B.^{23,24} El uso de estas secuencias *ex vivo* bloquea la expresión de moléculas de adhesión, el daño por re-

perfusión, el rechazo y sobre todo prolonga la supervivencia de un injerto de arterias coronarias en ratas.²⁵

Una isquemia aguda seguida de una reperfusión prolongada ha mostrado inducir apoptosis en cardiocitos. Sin embargo, Maulik y colaboradores demostraron que la adaptación del miocardio a la isquemia inducida en periodos cortos, seguida por breves periodos de reperfusión, reduce la apoptosis y disminuye la expresión de los genes Bcl2, AP1 y NF- κ B.²⁶

III.2 La precondition isquémica

Algunos trabajos han permitido la identificación de un potente mecanismo cardioprotectivo endógeno contra la I/R llamado precondition isquémica (IP).²⁷ Este fenómeno representa una respuesta cardio-adaptativa a la I/R y permite al corazón ser más tolerante a periodos prolongados de daño por isquemia. Aunque el fenómeno de IP es bien conocido, los mecanismos moleculares que lo median son controvertidos. Hay re-

sultados que sugieren que el NF- κ B juega un papel esencial en la respuesta de adaptación del miocardio a la isquemia. Morgan y colaboradores demostraron en corazones de conejo que el NF- κ B se activa en la IP y se inhibe durante una I/R posterior.²² Se ha demostrado que la adaptación del miocardio a la isquemia podría estar controlada a nivel molecular al dispararse una vía de señalización regulada por las cinasas p38 MAP y MAPKAP2.²⁶ Sin embargo, no está claro y aún queda por definirse si durante el daño de I/R se activa el NF- κ B en los cardiocitos y si realmente esta activación en el cardiocito contribuye al deterioro de las células, ya que parece existir una confusión conceptual en cuanto al tipo celular en el que se activa el NF- κ B, pues todo parece indicar que su activación ocurre en las células del endotelio, lo que nos deja la impresión de que las moléculas características de la reacción inflamatoria (como selectina E, ICAM1 o VCAM1) son las que se asocian al daño al miocardio. El papel que podría estar jugando el NF- κ B en la I/R y en la I/P se esquematiza en la Figura 2, que al parecer dependería de la intensidad del estímulo inducido por el estrés oxidativo, intenso o moderado respectivamente.

La cardioprotección también puede simularse mediante estrés oxidativo causado por hiperoxia como lo muestra el trabajo de Tahepold y cols.²⁸ Ellos reportan que la exposición de corazones de rata a hiperoxia (sometidos a una atmósfera de oxígeno del 95% durante una hora, y después a una isquemia global de 25 minutos y 60 minutos de perfusión), genera la protección del corazón contra daños producidos por la isquemia y que los efectos citoprotectores de la hiperoxia dependen de la activación del NF- κ B.

III.3 Hipertrofia

La hipertrofia cardíaca es otra condición donde el NF- κ B se ha visto involucrado, participando activamente en el incremento del tamaño celular, no obstante, en condiciones normales los cardiocitos son células terminalmente diferenciadas que difícilmente llegan a proliferar en el corazón.²⁹ En respuesta a varios estímulos extracelulares, los cardiocitos pueden crecer de manera hipertrófica, un evento que es caracterizado por el incremento de tamaño celular, incremento en el contenido de proteínas contráctiles como las miosinas, así como también la expresión de genes embrionarios como el factor de crecimiento natriurético atrial (ANF).^{16,30} Purcell y colabora-

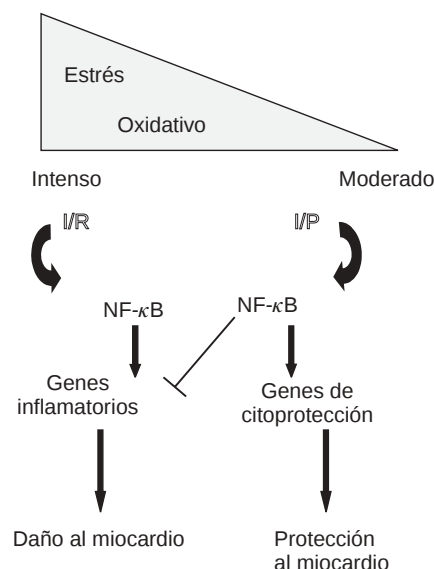


Fig. 2. Efecto paradójico en la activación del NF- κ B. En la Isquemia Reperfusion (I/R) hay un estímulo intenso generado por estrés oxidativo que permite la transcripción de proteínas pro-inflamatorias en las células endoteliales y causa daño al miocardio. Si por el contrario se da un estímulo moderado como el que sucede en la Isquemia Pre-condicionada I/P, NF- κ B activa genes anti-apoptóticos y el miocardio recibe protección. Adicionalmente en la I/P el NF- κ B puede inhibir la activación de los genes inflamatorios que en la I/R ocasionan daño al miocardio.

dores fueron los primeros en demostrar que la activación de NF- κ B es necesaria y suficiente para inducir una respuesta hipertrófica a través de proteínas G acopladas a receptores en cardiocitos aislados.¹⁶ De igual manera, Higuchi y colaboradores han demostrado que la inducción de hipertrofia por el TNF α en cardiocitos en cultivo es dependiente de la activación de NF- κ B.¹⁷

A pesar de que la hipertrofia es una respuesta de naturaleza adaptativa y compensatoria cuando el corazón es sometido a exceso de trabajo, una hipertrofia cardíaca sostenida puede llevar a ocasionar fallas cardíacas.³⁰ Algo que ha impedido el avance del estudio *in vivo* de la hipertrofia es la carencia de modelos experimentales, es por ello que aún muchos estudios no son concluyentes en cuanto a la relación que existe entre el NF- κ B y la hipertrofia cardíaca; y por lo tanto, los mecanismos responsables de la hipertrofia y la transición hacia las fallas cardíacas son pobremente entendidas.

III.4 La aterosclerosis

Durante la patogénesis de la aterosclerosis, también se ha involucrado al factor NF- κ B.³¹⁻³⁴ La

aterosclerosis es una enfermedad crónica inflamatoria de las arterias, provocada por múltiples factores que incluyen la hipertensión, la diabetes, el consumo de cigarro y los desórdenes metabólicos de las lipoproteínas,³⁵ que puede terminar con la vida del paciente con un ataque al corazón o una insuficiencia cardíaca. La aterosclerosis actualmente se considera como una respuesta exagerada de daño producida en la pared de los vasos que se caracteriza por la presencia de procesos inflamatorios y proliferación fibrocelular.³³ En corazones humanos con aterosclerosis, se ha visto al NF- κ B activo, está presente en las áreas fibrosas y ateromatosas de lesiones ateroscleróticas mientras que en áreas de vasos que carecen de aterosclerosis hay poco o está inactivado.³⁴

El NF- κ B puede ser activado por diversos estímulos pro-aterogénicos (citocinas inflamatorias, lipopolisacáridos, estrés oxidativo y tensión mecánica). La producción de múltiples citocinas y moléculas de adhesión, que en parte son controladas por la activación del NF- κ B son importantes en la formación temprana de lesiones por la aterosclerosis y la generación de señales de supervivencia podría ser determinante para la progresión de la lesión.¹¹

III.5 Los infartos

En experimentos con corazones de rata y humanos con alteraciones del ventrículo izquierdo donde el miocardio ha sufrido una remodelación por infarto, el NF- κ B y el AP1 están crónicamente activados. Estos hallazgos son importantes porque involucran rutas de activación del NF- κ B y el AP1 *in vivo* durante los procesos de remodelación cardíaca.³⁵

En estudios recientes se ha analizado la expresión de genes por micro-arreglos y se han visto cambios en corazones con isquemia e infartos y en corazones normales. Los resultados muestran una disminución en la expresión de genes anti-apoptóticos: GADD 45 β (growth arrest and DNA damage-inducible), FLICE (FLIP inhibitory protein) y el gen de la proteína A20, los cuales son inducidos por el TNF α a través de la activación de la vía del NF- κ B (Fig. 1). Los resultados también muestran incrementos en la expresión de TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), así como también decrementos en la expresión del receptor 1 del TNF α , el cual activa el NF- κ B,³⁶ lo cual sugiere un papel importante de este factor de transcripción en infartos al miocardio.

IV. Perspectivas

Las enfermedades cardíacas son la primera causa de muerte a nivel mundial, prácticamente todas terminan con un infarto al miocardio. De muchas de ellas se conocen las causas, pero se desconoce a profundidad cuáles pueden ser los mecanismos moleculares que las originan. Es importante entender estos mecanismos, en particular los que dependen de la activación de factores de transcripción como NF- κ B que le permiten al cardiocito activar, por medio de diferentes estímulos, programas genéticos que traen consigo una amplia gama de posibilidades de respuesta.

El NF- κ B es un factor de transcripción que parece jugar un papel clave en patologías cardíacas, por lo que mantenerlo inactivo en el citoplasma con el uso de drogas o por la transferencia de genes en las enfermedades donde se encuentra muy activo, ha ayudado a impedir que éstas progresen. Sin embargo, este efecto es transitorio ya que en el momento que desaparece el mecanismo que mantiene inactivo al NF- κ B, éste nuevamente se vuelve a activar.

Dado que son múltiples las vías a través de las cuales el NF- κ B puede actuar, sería importante identificar a cada una de ellas de forma independiente con la finalidad de bloquear de manera selectiva el paso de la señal del estímulo que provoca una alteración cardíaca, donde la participación del NF- κ B es activa. Por ejemplo, una posibilidad interesante consiste en conocer más a fondo los mecanismos de activación de NF- κ B que regulan la expresión de proteínas anti-apoptóticas para desarrollar estrategias donde se puedan encender estas vías en los cardiocitos en camino de apoptosis.

En los próximos años sin lugar a dudas, la tarea más fuerte será entender los procesos celulares de las interacciones que ocurren en una misma área cardíaca entre células del músculo liso, endoteliales, fibroblastos y cardiocitos, en donde la comunicación por señales paracrinas es fundamental. Quizá esto podría ayudarnos a entender porqué a veces el NF- κ B activa genes anti-apoptóticos y en otras ocasiones promueve la expresión de genes pro-inflamatorios, o la correlación que existe entre la alta actividad del NF- κ B y la aterosclerosis y el progreso de la enfermedad. La pregunta será ¿La actividad del NF- κ B en otras poblaciones celulares afecta directamente a los cardiocitos? no se sabe, pero al final la consecuencia en el corazón como órgano en su conjunto es la misma, la presencia de la patología cardíaca.

Referencias

1. VALEN G, YAN Z, HANSSON G: *Nuclear Factor Kappa-B and the Heart*. J Am Coll Cardiol 2001; 38(2): 307-314.
2. SEN R, BALTIMORE D: *Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism*. Cell 1986; 47(6): 921-928.
3. BALDWIN AS: *The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights*. Annu Rev Immunol 1996; 14: 649-681.
4. MIYAMOTO S, VERMA IM: *Rel/NF-kappa B/I kappa B story*. Adv Cancer Res 1995; 66: 255-292.
5. BALLARD DW, DIXON EP, PEPPER NJ, BOGERD H, DOERRE S, STEIN B, ET AL: *The 65-kDa subunit of human NF-kappa B functions as a potent transcriptional activator and a target for v-Rel-mediated repression*. PNAS 1992; 89(5): 1875-1879.
6. CHEN F, CASTRANOVA V, SHI X, DEMERS LM: *New insights into the role of nuclear factor-kappaB, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases*. Clin Chem 1999; 45(1): 7-17.
7. GHOSH S, MAY MJ, KOPP EB: *NF-kappa B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses*. Annu Rev Immunol 1998; 16: 225-260.
8. BAEUERLE PA, HENKEL T: *Function and activation of NF-kappa B in the immune system*. Annu Rev Immunol 1994; 12: 141-179.
9. BOURS V, BONIZZI G, BENTIREZ-ALJ M, BUREAU F, PIETTE J, LEKEUX P, ET AL: *NF-kappaB activation in response to toxic and therapeutic agents: role in inflammation and cancer treatment*. Toxicol 2000; 153(1-3): 27-38.
10. BARNES PJ, ADCOCK IM: *NF-kappa B: a pivotal role in asthma and a new target for therapy*. Trends Pharmacol Sci 1997; 18(2): 46-50.
11. THURBERG BL, COLLINS T: *The nuclear factor-kappa B/inhibitor of kappa B autoregulatory system and atherosclerosis*. Curr Opin Lipidol 1998; 9(5): 387-396.
12. CRAIG R, WAGNER M, MCCARDLE T, CRAIG AG, GLEMBOTSKI CC: *The cytoprotective effects of the glycoprotein 130 receptor-coupled cytokine, cardiotrophin-1, require activation of NF-kappa B*. J Biol Chem 2001; 276(40): 37621-37629.
13. MUSTAPHA S, KIRSHNER A, DE MOISSAC D, KIRSHENBAUM L: *A direct requirement of nuclear factor κ B for suppression of apoptosis in ventricular myocytes*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279: H939-H945.
14. BERGMANN MW, LOSER P, DIETZ R, HARS DORF R: *Effect of NF- κ B inhibition on TNF α induced apoptosis and downstream pathway in cardiomyocytes*. J Mol Cell Cardiol 2001; 33: 1223-1232.
15. DE MOISSAC D, SHENG H, KIRSHENBAUM L. A: *Linkage of the BH4 domain of Bcl-2 and the Nuclear Factor κ B signaling pathway suppression of apoptosis*. J Biol Chem 1999; 274 (41): 29505-29509.
16. PURCELL N, TANG G, YU C, MERCURIO F, DiDONATO J, LIN A: *Activation of NF- κ B is required for hypertrophic growth of primary rat neonatal ventricular cardiomyocytes*. PNAS 2001; 98(12): 6668-6673.
17. HIGUCHI Y, OTSU K, NISHIDA K, HIROTANI S, NAKAYAMA H, YAMAGUCHI O, ET AL: *Involvement of reactive oxygen species-mediated NF-kappa B activation in TNF-alpha-induced cardiomyocyte hypertrophy*. J Mol Cell Cardiol 2002; 34(2): 233-240.
18. LI C, BROWDER W, KAO RL: *Early activation of transcription factor NF- κ B during ischemia in perfused rat heart*. Am J Physiol 1999; 276: H543-H552.
19. CHANDRASEKAR B, FREEMAN GL: *Induction of nuclear factor κ B and activation protein-1 in postischemic myocardium*. FEBS Lett 1997; 401: 30-34.
20. SHIMIZU N, YOSHIYAMA M, OMURA T, HANATANI A, KIM S, TAKEUCHI K: *Activation of mitogen activated protein kinases and activator protein-1 in myocardial infarction in rats*. Cardiovasc Res 1998; 38: 116-124.
21. SUN B, FAN H, HONDA T, FUJIMAKI R, LAFOND-WALKER A, MASUI Y, ET AL: *Activation of NF kappa B and expression of ICAM-1 in ischemic-reperfused canine myocardium*. J Mol Cell Cardiol 2001; 33(1): 109-119.
22. MORGAN E, BOYLE E, YUN W, GRISCAVAGE-ENNIS J, FARR AL, CANTY T, ET AL: *An essential role for NF-kappaB in the cardioadaptive response to ischemia*. Ann Thorac Surg 1999; 68(2): 377-382.
23. PYE J, ARDESHIRPOUR F, MCCAIN A, BELLINGER DA, MERRICKS E, ADAMS J, ET AL: *Proteasome inhibition ablates activation of NF-kappa B in myocardial reperfusion and reduces reperfusion injury*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 284(3): H919-H926.
24. YAMASAKI K, ASAI T, SHIMIZU M, AOKI M, HASHIYA N, SAKONJO H, ET AL: *Inhibition of NFkappaB activation using cis-element decoy of NFkappaB binding site reduces neointimal formation in porcine balloon-injured coronary artery model*. Gene Ther 2003; 10(4): 356-364.
25. FEELEY BT, MINIATI D, PARK AK, HOYT EG, ROBINS RC: *Nuclear factor-KappaB transcription factor decoy treatment inhibits graft coronary artery disease after cardiac transplantation in rodents*. Transplant 2000; 15: 70(11): 1560-1568.
26. MAULIK N, SATO M, PRICE BD, DAS DK: *An essential role of NFkappaB in tyrosine kinase signaling of p38 MAP kinase regulation of myocar-*

- dial adaptation to ischemia. FEBS Lett 1998; 16: 429(3): 365-369.
27. MELDRUM DR: *Mechanisms of cardiac preconditioning: ten years after the discovery of ischemic preconditioning*. J Surg Res 1997; 73(1): 1-13.
 28. TAHEPOLD P, VAAGE J, STARKOPF J, VALEN G: *Hyperoxia elicits myocardial protection through a nuclear factor kappaB-dependent mechanism in the rat heart*. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125(3): 650-660.
 29. MORGAN HE, GORDON E, KIRA E, CHUA B, RUSSO L, PETERSON CJ, ET AL: *Biochemical mechanisms of cardiac hypertrophy*. Annu Rev Physiol 1987; 49: 533-543.
 30. CHIEN KR, KNOWLTON KU, ZHU H, CHIEN S: *Regulation of cardiac gene expression during myocardial growth and hypertrophy: molecular studies of an adaptive physiologic response*. FASEB J 1991; 5: 3037-3046.
 31. BRAND K, PAGE S, ROGIER G, BARTSH A, BRAND R, KNUECHEL R: *Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion*. J Clin Invest 1996; 97(7): 1715-1722.
 32. COLLINS T, CYBULSKY MI: *NF-kappaB: pivotal mediator or innocent bystander in atherogenesis?* J Clin Invest 2001; 107(3): 255-264.
 33. ROSS R: *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*. Nature 1993; 362: 801-808.
 34. BRAND K, PAGE S, WALLI AK, NEUMEIER D, BAEUERLE PA: *Role of nuclear factor-kappa B in atherogenesis*. Exp Physiol 1997; 82(2): 297-304.
 35. FRANTZ S, FRACCAROLLO D, WAGNER H, BEHR TM, JUNG P, ANGERMANN CE, ET AL: *Sustained activation of nuclear factor kappa B and activator protein 1 in chronic heart failure*. Cardiovasc Res 2003; 57(3): 749-756.
 36. STEENBERGEN C, AFSHARI C, PETRANKA J, COLLINS J, MARTIN K, BENNETT L, ET AL: *Alteration in apoptotic signalling in human idiopathic cardiomyopathic hearts in failure*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2003; 284: H266-H276.

