

revisão

O fator de transcrição NF- κ B nos mecanismos moleculares de ação de psicofármacos

The role of the transcription factor NF- κ B in the molecular mechanisms of action of psychoactive drugs

Isaias Glezer^a, Tania Marcourakis^{a,b}, Maria Christina Werneck Avellar^c, Clarice Gorenstein^{a,b}, Cristoforo Scavone^a

^a Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo. ^b Centro de Investigações Médicas em Neurologia (LIM-15). ^c Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de São Paulo. ^d Departamento de Psiquiatria da Faculdade de Medicina (LIM-23) da Universidade de São Paulo

Resumo Nos últimos anos muitos esforços têm sido empregados para elucidar os mecanismos envolvidos na regulação da transcrição gênica. Moléculas que participam desses processos regulatórios, como os fatores de transcrição, têm recebido atenção especial. A participação desses fatores em diversas funções neurais enfatiza sua importância para a compreensão de distúrbios relacionados ao sistema nervoso central (SNC) e para delinear novos caminhos de acesso terapêutico. O fator de transcrição NF- κ B destaca-se pela sua vasta gama de ações e pelo fato de diversas proteínas estarem integradas na dinâmica de sua ativação. Evidências recentes apontam o envolvimento desse fator na plasticidade, desenvolvimento e neurodegeneração, com funções essenciais e específicas em neurônios e células da glia. Nesse sentido, o glutamato desponta como um ativador específico (tanto via receptores NMDA e AMPA/KA), juntamente com as neurotrofinas. Este artigo aborda a complexa regulação bioquímica do NF- κ B e destaca as prováveis contribuições provenientes dos novos conhecimentos junto ao campo da psicofarmacologia. Portanto, alterações da atividade do NF- κ B poderão trazer novas perspectivas no desenvolvimento de novos psicofármacos.

Descritores Distúrbios do SNC. Plasticidade. Fatores de transcrição. NF- κ B. Psicofarmacologia. Transdução de sinal.

Abstract During the last years many efforts have been made in order to elucidate the mechanisms involved in the gene transcription regulation. Special attention has been given to some molecules involved in these regulatory processes, as the transcription factors. Understanding the role of these factors in several neural functions will allow a better knowledge of the disorders related to the central nervous system (CNS) disorders, and will also help identify new pathways for therapeutic access. The transcription factor NF- κ B is remarkable for its wide range of actions and also due to the many different proteins involved in its activation. There is evidence this factor works in the plasticity, development and neurodegeneration, and takes part of essential and specific functions of neurons and glial cells. Brain-specific activators of NF- κ B include glutamate (via both NMDA and AMPA/KA receptors) and neurotrophins. This article reviews the complex biochemical regulation of NF- κ B activation, emphasizing the potential of the contributions this transcription factor could make to psychopharmacology field. Therefore, changes in NF- κ B activity might provide insight in the development of new psychoactive drugs.

Keywords CNS disorders. Plasticity. Transcription factors. NF- κ B. Psychopharmacology. Signal transduction.

Introdução

Há crescentes evidências de que a sinalização intracelular no sistema nervoso central fornece novas perspectivas para a compreensão dos mecanismos envolvidos nos processos inflamatórios, neurodegenerativos e de plasticidade que ocorrem ou que estão comprometidos em uma série de doenças neurológicas e psiquiátricas.^{1,2} Vários fenômenos como a plasticidade,

desenvolvimento neural, doenças neurodegenerativas e envelhecimento são caracterizados pela alteração na expressão de múltiplos genes. Os fatores de transcrição levam a uma expressão coordenada desses genes, sendo que a interação entre esses fatores conduz a um padrão de resposta específico. Enzimas, peptídeos, receptores, neurotrofinas, canais iônicos e moléculas de adesão, entre outros, são regulados pela expres-

são gênica. Modificações no padrão dessa expressão acarretam alterações de respostas celulares a estímulos de neurotransmissores, peptídeos e de outras moléculas sinalizadoras.

Trabalhos recentes apontam o envolvimento de fatores de transcrição no mecanismo molecular de tolerância e de dependência às drogas^{3,4} e no mecanismo de ação de antidepressivos,⁵ sugerindo a possibilidade de uma nova abordagem no estudo da ação dos psicofármacos.⁶ Acredita-se que uma alteração na atividade desses fatores pode estar associada à gênese de algumas doenças, como a depressão e a esquizofrenia, e que também desempenhe uma função importante nos processos degenerativos associados ao estresse e/ou envelhecimento.⁷⁻¹¹ Fatores de transcrição como a proteína de ligação ao elemento de resposta do AMPc (CREB - *cAMP response element binding protein*), o fator nuclear κB (NF-κB) e a proteína ativadora-1 (AP-1) parecem estar envolvidos nesses fenômenos. Este artigo pretende focar os avanços mais recentes na área, abordando as complexas interações bioquímicas envolvendo fatores de transcrição que regulam a expressão gênica neural.

Fatores de transcrição e sinalização no SNC

Nas células eucariotas, a transcrição dos genes que codificam proteínas é realizada pela ação da enzima RNA polimerase II na presença de proteínas regulativas. As proteínas envolvidas nessa regulação são denominadas fatores de transcrição. Devido ao grande número de fatores de transcrição, e as diferentes propriedades inerentes a esses, é crucial que somente os fatores apropriados se aproximem do sítio de início transcricional dos genes alvo, o que é determinado pela seqüência específica de bases da região do DNA.

A regulação sináptica da expressão gênica pode ser efetuada por dois mecanismos: a) ativação de um fator preexistente mediada pelo complexo neurotransmissor/receptor (ex.: CREB e NF-κB), o que gera uma resposta transcricional rápida¹² e b) síntese *de novo* do fator de transcrição em resposta ao estímulo da célula (ex.: família Fos/Jun). Essa diferença de regulação é muito importante para determinar a velocidade e duração da ativação da expressão gênica.¹³ Nesse sentido, far-se-á uma exposição mais detalhada das proteínas CREB, dos genes de resposta imediata e dos receptores de hormônios esteroidais.

Proteínas CREB

As proteínas CREB compreendem uma família que se liga a uma seqüência particular do DNA, designada elemento de resposta ao AMPc (CRE). As proteínas CREB desempenham um papel importante na mediação dos efeitos do AMPc e de neurotransmissores que agem na expressão gênica pela via do AMPc. Alguns dos genes que contêm CREs são os que expressam Fos, proencefalina, somatostatina, tirosina hidroxilase, a 1-Na,K-ATPase e peptídeo vasoativo intestinal.^{13,14} A via de ativação do AMPc é regulada pelos sistemas serotoninérgico, noradrenérgico e dopaminérgico, o que sugere que essa via esteja implicada na mediação das ações de antidepressivos, psicoestimulantes e neurolépticos. A proteína CREB parece estar envolvido nessas cascatas, já que os níveis de RNA mensageiro e os da proteína CREB mostraram-se aumentados no trata-

mento prolongado com antidepressivos.⁵ A proteína CREB parece também ter participação nos efeitos da administração de longa duração de psicoestimulantes e opióides.^{3,9,10,15-17}

Genes de resposta imediata

Os genes de resposta imediata (IEGs - *immediate early genes*) são assim denominados por sua transcrição rápida (em minutos), de pouca duração, sem a necessidade de nova síntese proteica para manter um estoque, como acontece com os fatores de transcrição constitutivos. A ativação de um IEG é feita por um outro fator de transcrição (por exemplo, a proteína CREB) que se liga ao sítio promotor desse IEG. Os IEGs que se mostram rapidamente ativados em neurônios em resposta a fármacos e neurotransmissores incluem as famílias *fos* e *jun*, e o *zif268*. A família Fos/Jun inclui c-Fos, antígenos relacionados ao Fos (FRAS), c-Jun, JunB e JunD. Em muitos casos, os produtos proteicos dos IEGs interagem entre si, formando homodímeros e heterodímeros.¹⁸ O heterodímero composto por Fos e Jun liga-se a uma seqüência do DNA chamada de sítio AP-1. A AP-1 é, portanto, uma coleção de complexos homodiméricos e heterodiméricos das famílias Fos e Jun. Os genes que são regulados pela família AP-1 incluem os dos neuropeptídeos, neurotrofinas, fatores de transcrição e enzimas envolvidas na biossíntese de neurotransmissores.¹⁹ A observação de que o estímulo despolarizante induz a expressão de Fos fez com que esse IEG fosse usado para mapeamento de atividade neuronal.¹³

Recentemente, laboratórios independentes têm relatado que doses terapêuticas de lítio e valproato de sódio regulam a atividade de ligação de AP-1 no DNA. Esses resultados, juntamente com outros estudos, indicam que esses estabilizadores de humor estimulam a expressão gênica pelo menos em parte pelo fator AP-1.¹⁹ O complexo AP-1 também é ativado pelo sistema dopaminérgico, pelo uso de psicoestimulantes como cocaína e anfetamina e por lesões cerebrais.²

Receptores de hormônios esteroidais

Os receptores esteroidais, com ação nuclear, regulam a função celular diminuindo ou aumentando a expressão de determinados grupos de genes em tecidos-alvo. Em geral, o hormônio liga-se ao receptor citoplasmático e, posteriormente, o complexo transloca-se para o núcleo, ligando-se a seqüências específicas do DNA (ex: elementos de resposta ao glicocorticóide). A quantidade total desses receptores expressos num tecido pode ser alterada por vários tratamentos hormonais e drogas, incluindo medicamentos antidepressivos. Muito pouco ainda se conhece sobre a função desses receptores no SNC, mas certamente eles desempenham um importante papel no estresse emocional e em outros distúrbios em que os níveis de glicocorticóides estão alterados.¹³

NF-κB: ativação e regulação da expressão gênica

Descoberto em 1986, o NF-κB é um fator nuclear (NF) que, uma vez ativado por agentes como lipopolissacarídeos, possui a capacidade de ligar-se a uma seqüência de 10 pares de bases na região promotora do gene que codifica a cadeia leve κ das moléculas de anticorpo das células B (κB).²⁰

O NF- κ B é um heterodímero constituído de duas subunidades: p65 (também chamada RelA) e p50.^{21,22} Na literatura, o termo NF- κ B autêntico designa a combinação p50/RelA. Além dessas, outras subunidades foram descritas, tais como a c-Rel, RelB, e p52, sendo provável que diferentes tipos de combinações sejam capazes de ativar diferentes genes ou ainda bloquear a transcrição do p50/RelA. As subunidades p50 e p52, sintetizadas como moléculas precursoras inativas, p105 e p100, respectivamente, formam homodímeros inibitórios da transcrição, pois ligam-se a regiões promotoras sem exercer atividade, bloqueando a interação desses genes com o dímero ativo p50/RelA.²³

O fator de transcrição NF- κ B é conservado na evolução e com ação descrita em diversas células que compõem os organismos complexos, apresentando uma gama de ação superior a todos os fatores de transcrição até então caracterizados. Essa superioridade deve-se aos variados estímulos que o ativam, bem como aos inúmeros genes e fenômenos que o NF- κ B regula (Figura 1). Entre esses estímulos estão os neurotransmissores (tais como o glutamato), neurotrofinas, proteínas neurotóxicas (como o β -amilóide), citocinas (interleucina-1 e fator de necrose tumoral), glicocorticóides, ésteres de forbol, peptídeo natriurético atrial, ceramidas, produtos provenientes de vírus e bactérias, irradiação ultravioleta, produtos de reações de enzimas como a óxido nítrico sintase induzível e a ciclooxigenase tipo 2.²⁴ Independente do estímulo, parece haver participação de espécies reativas de oxigênio (estresse oxidativo) e o aumento de cálcio intracelular para a ativação do NF- κ B.

Quando não estimulado, o fator NF- κ B encontra-se no citoplasma ligado a uma proteína inibitória: o I κ B. Esse complexo impede a translocação do NF- κ B para o núcleo. Assim, a fosforilação e a degradação do I κ B são necessárias para que ocorra a translocação (Figura 2).^{21,25}

O I κ B, assim como as subunidades que compõe o NF- κ B, pertence à família de proteínas Rel. Estudos de biologia molecular clonaram genes que codificam oito proteínas da família NF- κ B e sete da família I κ B até o momento. Os subtipos mais estudados de proteínas inibitórias são o I κ B α e o I κ B β , sendo o papel do I κ B α melhor caracterizado. Outras proteínas inibitórias dessa família incluem o I κ B ϵ , I κ B γ e o Bcl-3. A regulação da ativação do I κ B α e do I κ B β é diferente, o que aumenta a complexidade da ativação desse fator nuclear.

Vários estímulos levam à fosforilação do I κ B, que é fundamental para sua degradação. A proteína I κ B fosforilada recebe a adição de ubiquitina, pela ação da ubiquitina ligase, sendo em seguida degradada pelo complexo proteossoma 26S. Isso resulta na liberação do NF- κ B (Figura 2). Tanto o I κ B α como o I κ B β ligam-se ao p50, tornando a seqüência localizadora de núcleo inacessível, impedindo sua translocação.²³ O desmembramento do complexo I κ B/NF- κ B permite o transporte do NF- κ B para o núcleo, com conseqüente ligação desse nos genes que apresentam a seqüência regulatória GGGACTTTC junto à região promotora, levando a um aumento na expressão do gene alvo. A fosforilação do I κ B ocorre pela ação de proteínas quinase específicas, como o complexo I κ B quinase (IKK), que contém duas subunidades com propriedades de quinase: IKK α e IKK β .²⁶ O complexo IKK é capaz de discernir entre o I κ B

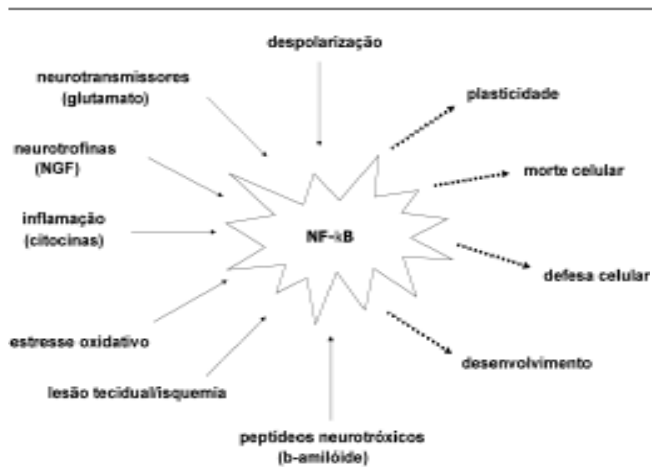


Figura 1 - Envolvimento do NF- κ B nas respostas celulares
Esquema diagramático dos estímulos que ativam as ações do NF- κ B (flecha contínua) e fenômenos nos quais a ativação do NF- κ B está envolvida (flecha pontilhada).

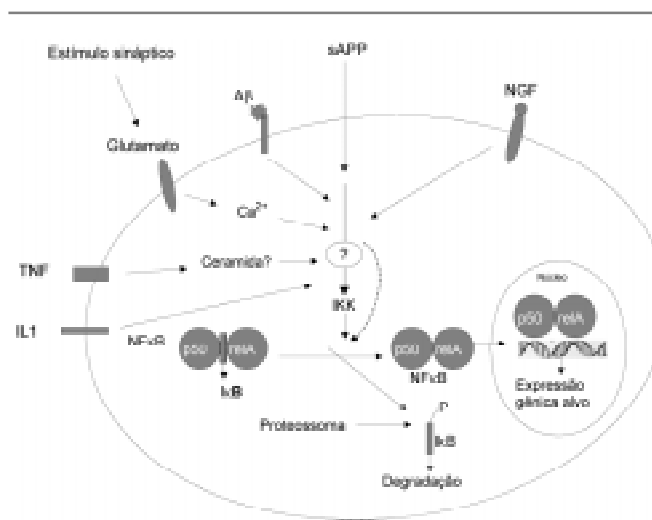


Figura 2 - Ativação do NF- κ B no sistema nervoso central
Diversos estímulos extracelulares como glutamato, citocinas pró-inflamatórias (IL-1, interleucina 1; TNF, fator de necrose tumoral), peptídeo β -amilóide (Ab), proteína precursora amilóide secretada (sAPP), neurotrofinas (NGF) causam a fosforilação (P) do I κ B, que pode ser mediada pela I κ B quinase (IKK) ou não (flecha pontilhada), podendo envolver segundos mensageiros (cálcio e ceramida). A fosforilação do I κ B libera o NF- κ B de forma que ele possa atuar sobre um gene alvo no núcleo, enquanto o I κ B é degradado.

complexado e o I κ B livre, explicando o fato do I κ B poder acumular-se nas células onde o IKK permanece ativado.²⁶ Vale lembrar que muitas proteínas quinase estão envolvidas nesse processo de fosforilação e que esse mecanismo não está totalmente elucidado.

A implicação desse fator de transcrição como alvo terapêutico decorre da enorme quantidade de genes que sofrem regulação pelo fator NF- κ B, implicados em vários processos celulares, tais como desenvolvimento, plasticidade, morte e defesa celular.^{7,8}

Entre tais genes podem-se citar os envolvidos na produção de enzimas, como as óxido nítrico sintase e ciclooxigenase-2 induzíveis e a enzima de defesa antioxidante superóxido dismutase; interleucinas, fator de necrose tumoral, moléculas de superfície celular, como a molécula 1 de adesão de célula vascular, molécula 1 de adesão de célula intracelular, E-selectina, complexos de histocompatibilidade de classe I e II; proteínas de fase-aguda, como amilóide série A. Adiciona-se a esse amplo espectro de ação o fato de que vários genes virais são regulados pelo NF- κ B, como os dos vírus de imunodeficiência humana, relevante para o estudo de disfunções associadas a AIDS.^{24,27}

NF- κ B na transmissão sináptica e plasticidade

O NF- κ B é encontrado em uma forma ativada-constitutiva (diferente da encontrada nas células da glia) em muitos neurônios in vivo. A localização nuclear das subunidades p50 e RelA foi detectada em neurônios do córtex e hipocampo. Essa forma constitutiva é também responsável pela ativação de certos genes em culturas neuronais primárias.²⁸

Estudos envolvendo plasticidade e potenciação de longa duração sugerem uma função do NF- κ B na atividade sináptica e na plasticidade neuronal. A estimulação de baixa frequência induz um aumento nos níveis do RNA mensageiro tanto do p50 como do RelA, sugerindo que o NF- κ B possa ser um importante transdutor sináptico durante a atividade sináptica.²⁹

Uma função para o NF- κ B na transmissão sináptica é também evidente a partir da regulação da expressão de certos genes envolvidos com a resposta neuronal, como os genes da ciclooxigenase e os da óxido nítrico sintase induzível.^{1,24}

A plasticidade neuronal pode ser induzida pela ação de neurotrofinas, provavelmente pela regulação da diferenciação e sobrevivência neuronal. As ações do fator de crescimento nervoso (NGF) também parecem estar, pelo menos em parte, associadas à ativação do NF- κ B, por meio de uma ação junto aos receptores da tirosina quinase A e da neurotrofina p75.³⁰ Vários trabalhos na literatura têm sugerido que o NF- κ B possui uma função importante no desenvolvimento, embora os genes envolvidos nesse processo ainda não tenham sido estabelecidos.³¹

Alguns estudos relacionam a ativação do NF- κ B com lesões obtidas por estimulações dopaminérgicas e mal de Parkinson.³² Outros neurotransmissores também podem participar da modulação da atividade do NF- κ B. Por exemplo, o tratamento de longa duração com opióide produz ativação do NF- κ B em neurônios corticais a partir da estimulação dos receptores de opióide do subtipo m pelo peptídeo agonista DAMGO, sugerindo a participação desse fator no desenvolvimento da dependência ou de tolerância aos opióides.³³

Outro estudo relacionado à disfunção celular destaca um aumento de moléculas de adesão envolvidas na sinaptogênese, morfogênese e plasticidade do SNC no liquor de pacientes com transtornos de humor. Isso sugere a existência de uma relação entre distúrbios nos processos de plasticidade neuronal, nos quais o NF- κ B desempenha uma função importante, e na patogênese dos transtornos de humor.³⁴

Em função da modulação de uma série de genes e da influência dos glicocorticóides na síntese de NF- κ B, esse fator poderia também estar envolvido na regulação de proteínas importantes que podem ser fundamentais na regulação do humor e ou da sensibilidade ao estresse. O estresse parece estar relacionado com a sobrevivência e o crescimento de neurônios, envolvendo a participação de um balanço entre glicocorticóides e neurotrofinas.³⁵

Perspectivas na psicofarmacologia e implicações terapêuticas

Apresentam-se aqui algumas das evidências da implicação dos fatores de transcrição em vários processos, como no mecanismo molecular de tolerância e dependência às drogas,^{3,4} no mecanismo de ação de antidepressivos⁵ na gênese de doenças como a depressão e a esquizofrenia³⁴ e nos processos degenerativos associados ao estresse ou envelhecimento.^{7,8,11}

Dada a sua abrangência, são inesgotáveis os usos clínicos potenciais dos fatores de transcrição. Se por um lado uma grande limitação para sua utilização reside na falta de especificidade dessas substâncias, por outro o grande espectro de ação permite a interação entre diferentes vias de sinalização intracelular.

Uma forma de atuar especificamente no NF- κ B é alterar a taxa de transcrição de diferentes proteínas da família Rel, já que a indução da transcrição é totalmente diferente entre o heterodímero p50/RelA e o homodímero p50/p50. A indução de p50/p50 e a ativação de vias que contribuem para a formação desse dímero podem ser um potente mecanismo para deter as ações decorrentes da ativação de p50/RelA.

É também possível atuar no NF- κ B inibindo a atividade de enzimas responsáveis pela degradação do complexo I κ B.³⁶ A regulação diferencial de I κ B α e I κ B β é também um importante alvo terapêutico, já que o padrão de ativação parece ser diferenciado entre eles.

A combinação de compostos que atuam em diferentes fatores de transcrição poderia reduzir as doses de certos fármacos de alta toxicidade, diminuindo os efeitos colaterais ou a latência para a obtenção do efeito terapêutico. Espera-se que em breve a descoberta de drogas que influenciem diretamente a ação desses fatores de transcrição represente um grande avanço terapêutico para a psicofarmacologia.

Fonte de financiamento e conflito de interesses não declarados.

Referências

- Mattson MP. Free radicals, calcium, and the synaptic plasticity-cell death continuum: emerging roles of the transcription factor NF κ B. *Int Rev Neurobiol* 1998;42:103-68.
- Pennypacker K. AP-1 transcription factors: short- and long-term modulators of gene expression in the brain. *Int Rev Neurobiol* 1998;42:169-97.
- Nestler EJ, Aghajanian GK. Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 1997;278:58-63.
- Uhl GR. Neurochemical bases of drug abuse. In: Siegel GJ, editor. *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. p. 1095-107.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ. A molecular and cellular theory of depression. *Arch Gen Psychiat* 1997;54:597-606.
- Gorenstein C, Scavone C. Avanços em psicofarmacologia: mecanismos de ação de psicofármacos hoje. *Rev Bras Psiquiatr* 1999;21:64-73.

7. Helenius M, Hanninen M, Lehtinen SK, Salminen A. Aging-induced up-regulation of nuclear binding activities of oxidative stress responsive NF- κ B transcription factor in mouse cardiac muscle. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:487-98.
8. Helenius M, Hanninen M, Lehtinen SK, Salminen A. Changes associated with aging and replicative senescence in the regulation of transcription factor nuclear factor-kappa B. *Biochem J* 1996;318:603-8.
9. Hyman SE, Nestler EJ. Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiat* 1996;153:151-62.
10. Hyman SE. Addiction to cocaine and amphetamine. *Neuron* 1996;16:901-4.
11. Morinobu S, Strausbaugh H, Terwilliger R, Duman RS. Regulation of cFos and NGF1-A by antidepressant treatments. *Synapse* 1997;25:313-20.
12. Silva AJ, Kogan JH, Frankland PW, Kida S. CREB and memory. *Annu Rev Neurosci* 1998;21:127-48.
13. Hyman SE, Nestler EJ. Mechanisms of neural plasticity. In: Hyman SE, Nestler EJ, editors. *The molecular foundations of psychiatry*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1993. p. 105-22.
14. Kobayashi M, Kawakami K. ATF-1/CREB heterodimer is involved in constitutive expression of the housekeeping Na,K-ATPase α 1 subunit gene. *Nucl Ac Res* 1995;23:2848-55.
15. Hiroi N, Brown J, Haile C, Ye H, Greenberg ME, Nestler EJ. FosB mutant mice: Loss of chronic cocaine induction of Fos-related proteins and heightened sensitivity to cocaine's psychomotor and rewarding effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:10397-402.
16. Konradi C, Cole RL, Heckers S, Hyman SE. Amphetamine regulates gene expression in rat striatum via transcription factor CREB. *J Neurosci* 1994;14:5623-34.
17. Maldonado R, Blendy JA, Tzavara E, Gass P, Roques BP, Hanoune J, et al. Reduction of morphine abstinence in mice with a mutation in the gene encoding CREB. *Science* 1996;273:657-9.
18. Hyman SE, Nestler EJ. Introduction to molecular biology. In: Hyman SE, Nestler EJ, editors. *The molecular foundations of psychiatry*. Washington (DC): American Psychiatric Press; 1993. p. 1-22.
19. Manji HK, Bebchuk JM, Moore GJ, Glitz D, Hasanat KA, Chen G. Modulation of CNS signal transduction pathways and gene expression by mood-stabilizing agents: therapeutic implications. *J Clin Psychiatry* 1999;60:113-16.
20. Sen R, Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* 1986;46:705-16.
21. Baeuerle PA, Baltimore D. NF- κ B: Ten years after. *Cell* 1996;87:13-20.
22. Siebenlist U. NF- κ B/I κ B proteins. Their role in cell growth, differentiation and development. *Biochim Biophys Acta* 1997;1332:7-13.
23. Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF- κ B and rel proteins: evolutionary conserved mediators of immune responses. *Annu Rev Immunol* 1998;16:225-60.
24. O'Neill LAJ, Kaltschmidt C. NF- κ B: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. *TINS* 1997;20:252-8.
25. Baldwin ASJ. The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* 1996; 14:649-83.
26. Zandi E, Rothwart DM, Delhase M, Hayakawa M, Karin M. The I κ B kinase complex (IKK) contains two kinase subunits, I κ B α and IKK β , necessary for I κ B phosphorylation and NF- κ B activation. *Cell* 1997;91:243-52.
27. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor- κ B: A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *New Eng J Med*. 1997;336:1066-71.
28. Kaltschmidt C, Kaltschmidt C, Neumann H, Wererte H, Baeuerle PA. Constitutive NF- κ B activity in neurons. *Mol Cell Biol* 1994;14:3981-92.
29. Meberg PJ, Kinney WR, Valcourt EG, Routtenberg A. Gene expression of the transcription factor NF- κ B in hippocampus regulation by synaptic activity. *Mol Br Res* 1996;38:179-90.
30. Carter BD, Kaltschmidt C, Kaltschmidt B, Oftenhauser N, Bohm-Matthaei R, Baeuerle PA, et al. Selective activation of NF- κ B by nerve growth factor through the neurotrophin receptor p75. *Science* 1996;272:542-5.
31. Guerrini L, Blasi F, Denis DS. Synaptic activation of NF- κ B by glutamate in cerebellar granule neurons in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:9077-81.
32. Hunot S, Brugg B, Ricard D, Michel PP, Muriel MP, Ruberg M, et al. Nuclear translocation of NF- κ B is increased in dopaminergic neurons of patients with parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7531-6.
33. Hou YN, Vlaskouska M, Cebers G, Kasakov L, Liljequist S, Terenius L, et al. A m-receptor opioid agonist induces AP-1 and NF- κ B transcription factor activity in primary cultures of rat cortical neurons. *Neurosci Lett* 1996;212:159-62.
34. Poltorak M, Frye MA, Wright R, Hemperly JJ, George MS, Pazzaglia PL, et al. Increased neural cell adhesion molecule in the CSF of patients with mood disorder. *J Neurochem* 1996;66:1532-8.
35. McEwen BS. Stress and the aging hippocampus. *Front Neuroendocrinol* 1999;20:49-70.
36. Lum RT, Kerwar SS, Meyer SM, Nelson MG, Schow SR, Shiffman D, et al. A new structural class of proteasome inhibitors that prevent NF- κ B activation. *Biochem Pharmacol* 1998;55:1391-7.

Correspondência

Cristoforo Scavone

Professor do Departamento de Farmacologia de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo
Av. Prof. Lineu Prestes, 1.524
CEP 05508-900 São Paulo, SP, Brasil
