

Artículo de revisión

Relación entre factores de necrosis tumoral y nuclear kappa beta en fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas

The relationship between tumor necrosis factors and nuclear kappa beta in the pathophysiology of neurodegenerative diseases

Piedad Elizabeth Acurio Padilla^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-2956-6484>

María Fernanda Latorre-Barragán¹ <https://orcid.org/0000-0002-9280-705X>

Paco Israel Zapata Quishpe¹ <https://orcid.org/0009-0000-0441-5076>

¹Universidad Regional Autónoma de Los Andes Ambato. Ecuador.

*Autor para la correspondencia: ua.piedadacurio@uniandes.edu.ec

RESUMEN

Introducción: El Factor de Necrosis Tumoral es una citoquina importante dentro de la cascada estimuladora del sistema inmune al igual que en la respuesta proinflamatoria. El Factor Nuclear Kappa Beta cumple funciones de supervivencia y crecimiento de las células, controlando la respuesta inmunitaria e inflamatoria, el inconveniente es su hiperactividad relacionada con la etiopatogenia de las enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer.

Objetivo: El objetivo del estudio fue interpretar la relación entre los factores de necrosis tumoral (FNT) y el factor nuclear Kappa Beta en la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas.

Métodos: Se desarrolló una revisión bibliográfica sistemática en idiomas inglés y español en las bases de datos de *PubMed*, *Medline*, *Scopus* y *Google Scholar*. Se

partió de la pregunta de investigación: ¿Cuál es la relación entre los FNT y el factor Nf-Kb en la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas?

Resultados: Se evidenció que la interacción entre los FNT y Nf-Kb implica una cascada de eventos inflamatorios que contribuyen a la neuroinflamación y la progresión de la enfermedad. Además, que el estudio del Nf-Kb en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas proporciona una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes y puede abrir nuevas vías terapéuticas para abordar estas condiciones complejas. Se interpretó que los factores de necrosis tumoral son una familia de proteínas que desempeñan un papel fundamental en la regulación del sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria.

Conclusiones: Se concluyó que existe una estrecha relación los FNT y el factor Nf-Kb en la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer.

Palabras clave: Factores de necrosis tumoral (TNF); Factor Nuclear Kappa Beta (Nf-kB); enfermedades neurodegenerativas; Alzheimer; revisión bibliográfica.

ABSTRACT

Introduction: Tumor Necrosis Factor is an important cytokine within the stimulatory cascade of the immune system as well as in the proinflammatory response. Nuclear Factor Kappa Beta plays a role in cell survival and growth, controlling the immune and inflammatory response, the drawback is its hyperactivity related to the etiopathogenesis of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease.

Objective: The aim of the study was to interpret the relationship between tumor necrosis factors (TNF) and nuclear factor Kappa Beta in the pathophysiology of neurodegenerative diseases.

Methods: A systematic literature review was carried out in English and Spanish in PubMed, Medline, Scopus, and Google Scholar databases. The research question was: What is the relationship between TNFs and the Nf-Kb factor in the pathophysiology of neurodegenerative diseases?

Results: It was evidenced that the interaction between TNFs and Nf-Kb involves a cascade of inflammatory events that contribute to neuroinflammation and disease progression. Furthermore, that the study of Nf-Kb in the context of neurodegenerative diseases provides a deeper understanding of the underlying mechanisms and may open new therapeutic avenues to address these complex conditions. Tumor necrosis factors were interpreted to be a family of proteins that play a key role in regulating the immune system and inflammatory response.

Conclusions: It was concluded that there is a close relationship TNFs and Nf-Kb factor in the pathophysiological pathogenesis of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease.

Keywords: Tumor necrosis factors (TNF); Nuclear Factor Kappa Beta (Nf-kB); neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; literature review.

Recibido: 29/05/2023

Aceptado: 28/06/2023

Introducción

La inflamación es una respuesta fisiológica producida por el sistema inmune innato y adaptativo, la cual se modula en la gran mayoría de las veces por la epigenética y, por tanto, se gatilla bajo el estímulo de agentes fisicoquímicos, infecciosos o incluso autoinmunes.^(1, 2)

Los objetivos primordiales de la inflamación son proteger a un sistema celular en contra cualquier agente potencialmente perjudicial, controlar el daño tisular y activar la repuesta de reparación celular.^(1,2) Para cumplir con esta función se requiere de la participación de una cascada de respuestas en la que están involucradas células emisoras y receptoras, mensajeros primarios, citoquinas, componentes de la matriz

extracelular de los tejidos y tres sistemas: el complemento, las quininas y la coagulación.^(2,3,4) Dada la capacidad de acción y la gran cantidad de interactores celulares envueltos en los procesos inflamatorios, este proceso puede presentarse como agudo o crónico.⁽²⁾

Dentro de los componentes de la inflamación se encuentran los factores de necrosis tumoral (TNF) que son una familia de proteínas que desempeñan un papel clave en la regulación del sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria. Estos factores son producidos por diferentes células, incluyendo células del sistema inmune, y están implicados en una amplia gama de procesos biológicos.

De acuerdo con el marco teórico que se consulta en este estudio, los TNF originalmente son traducidos como una proteína transmembrana, cuya forma posee una estructura soluble y estable de tipo homotrimérica.⁽⁵⁾ Como resultado de la acción de la enzima convertidora TNF alfa (TACE), la estructura soluble homotrimérica es cortada y liberada como una citoquina.⁽⁵⁾ Una vez libre, la citoquina TNF tiene un peso molecular de 51 kilodaltons (KDa) y es capaz de unirse a receptores del TNF (TNFR), los más comunes denominados TNFR1 y TNFR2.⁽⁶⁾ Mientras el TNFR1 se expresa en la mayoría de los tejidos humanos, el TNFR2 se expresa en células del sistema inmune.⁽⁶⁾

El TNF es una proteína producida en una gran variedad de células como son las endoteliales, neuronales, fibroblastos, linfocitos, mastocitos, pero su abundancia es mayor en los macrófagos.^(5, 6) De hecho, los macrófagos estimulados por la cascada del TNF producen citoquinas, además de la síntesis de óxido nítrico (NO), factor activador de plaquetas (PAF) y leucotrienos. Como resultado, el TNF se considera como un factor proinflamatorio e inmunoestimulante de gran importancia en la respuesta protectora del sistema inmune, pero también se encuentra envuelto en estados de inflamación crónica típica de enfermedades inflamatorias y autoinmunes.⁽⁷⁾

La transducción de señal que empieza por la unión del TNF con sus receptores, puede activar otros factores capaces de amplificar la respuesta de señalización. Entre estos se encuentra el factor nuclear kappa beta (Nf-Kb), que se considera

como una proteína dimérica, que se expresa en las células gliales y neuronales a través de un proceso bioquímico de pasos múltiples, en los cuales se activa y viaja desde el citoplasma de la célula hacia el núcleo de estas células.^(8, 9)

En el soma celular esta proteína es capaz de unirse a secuencias facilitadoras y promotoras de genes implicados en la respuesta inflamatoria, adhesión y diferenciación celular así como en el control del ciclo de vida celular.⁽¹⁰⁾ Este factor transcripcional tiene una función esencial en la inmunidad innata y adaptativa, se relaciona con la regulación positiva de factores inflamatorios que promueven protección en contra de la apoptosis celular y la interacción hospedero-patógeno.^(11, 12)

A pesar de su rol en el correcto mantenimiento del sistema, la regulación anormal del Nf-Kb se asocia a patologías de desarrollo complejo que involucran una gran cantidad de interactores celulares como es el caso de las enfermedades neurodegenerativas, el cáncer, o la aterosclerosis.⁽¹³⁾

La evidencia de la asociación entre el TNF y el Nf-Kb y su rol activo en los procesos proinflamatorios hacen de estos factores los responsables de la progresión de patologías asociadas a inflamaciones crónicas. Esta revisión bibliográfica se enfoca en recopilar información que permita interpretar las bases moleculares y fisiopatológicas de las cascadas inflamatorias, activación y respuesta del TNF y del Nf-Kb involucradas en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y comprender el rol de los factores que activan al Nf-Kb y generan mayor inflamación y daño celular.

Precisamente, el objetivo del estudio es interpretar la relación entre los factores de necrosis tumoral (FNT) y el factor nuclear Kappa Beta en la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas.

Métodos

Se desarrolló una revisión sistemática de la literatura por medio de la selección de artículos científicos escritos en idiomas inglés y español de relevancia académica,

la cual se llevó a cabo durante los meses de febrero-marzo del 2023, para ello se utilizaron los motores de búsqueda *PubMed*, *Medline*, *Scopus* y *Google Scholar*. Las palabras clave utilizadas fueron “*Tumor Necrosis Factor*”, “*Tumor Necrosis Factor Receptors*”, “*Nuclear Factor Kappa Beta*”, “*Inflammation signaling*”, “*Neurodegenerative disease*”, “*Chronic Inflammation*”, “*Immunological response*”, así como sus respectivas traducciones al español. Adicionalmente, las referencias citadas en los artículos originales y revisiones científicas fueron revisadas y comparadas en busca de otros estudios de relevancia para el tema.

Fue un estudio del nivel exploratorio que se auxilió de la hermenéutica para interpretar los resultados de la revisión bibliográfica, correspondiendo al tipo observacional y retrospectivo.^(14,15)

La justificación para el uso de métodos rigurosos en la revisión sistemática radicó en la necesidad de obtener resultados fiables y basados en evidencia. Para llevar a cabo una revisión sistemática, se siguieron pasos metodológicos específicos, como la formulación de una pregunta de investigación clara (¿Cuál es la relación entre los FNT y el factor Nf-Kb en la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas?), la búsqueda exhaustiva y sistemática de la literatura científica relevante, la selección y evaluación crítica de los estudios incluidos, y el análisis y síntesis de los datos obtenidos.

Los autores aplicaron diversos métodos del nivel teórico del conocimiento, como el enfoque sistémico, el Histórico-Lógico, el Inductivo-Deductivo y el Analítico-Sintético.^(16,17) La revisión bibliográfica realizada se caracterizó por ser exhaustiva y rigurosamente estructurada, siguiendo una metodología sólida y confiable, enfocada a compilar y analizar de manera sistemática una amplia gama de fuentes relevantes generando un material que proporcionará a los estudiantes universitarios una base sólida de conocimientos actualizados y valiosos sobre esta línea de investigación, con lo cual los investigadores cumplirían una de las funciones sociales de la investigación.^(18,19)

Resultados

Los resultados de la revisión bibliográfica efectuada evidencian que la relación entre los FNT y el Nf-Kb en la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas es objeto de interés en la investigación científica. Estos dos elementos desempeñan un papel crucial en la respuesta inflamatoria y la regulación de genes asociados con la supervivencia celular y la inflamación en el sistema nervioso central.

Los principales resultados que se encontraron bajo en enfoque que tuvo este estudio hacia la interpretación de las bases moleculares y fisiopatológicas de las cascadas inflamatorias, activación y respuesta del TNF y del Nf-Kb involucradas en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas y la comprensión del rol de los factores que activan al Nf-Kb y generan mayor inflamación y daño celular, se resumen a continuación.

Descripción del proceso inflamatorio

Se evidenció que el proceso inflamatorio comienza con la ruptura de la barrera física que se les proporcionan a los tejidos, por ejemplo, una punción cutánea, resultando en la activación de la respuesta inmune en el sitio de la lesión en donde se encuentran los mastocitos que liberan histamina (2,20). Como resultado, se aumenta la permeabilidad vascular, responsable de la extravasación de células inmunitarias, además de mediadores como los glóbulos blancos, proteínas del complemento y plaquetas. Otro efecto causado por la histamina es la vasodilatación que aumenta el flujo sanguíneo hacia el sitio de la lesión. Todo esto acompañado de un proceso llamado quimiotaxis que provoca la migración de las células inmunes al sitio de la lesión.^(2,20,21)

Por otra parte, las células endoteliales alteradas liberan citocinas proinflamatorias como interleuquinas (IL) 1b, 6, 8, 17, 18, 33, TNF y quimioquinas (Tabla 1).^(2,22) Además liberan factores inductores de leucocitosis haciendo que se produzca un aumento de glóbulos blancos circulantes.⁽²⁾

Tabla 1- Funciones de las citocinas proinflamatorias secretadas por las células endoteliales después de sufrir daño celular

Citocina	Función
TNF	Produce reacciones inflamatorias en fase aguda. Tiene efecto sobre fibroblastos y los leucocitos.
IL-1	Estimula la producción de citoquinas en macrófagos y linfocitos T. Induce adhesión en el endotelio vascular y la generación de quimioquinas.
IL-6	Estimula gran variedad de células a producir. Induce proteínas proinflamatorias de fase aguda.
IL-8	Atrae leucocitos polimorfonucleares hacia el endotelio vascular y permite su paso al sitio donde existe la lesión.
IL-17	Amplifica el proceso inflamatorio.
IL-18	Induce la producción de interferon gamma en las células natural killer y los linfocitos T.
IL-33	Estimula a los linfocitos T-Helper 2 a producir IL-5.

Fuente: Rojas W, Anaya J, Cano L, Aristizábal B, Gómez L, Lopera D. *Inmunología de Rojas. 17ma Ed. Medellín: Ed Fondo CIB; 2015:465-74 (2).*

En conjunto, se evidenció que todos estos procesos contribuyen a la aparición clínica de los signos flogísticos característicos de la inflamación como son el enrojecimiento, aumento de la temperatura local, dolor, aumento de la sensibilidad y tumefacción.

A continuación, se activan los procesos desencadenados por las cascadas de la inmunidad innata. El proceso principal que se lleva a cabo es la fagocitosis, en el cual los neutrófilos y los macrófagos endocitan patógenos, cuerpos extraños y tejido muerto, generando pus. Otro componente que también activa la inmunidad innata es el sistema del complemento, el cual tiene como objetivo opsonizar patógenos o células marcadas para ser destruidos. Por último, se activan las células *Natural Killer*, que su función es romper la pared celular de los patógenos por medio de la secreción de enzimas llamadas perforinas, produciendo así la desestabilización de las membranas plasmáticas para su consiguiente destrucción.^(23, 24)

Activación del Nf-Kb y su respuesta celular inflamatoria

El Nf-Kb es un factor transcripcional importante en el proceso inflamatorio, el cual se activa en cuestión de minutos ante una variedad de estímulos que incluyen las cascadas de respuesta generadas por derivados microbianos, citoquinas proinflamatorias, TNF e IL-1 y sus respectivos receptores, así como los receptores de antígenos BCR-TCR, receptores Toll-like (TLRs), receptores del TNF (TNFR) y receptores de la IL-1 (IL-1R).⁽²⁵⁾

Asociación de la inflamación con el daño al sistema nervioso

Los receptores *Toll-like* (TLR) pertenecen a una superfamilia de proteínas transmembrana altamente conservadas, las cuales son identificadas como mediadoras de procesos inflamatorios.⁽²⁶⁾ Su función está asociada a la cascada de respuesta de la inmunidad innata, específicamente en el reconocimiento de las moléculas presentes en la superficie de agentes patógenos y moléculas intracelulares liberadas por tejido necrótico (alarminas).

Estos receptores se encuentran presentes en distintos tipos de células, entre éstas las de los sistemas nervioso e inmune. En el sistema nervioso los TLRs más abundantes son los TLR4 y TLR2, cuya actividad afecta directamente a la proliferación de receptores neurales (NPCs) en adultos, conduciendo a la secreción de citoquinas proinflamatorias.⁽²⁶⁾

En el cerebro, el TLR4 es expresado en las neuronas y la matriz extracelular formada en su gran mayoría por las células gliales: microglía, astrocitos y oligodendrocitos.⁽²⁷⁾ Estas últimas siendo esenciales para el buen funcionamiento de la actividad cerebral, dado que proveen de energía y metabolitos a las neuronas, mantienen la homeostasis molecular, modulan la excitabilidad, el desarrollo sináptico, la neurotransmisión, el drenaje neuronal y el mantenimiento de la barrera hematocefálica.⁽²⁸⁾

La importancia de los TLRs en la fisiología y funcionamiento de las células que conforman el Sistema Nervioso Central (SNC) ha sido ampliamente estudiada y evidenciada. Por ejemplo, estudios han demostrado que el TLR4 tiene un efecto regulador negativo en la proliferación de células progenitoras de la retina.^(29, 30) Por otra parte, en el hipocampo se demostró que la deficiencia de TLR2 desfavorece a

la neurogénesis.⁽³¹⁾ Además, la deficiencia de TLR4 provoca un incremento en la proliferación y el proceso de diferenciación neuronal.^(32, 33)

En el caso de los NPC, su destino depende de los TRLs, los cuales se han visto implicados en los procesos de neuroinflamación.⁽³⁴⁾ De hecho, varios estudios demostraron que la activación de la señalización desencadenada por los TLR4 conlleva a la secreción de especies reactivas de oxígeno (ROS), citoquinas como la IL-1 y el TNF, lo que produce daño y muerte de neuronal.⁽²⁷⁾ Esta muerte celular viene acompañada de la secreción de alarminas, resultando en la activación aberrante de más TLR4 y amplificando el proceso neuroinflamatorio.⁽²⁷⁾

Neurodegeneración causada por inflamación crónica

La asociación entre los procesos inflamatorios crónicos con enfermedades neurodegenerativas ha sido ampliamente estudiada. Patologías como el Alzheimer, Parkinson, Huntington, Esclerosis Lateral Amiotrófica y la Esquizofrenia se han visto fuertemente asociadas a la neurodegeneración.⁽²⁸⁾

Existen varias causas que explican el surgimiento del *Alzheimer*, una de ellas es la herencia genética. En esta enfermedad se evidencia la acumulación del péptido β -amiloide, mismo que forma placas neuríticas en la corteza cerebral, en las paredes de los vasos sanguíneos cerebrales y meníngeos.^(35, 36) Estas placas son conocidas como placas seniles, las cuales están compuestas de un núcleo denso de material amiloide que está rodeado de neuritas distróficas, astrocitos reactivos y microglías.^(35,36) Asimismo, se describió a nivel intracelular inclusiones citoplasmáticas como los cuerpos de Lewy y agregados de la proteína Tau hiperfosforilada que genera la formación de ovillos neurofibrilares.⁽³⁵⁾ Todo esto da como resultado un cambio estructural, con la consiguiente pérdida sináptica y neuronal responsable de los síntomas patognomónicos y progresivos típicos del Alzheimer.⁽³⁶⁾

Discusión

Como resultado de la presente revisión bibliográfica, los autores interpretan que la familia de los FNT incluye diversas moléculas, siendo las principales el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el factor de necrosis tumoral beta (TNF- β), también conocido como linfoquina. Ambos factores tienen funciones similares, pero se producen en diferentes tipos de células y presentan diferencias estructurales.

Los FNT juegan un papel importante en la respuesta inflamatoria, ya que pueden inducir la producción de otras citocinas inflamatorias, reclutar células inflamatorias al sitio de la lesión o infección, y regular la supervivencia y muerte celular. Además, también están implicados en la regulación del crecimiento celular, la angiogénesis, la respuesta inmune y la homeostasis del tejido.

Debido a su participación en numerosos procesos biológicos, los FNT son objeto de estudio en relación con diversas enfermedades, incluyendo enfermedades autoinmunes, cáncer, enfermedades inflamatorias crónicas y trastornos neurodegenerativos. Además, se evidencian terapias dirigidas a los FNT, como los inhibidores de TNF, que se utilizan en el tratamiento de enfermedades como la artritis reumatoide, la enfermedad de Crohn y la psoriasis.

También se interpreta que el Nf-Kb es una proteína implicada en la regulación de la expresión de genes relacionados con la respuesta inflamatoria, la supervivencia celular y la inmunidad. En la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas, el Nf-Kb es objeto de amplia investigación debido a su papel en la modulación de procesos inflamatorios y la respuesta inmune en el sistema nervioso central.

Se evidencia que el Nf-Kb está activado en diversas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis lateral amiotrófica y la enfermedad de Huntington. En estos trastornos, la activación anormal y persistente de Nf-Kb puede contribuir al estrés oxidativo, la neuroinflamación, la disfunción mitocondrial y la muerte neuronal.

El Nf-Kb puede ser activado en respuesta a diferentes estímulos, como el estrés, las citocinas inflamatorias y los radicales libres. Una vez activado, puede inducir la expresión de genes proinflamatorios, incluyendo citocinas, quimiocinas, enzimas inflamatorias y moléculas de adhesión celular. Estos mediadores inflamatorios

pueden contribuir a la neurodegeneración y al daño neuronal en enfermedades neurodegenerativas.

Además de su papel en la inflamación, el Nf-Kb también puede influir en otros procesos patológicos en enfermedades neurodegenerativas, como la agregación de proteínas anormales, la disfunción sináptica y la respuesta a estrés celular.

Los autores de esta revisión también interpretan que el déficit en la producción de neurotransmisores también contribuye a la aparición de los síntomas del Alzheimer. El déficit de serotonina se ha visto relacionado con los síntomas depresivos, al igual que la obsesión, compulsión y agresividad. El déficit de noradrenalina se asocia a la agitación psicomotora por hiperactividad noradrenérgica cortical, que se explica gracias a un aumento de la sensibilidad cortical y a la producción de noradrenalina en la corteza, este aumento de la sensibilidad se observa en la corteza prefrontal al igual que en el hipocampo.^(35, 36)

Además, se interpreta que existen varias etiologías en la enfermedad de Alzheimer que implican las vías de señalización celular deterioradas, cruciales para la supervivencia celular a través de la modulación del TNF- α y su actividad a través de la reacción de RIPK1, siendo éste el principal mediador de la vía de señalización del TNFR1 en la estimulación de la apoptosis y la necrosis que contribuyen significativamente al avance de la muerte neuronal en el Alzheimer.⁽³⁷⁾

La recopilación y evaluación crítica de los estudios relevantes permite identificar las asociaciones existentes entre los FNT y Nf-Kb en la fisiopatología de enfermedades neurodegenerativas. Los resultados de esta revisión sistemática proporcionan una visión más completa y basada en la evidencia sobre la relación entre estos factores en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas.

Además, la presente revisión sistemática ayuda a la identificación de posibles lagunas en el conocimiento y áreas de investigación futura. Al examinar y sintetizar los hallazgos de múltiples estudios, se puede obtener una imagen más clara de los mecanismos subyacentes y las implicaciones clínicas de la interacción entre los FNT y Nf-Kb en las enfermedades neurodegenerativas.

En este sentido, los autores consideran que, a partir de los logros alcanzados en esta importante línea de investigación, se pueden proponer estudios futuros que ayuden a ampliar los conocimientos en esta área y aborden algunas áreas de investigación pendientes. Algunas propuestas incluyen:

- Investigación de mecanismos moleculares específicos: aunque se ha avanzado en la comprensión de cómo los FNT y Nf-Kb están implicados en las enfermedades neurodegenerativas, aún queda por explorar en detalle los mecanismos moleculares específicos mediante los cuales interactúan y contribuyen a la progresión de la enfermedad. Estudios futuros podrían centrarse en investigar los caminos de señalización involucrados y los eventos moleculares clave que ocurren en la interacción entre estos factores.
- Evaluación de la influencia de diferentes subtipos de FNT: los FNT consisten en diferentes subtipos, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) y el factor de necrosis tumoral beta (FNT- β). Sería relevante investigar si estos subtipos de FNT tienen efectos distintos en la activación de NF- κ B y su contribución a las enfermedades neurodegenerativas. Esto podría ayudar a comprender mejor las vías específicas de señalización y las respuestas inflamatorias mediadas por estos subtipos de FNT.
- Estudios en modelos animales y sistemas celulares relevantes: los estudios futuros podrían utilizar modelos animales que recapitulen las características neuropatológicas de las enfermedades neurodegenerativas, así como sistemas celulares relevantes, como cultivos de neuronas y células gliales, para investigar in vitro e in vivo los efectos de la interacción entre los FNT y Nf-Kb. Estos enfoques experimentales pueden ayudar a comprender los eventos celulares y moleculares subyacentes y proporcionar información relevante para el desarrollo de enfoques terapéuticos.
- Estudios clínicos y terapéuticos: sería relevante realizar estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de terapias que modulan los niveles de FNT o la activación de Nf-Kb en pacientes con enfermedades neurodegenerativas. Esto podría incluir ensayos clínicos para evaluar la eficacia de fármacos que inhiban la actividad de Nf-Kb o que modulen la

producción de FNT. Estos estudios pueden proporcionar información importante sobre la viabilidad terapéutica de la modulación de esta interacción en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas.

- **Identificación de biomarcadores:** Investigar la presencia de biomarcadores relacionados con la actividad de NF- κ B y los niveles de FNT en muestras biológicas de pacientes con enfermedades neurodegenerativas. La identificación de biomarcadores específicos podría contribuir a la detección temprana de estas enfermedades, el monitoreo de su progresión y la evaluación de la respuesta terapéutica.
- **Estudio de la interacción entre los FNT, Nf-Kb y otros factores inflamatorios:** las enfermedades neurodegenerativas son el resultado de procesos complejos que involucran múltiples factores inflamatorios y vías de señalización. Investigar la interacción entre ellos y otros mediadores inflamatorios podría brindar una visión más completa de los mecanismos subyacentes y permitir el desarrollo de enfoques terapéuticos más efectivos y dirigidos.
- **Evaluación de intervenciones no farmacológicas:** además de los enfoques farmacológicos, estudiar el impacto de intervenciones no farmacológicas, como la dieta, el ejercicio físico, la terapia cognitiva y otras modalidades de tratamiento complementarias, en la modulación de los niveles de FNT y la activación de Nf-Kb en enfermedades neurodegenerativas. Estos enfoques pueden tener un potencial terapéutico significativo y podrían complementar las estrategias farmacológicas existentes.

Como interpretación final de la presente revisión bibliográfica, los autores consideran que sí existe una relación entre los FNT y el Nf-Kb en la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas. Ambos desempeñan un papel importante en la respuesta inflamatoria y la regulación de genes relacionados con la supervivencia celular y la inflamación en el sistema nervioso central y son citocinas proinflamatorias que se liberan durante la respuesta inmune y pueden desencadenar una cascada de eventos inflamatorios. La revisión bibliográfica que se efectúa en este estudio evidencia que los FNT- α pueden inducir la activación de

Nf-Kb en diferentes tipos de células, incluyendo las neuronas y las células gliales del sistema nervioso central.

La activación del Nf-Kb en respuesta a los FNT- α puede desencadenar la expresión de genes proinflamatorios y la liberación de otras citocinas inflamatorias, lo que contribuye a la neuroinflamación que se observa en enfermedades neurodegenerativas. Esta respuesta inflamatoria crónica y desregulada puede conducir al estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial, la muerte neuronal y la progresión de la enfermedad. Además, el Nf-Kb también puede regular la expresión de genes relacionados con la producción de FNT- α y otros mediadores inflamatorios. Esto crea un ciclo de retroalimentación positiva en el que los FNT- α pueden activar el Nf-Kb, y a su vez, Nf-Kb puede modular la expresión de FNT- α , amplificando aún más la respuesta inflamatoria.

Conclusiones

En el presente estudio se interpretó la relación entre los FNT y el Nf-Kb en la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas, concluyéndose que existe una estrecha relación entre ambos y el desarrollo de las enfermedades neurodegenerativas, como el Alzheimer. La interacción entre los FNT y Nf-Kb en la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas implica una cascada de eventos inflamatorios que contribuyen a la neuroinflamación y la progresión de la enfermedad. Comprender esta interacción puede proporcionar nuevas perspectivas sobre los mecanismos subyacentes de estas enfermedades y ayudar en el desarrollo de estrategias terapéuticas dirigidas a modular la respuesta inflamatoria y proteger la salud neuronal.

Los autores interpretan que los factores de necrosis tumoral son una familia de proteínas que desempeñan un papel fundamental en la regulación del sistema inmunológico y la respuesta inflamatoria, siendo cruciales en la patogénesis de diversas enfermedades y constituyendo objetivos terapéuticos importantes.

Se interpreta que el Nf-Kb desempeña un papel importante en la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas al regular la respuesta inflamatoria y la expresión de genes relacionados con la supervivencia celular. Su activación anormal puede contribuir a la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la muerte neuronal observados en estas enfermedades. El estudio del Nf-Kb en el contexto de las enfermedades neurodegenerativas proporciona una comprensión más profunda de los mecanismos subyacentes y puede abrir nuevas vías terapéuticas para abordar estas condiciones complejas.

Se sugiere que los estudios futuros podrían centrarse en investigar los mecanismos moleculares específicos, evaluar la influencia de diferentes subtipos de FNT, utilizar modelos animales y sistemas celulares relevantes, así como realizar estudios clínicos y terapéuticos. Estos enfoques ayudarán a ampliar el conocimiento sobre la relación entre los FNT y Nf-Kb en la fisiopatogenia de enfermedades neurodegenerativas y proporcionarán información valiosa para el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas y personalizadas en el manejo de estas enfermedades devastadoras.

Referencias bibliográficas

1. Yeung YT, Aziz F, Guerrero-Castilla A, Arguelles S. Signaling Pathways in Inflammation and Anti-inflammatory Therapies. *Curr Pharm Des*. 2018;24(14):1449-84.
2. Rojas W, Anaya J, Cano L, Aristizábal B, Gómez L, Lopera D. *Inmunología de Rojas*. 17ma Ed. Medellín: Ed Fondo CIB; 2015:465-74.
3. Ahmed AU. An overview of inflammation: mechanism and consequences. *Frontiers in Biology*. 2011;6(4):274-282.
4. Schmid-Schönbein GW. Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:93-131. <https://doi: 10.1146/annurev.bioeng.8.061505.095708>. PMID: 16834553.

5. Wajant H, Pfizenmaier K, Scheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death Differ*. 2003 Jan;10(1):45-65. [https://doi: 10.1038/sj.cdd.4401189](https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401189). PMID: 12655295.
6. Wajant H, Siegmund D. TNFR1 and TNFR2 in the Control of the Life and Death Balance of Macrophages. *Front Cell Dev Biol*. 2019 May 29;7:91. [https://doi: 10.3389/fcell.2019.00091](https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00091). PMID: 31192209; PMCID: PMC6548990.
7. Jang D-i, Lee A-H, Shin H-Y, Song H-R, Park J-H, Kang T-B, *et al*. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2719.
8. Albensi BC. What is nuclear factor kappa B (NF- κ B) doing in and to the mitochondrion? *Front Cell Dev Biol*. 2019;7:154.
9. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF κ B system. Wiley Interdiscip *Rev Syst Biol Med*. 2016 May;8(3):227-41. [https://doi: 10.1002/wsbm.1331](https://doi.org/10.1002/wsbm.1331). Epub 2016 Mar 16. PMID: 26990581; PMCID: PMC8363188.
10. Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 Years of NF- κ B: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell*. 2017 Jan 12;168(1-2):37-57. [https://doi: 10.1016/j.cell.2016.12.012](https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.012). Epub 2017 Jan 12. PMID: 28086098; PMCID: PMC5268070.
11. Cieniewicz B, Santana AL, Minkah N, Krug LT. Interplay of Murine Gammaherpesvirus 68 with NF-kappaB Signaling of the Host. *Front Microbiol*. 2016 Aug 17;7:1202. [https://doi: 10.3389/fmicb.2016.01202](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01202). PMID: 27582728; PMCID: PMC4987367.
12. Liang Y, Zhou Y, Shen P. NF-kappaB and its regulation on the immune system. *Cell Mol Immunol*. 2004 Oct;1(5):343-50. PMID: 16285893.
13. Alharbi KS, Fuloria NK, Fuloria S, Rahman SB, Al-Malki WH, Javed Shaikh MA, *et al*. Nuclear factor-kappa B and its role in inflammatory lung disease. *Chem Biol Interact*. 2021 Aug 25;345:109568. [https://doi: 10.1016/j.cbi.2021.109568](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2021.109568). Epub 2021 Jun 25. PMID: 34181887.

14. Vega Falcón V, Navarro MC, Abril Flores J, Colcha Ortiz R. Capital Intelectual en el ámbito jurídico y en el sector hotelero cubano. *Jurídicas* [Internet]. 14 de diciembre de 2022 [citado 20 de mayo de 2023];19(1):93–124. Disponible en: <https://revistascientificas.cuc.edu.co/juridicascuc/article/view/4148>
15. Vega Falcón V, Leyva Vázquez MY, Sánchez Martínez B. Análisis FODA-PAJ: una alternativa esencial para realizar el estudio de la empresa avícola Matanzas. *Rev Universidad y Sociedad*. 2022;14(Supl.5):34-46.
16. Romero-Viamonte K, Vega-Falcón V, Salvent-Tames A, Sánchez-Martínez B, Bolaños-Vaca K. Factores de riesgo materno que retrasan el crecimiento intrauterino en gestantes adolescentes del Hospital General Docente Ambato, Ecuador. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2020 [citado 5 May 2023];46(1). Disponible en: <https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/414>.
17. Romero KV, Murillo AFM, Salvent TA, Vega FV. Evaluación del uso de antibióticos en mujeres embarazadas con infección urinaria en el Centro de Salud Juan Eulogio Pazymiño del Distrito de Salud 23D02. *Rev Chil Obstet Ginecol* [Internet]. 2019 Jun [citado 2023 Mar 30];84(3):169-178. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262019000300169&lng=es. doi: [10.4067/S0717-75262019000300169](https://doi.org/10.4067/S0717-75262019000300169). Spanish.
18. Gómez C, Álvarez G, Fernández A, Castro F, Vega V, Comas R, Ricardo M. *La investigación científica y las formas de titulación. Aspectos conceptuales y prácticos*. Quito: Editorial Jurídica del Ecuador; 2017.
19. Gómez Armijos C, Vega Falcón V, Castro Sánchez F, Ricardo Velázquez M, Font Graupera E, Lascano Herrera C, et al. *La función de la investigación en la universidad. Experiencias en UNIANDES*. Quito: Editorial Jurídica del Ecuador; 2017.
20. León Regal M, Alvarado Borges A, de Armas García J, Miranda Alvarado L, Varens Cedeño J, Cuesta del Sol J. Respuesta inflamatoria aguda: consideraciones bioquímicas y celulares. *Revista Finlay*. 2015;5(1):47-62.

21. Singh P, Chazaud B. Benefits and pathologies associated with the inflammatory response. *Exp Cell Res*. 2021 Dec 1;409(1):112905. [https://doi: 10.1016/j.yexcr.2021.112905](https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2021.112905). Epub 2021 Nov 1. PMID: 34736921.
22. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020 Jan 6;217(1):e20190418. [https://doi: 10.1084/jem.20190418](https://doi.org/10.1084/jem.20190418). PMID: 31611251; PMCID: PMC7037253.
23. Chazaud B. Inflammation and Skeletal Muscle Regeneration: Leave It to the Macrophages! *Trends Immunol*. 2020 Jun;41(6):481-492. [https://doi: 10.1016/j.it.2020.04.006](https://doi.org/10.1016/j.it.2020.04.006). Epub 2020 Apr 30. PMID: 32362490.
24. Koenderman L, Buurman W, Daha MR. The innate immune response. *Immunol Lett*. 2014 Dec;162(2 Pt B):95-102. [https://doi: 10.1016/j.imlet.2014.10.010](https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.10.010). Epub 2014 Oct 19. PMID: 25455595.
25. Tilborghs S, Corthouts J, Verhoeven Y, Arias D, Rolfo C, Trinh XB, van Dam PA. The role of Nuclear Factor-kappa B signaling in human cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Dec;120:141-150. [https://doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.001](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.11.001). Epub 2017 Nov 7. PMID: 29198328.
26. Sameer AS, Nissar S. Toll-Like Receptors (TLRs): Structure, Functions, Signaling, and Role of Their Polymorphisms in Colorectal Cancer Susceptibility. *Biomed Res Int*. 2021 Sep 12;2021:1157023. [https://doi: 10.1155/2021/1157023](https://doi.org/10.1155/2021/1157023). PMID: 34552981; PMCID: PMC8452412.
27. Leitner GR, Wenzel TJ, Marshall N, Gates EJ, Klegeris A. Targeting toll-like receptor 4 to modulate neuroinflammation in central nervous system disorders. *Expert Opin Ther Targets*. 2019 Oct;23(10):865-882. [https://doi: 10.1080/14728222.2019.1676416](https://doi.org/10.1080/14728222.2019.1676416). Epub 2019 Oct 20. PMID: 31580163.
28. Li L, Acioglu C, Heary RF, Elkabes S. Role of astroglial toll-like receptors (TLRs) in central nervous system infections, injury and neurodegenerative diseases. *Brain Behav Immun*. 2021 Jan;91:740-755. [https://doi: 10.1016/j.bbi.2020.10.007](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.007). Epub 2020 Oct 8. PMID: 33039660; PMCID: PMC7543714.

29. Bayan N, Yazdanpanah N, Rezaei N. Role of toll-like receptor 4 in diabetic retinopathy. *Pharmacol Res.* 2022 Jan;175:105960. [https://doi: 10.1016/j.phrs.2021.105960](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105960). Epub 2021 Oct 28. PMID: 34718133.
30. Noailles A, Kutsyr O, Maneu V, Ortuño-Lizarán I, Campello L, de Juan E, et al. The Absence of Toll-Like Receptor 4 Mildly Affects the Structure and Function in the Adult Mouse Retina. *Front Cell Neurosci.* 2019 Feb 27;13:59. [https://doi: 10.3389/fncel.2019.00059](https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00059). PMID: 30873007; PMCID: PMC6401850.
31. Zhang X, Hei Y, Bai W, Huang T, Kang E, Chen H, Kong C, Yang Y, Ye Y, He X. Toll-Like Receptor 2 Attenuates Traumatic Brain Injury-Induced Neural Stem Cell Proliferation in Dentate Gyrus of Rats. *Neural Plast.* 2020 Aug 17;2020:9814978. [https://doi: 10.1155/2020/9814978](https://doi.org/10.1155/2020/9814978). PMID: 32879625; PMCID: PMC7448220.
32. Azam S, Jakaria M, Kim IS, Kim J, Haque ME, Choi DK. Regulation of Toll-Like Receptor (TLR) Signaling Pathway by Polyphenols in the Treatment of Age-Linked Neurodegenerative Diseases: Focus on TLR4 Signaling. *Front Immunol.* 2019 May 10;10:1000. [https://doi: 10.3389/fimmu.2019.01000](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01000). PMID: 31134076; PMCID: PMC6522942.
33. Connolly MG, Yost OL, Potter OV, Giedraitis ME, Kohman RA. Toll-like receptor 4 differentially regulates adult hippocampal neurogenesis in an age- and sex-dependent manner. *Hippocampus.* 2020 Sep;30(9):958-969. [https://doi: 10.1002/hipo.23209](https://doi.org/10.1002/hipo.23209). Epub 2020 Apr 28. PMID: 32343455; PMCID: PMC8162993.
34. Calvo Fernández C. Influencia de los receptores tipo Toll y las vías JAK/STAT y WNT en precursores neurales. 2020.
35. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020 Dec 8;25(24):5789. [https://doi: 10.3390/molecules25245789](https://doi.org/10.3390/molecules25245789). PMID: 33302541; PMCID: PMC7764106.
36. Garcia Gonzalez C. Fisiopatología y tratamiento en la enfermedad de Alzheimer. 2021. [Internet]. Disponible en: <http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/24604>.

37. Jha NK, Jha SK, Kar R, Nand P, Swati K, Goswami VK. Nuclear factor-kappa β as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2019 Jul;150(2):113-137. [https://doi: 10.1111/jnc.14687](https://doi:10.1111/jnc.14687). Epub 2019 Mar 26. PMID: 30802950.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener conflictos de interese respecto al presente estudio.