

ASPECTE ALE IMPLICĂRII FACTORULUI DE TRANSCRIȚIE NF-kB ÎN PATOLOGIA CUTANATĂ

ASPECTS OF NF-kB TRANSCRIPTION FACTOR INVOLVEMENT IN SKIN PATHOLOGY

MIHAIL ALECU **, GABRIELA COMAN**

Rezumat

Factorul de transcripție NF-kB reprezintă o structură proteică ce stabilizează legătura dintre ARN polimerază și promotorul genei care urmează să fie transcripționată. NF-kB reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de transcripție, indispensabili transcripției unei gene țintă.

Activarea factorilor de transcripție se evidențiază prin producția genelor la care NF-kB a contribuit la transcripție. În cazul NF-kB sunt produși care stimulează inflamația (citokine, chemochine, factori de creștere) sau produși care stimulează proliferarea tumorală inhibând apoptoza.

În condiții patologice supra activarea NF-kB crește transcripția genelor care codifică citokinele proinflamatorii formând inițierea și menținerea inflamației. În proliferarea tumorală NF-kB are o acțiune antiapoptotică dar promovează și metastazarea, vascularizația tumorală, modificări protumorale în mecanismul tumoral. La nivel cutanat, NF-kB este supra exprimat în keratinocite, celule imune, fibroblaste (dermatita atopică) având un rol important în procesele inflamatorii care definesc aceste afecțiuni. În cazul melanomului malign NF-kB este implicat în transcripția genelor antiapoptotice favorizând supraviețuirea celulelor tumorale. NF-kB intervine și în activitatea punctelor de control al răspunsului imun PD1 și CTLA-4.

Summary

The transcription factor NF-kB represents a protein structure that stabilizes the link between RNA polymerase and the promoter of the gene to be transcribed. NF-kB represents one of the most important transcription factors, indispensable for the transcription of a target gene.

The activation of transcription factors is evidenced by the products of genes to which NF-kB contributed to the transcription. In the case of NF-kB, they are products that stimulate inflammation (cytokines, chemokines, growth factors) or products that stimulate tumor proliferation by inhibiting apoptosis.

In pathological conditions, overactivation of NF-kB increases the transcription of genes encoding pro-inflammatory cytokines, forming the initiation and maintenance of inflammation. In tumor proliferation, NF-kB has an antiapoptotic action but also promotes metastasis, tumor vascularization, protumoral modifications in the tumor mechanism. At the skin level, NF-kB is overexpressed in keratinocytes, immune cells, fibroblasts (atopic dermatitis) having an important role in the inflammatory processes that define these conditions. In the case of malignant melanoma, NF-kB is involved in the transcription of antiapoptotic genes favoring the survival of tumor cells. NF-kB also intervenes in the activity of the immune response checkpoints PD1 and CTLA-4.

* Universitatea "Titu Maiorescu", Facultatea de Medicină, București
"Titu Maiorescu" University - Faculty of Medicine Bucharest

** Bioderm Medical Center, București
Bioderm Medical Center Bucharest

Datorită implicării majore a NF-kB în patologia acestor afecțiuni se deschide posibilitatea ca NF-kB să devină o țintă terapeutică importantă.

Prezentăm o serie de aspecte ale fiziologiei și patologiei NF-kB cu implicarea în psoriazis, dermatită atopică, melanom malign.

Cuvinte cheie: NF-kB, psoriazis, dermatită atopică, melanom malign.

Intrat în redacție: 11.02.2026

Acceptat: 28.04.2026

Due to the major involvement of NF-kB in the pathology of these conditions, the possibility opens for NF-kB to become an important therapeutic target.

We present a series of aspects of the physiology and pathology of NF-kB with involvement in psoriasis, atopic dermatitis, malignant melanoma.

Keywords: NF-kB, psoriasis, atopic dermatitis, malignant melanoma.

Received: 11.02.2026

Accepted: 28.04.2026

Expresia genică (genetică) reprezintă procesul de transmitere a informației ereditare codificată de ADN nuclear la ribozomi unde se realizează sinteza proteică. Este un proces complex care cuprinde trei etape: transcripția, translația și formarea și funcționalitatea proteinelor rezultate.

Transcripția, prima etapă a expresiei genetice presupune copierea informației genetice din ADN nuclear grupat în gene (înscrisă în secvența nucleotidelor) într-o moleculă de ARN mesager. Acesta va părăsi nucleul, va ajunge în citosol și ulterior la nivelul ribozomilor unde va fi decodificat și se va realiza sinteza proteică pe baza informației genetice transmise din nucleu.

Formarea ARNm se realizează prin intermediul unei enzime ARN polimeraza, care se formează din nucleotide separate de un lanț ADN identic cu un lanț ADN-matrice, transferând informația genetică înscrisă în secvența nucleotidelor în lanțul ADN nou format. Ca acest proces să se producă este necesar ca ARN polimeraza să se cupleze cu structuri proteice numite factori de transcripție și să se atașeze la o porțiune din genă numită promotor. Acesta este o secvență de 100-1000 perechi de baze, specifică fiecărei gene, locul unde obligatoriu începe transcripția [1,2].

Factorii de transcripție sunt proteine indispensabile, aflate în toate celulele eucariote începând cu anemonele de mare având rolul de a stabiliza complexul ARN polimeraza/ADN fiind totodată și un element de reglare a transcripției. Există numeroși factori de transcripție, mulți dintre ei acționând asupra promotorilor mai multor gene [3].

În patologia umană cel mai cunoscut factor de transcripție este factorul nuclear din limfocitele B care se leagă de amplificatorul kappa al genei

Gene expression (genetics) represents the process of transmitting hereditary information encoded by nuclear DNA to ribosomes where protein synthesis is carried out. It is a complex process that includes three stages: transcription, translation and the formation and functionality of the resulting proteins.

Transcription, the first stage of genetic expression involves copying genetic information from nuclear DNA grouped into genes (written in the nucleotide sequence) into a messenger RNA molecule. This will leave the nucleus, reach the cytosol and subsequently to the ribosomes where it will be decoded and protein synthesis will be carried out based on the genetic information transmitted from the nucleus.

The formation of mRNA is carried out by an enzyme called RNA polymerase, which forms a DNA chain identical to a DNA template chain from separate nucleotides, transferring the genetic information written in the nucleotide sequence into the newly formed DNA chain. For this process to occur, RNA polymerase must bind to protein structures called transcription factors and attach to a portion of the gene called the promoter. This is a sequence of 100-1000 base pairs, specific to each gene, where transcription must begin [1,2].

Transcription factors are essential proteins found in all eukaryotic cells, starting with sea anemones, that stabilize the RNA polymerase/DNA complex and are also transcription regulators. There are many transcription factors, many of which act on the promoters of multiple genes [3].

In human pathology, the best-known transcription factor is the nuclear factor in B lymphocytes, which binds to the kappa enhancer

ce codifică lanțul ușor kappa al imunoglobulinelor, prescurtat NF-kB. Denumirea exprimă descoperirea sa în limfocitele B și locul de inserție al genei țintă.

ISTORIC. NF-kB a fost descoperită în 1986 de către Ranjan Sen și David Baltimore care au identificat în limfocitele B o structură proteică ce se prinde de promotorul genei care codifică lanțul ușor al imunoglobulinelor. Ulterior acest factor a fost denumit NF-kB. În perioada următoare s-a descoperit importanța factorului în inițierea transcripției genei care codifică lanțul kappa dar și în transcripția altor gene [4].

Înțelegerea activității NF-kB în transcripția a numeroase gene a fost completată de A. Potorak și B. Lamaitre care au stabilit că receptorul TLR (Toll like receptor) constituie o cale importantă de activare a NF-kB. Ulterior s-au descoperit numeroși agenți care pot activa NF-kB [5].

STRUCTURĂ. La mamifere NF-kB este format din 5 proteine NF-kB1 (p105 care prin scindare devine p50), NF-kB2 (p100, prin scindare devine p52) și proteinele p65 (RELA), RELB, RELC. RELA sau omologul A al oncogenei virale a reticuloendoteliiozei virale aviare este codificată de gena *RELA* care este implicată în modularea răspunsului imun și în proliferarea tumorală.

Fiecare membru al acestei familii conține la capătul N terminal un domeniu denumit RHD (REL Homology Domain) prin care se cuplează cu ceilalți membri formând dimeri care pot să se cupleze cu regiuni specifice ale ADN dar și cu proteinele reglatoare IKB. La capătul C terminal proteinele RELA, RELB, c-REL prezintă un domeniu de transcripție TAD care modulează dimerizarea și interacțiunea cu IKB [6,7].

Proteinele NF-kB sunt grupate în 2 clase pe baza secvențelor de la nivelul capătului C terminal. Prima clasă este formată de proteinele p105/p50 și p100/p52 și a doua grupă formată din RELA (p65), RELB și c-REL. Prima grupă conține proteine care nu activează transcripția dar devin active prin dimerizarea cu proteinele din a doua grupă. Aceasta formează dimeri cu prima grupă și se leagă de situsul Ikb de pe ADN având rol major în activitatea ARN polimerazei [7,8]. Toate aceste proteine formează dimeri dar nu toți dimerii au activitate transcripțională, dimerul p-50 RELA este cel mai activ. În limbajul curent

of the gene encoding the kappa light chain of immunoglobulins, abbreviated NF-kB. The name reflects its discovery in B lymphocytes and the insertion site of the target gene.

HISTORY. NF-kB was discovered in 1986 by Ranjan Sen and David Baltimore, who identified a protein structure in B lymphocytes that binds to the promoter of the gene encoding the light chain of immunoglobulins. This factor was later named NF-kB. In the following period, the importance of the factor in initiating transcription of the gene encoding the kappa chain but also in the transcription of other genes was discovered [4].

The understanding of the activity of NF-kB in the transcription of numerous genes was completed by A. Potorak and B. Lamaitre who established that the TLR receptor (Toll like receptor) is an important pathway for activating NF-kB. Subsequently, numerous agents that can activate NF-kB were discovered [5].

STRUCTURE. In mammals, NF-kB is formed by 5 proteins: NF-kB1 (p105 which by cleavage becomes p50), NF-kB2 (p100, by cleavage becomes p52) and the proteins p65 (RELA), RELB, c-REL. RELA or homolog A of the viral oncogene of avian viral reticuloendotheliosis is encoded by the *RELA* gene which is involved in the modulation of the immune response and tumor proliferation.

Each member of this family contains at the N-terminal end a domain called RHD (REL Homology Domain) through which it couples with the other members forming dimers that can couple with specific regions of DNA but also with the regulatory proteins ikB. At the C-terminal end, the RELA, RELB, c-REL proteins present a TAD transcription domain that modulates dimerization and interaction with IKB [6,7].

NF-kB proteins are grouped into 2 classes based on the sequences at the C-terminal end. The first class is formed by the proteins p105/p50 and p100/p52 and the second group formed by RELA (p65), RELB and c-REL. The first group contains proteins that do not activate transcription but become active by dimerization with proteins in the second group. This forms dimers with the first group and binds to the ikB site on DNA, having a major role in the activity of RNA polymerase [7,8]. All of these proteins form

termenul NF-kB se referă la dimerul p50-RELA [8].

Proteinele IκB. Familia de proteine IκB cuprinde trei membri IκBα, IκBβ și IκBγ. Acești membri au în comun un domeniu care poate fi fosforilat de kinazele IKK. Proteinele IκB prin dimerizare la nivelul domeniului RHD cu dimerii REL ai NF-kB acoperă secvența de prindere a acestor domenii la nivelul ADN nuclear devenind inactive și rămân în citosol. Inhibiția NF-kB se poate realiza în mai mică măsură prin p100 și p105 când nu formează dimeri cu membri familiei REL [7,9].

Kinazele IKK. Eliberarea dimerilor NF-kB din complexul cu IκB se face prin activarea kinazelor IKK. Aceștia formează o familie de trei membri două kinaze IKKα și IKKβ și o subunitate IKKγ (NEMO) cu funcție de reglare. Proteinele inhibitorii IκB legate de dimerii NF-kB sunt fosforilate și degradate de către kinazele IKK. Eliberarea dimerilor NF-kB face ca aceștia să poată migra în nucleu și să se atașeze de situsul KB, inițiind transcripția. Diverși stimuli celulari pot induce activarea kinazelor IKK eliberând dimeri NF-kB dar și inactivarea IKK prin autofosforilare [8,9,10].

ACTIVAREA NF-kB. NF-kB se găsește inactiv în citosol legat de proteinele IκB. Acțiunea kinazelor IKK eliberează NF-kB care poate intra în nucleu mediind activitatea ARN polimerazei. Activarea NF-kB presupune activarea kinazelor IKK care degradează IκB. Numeroși stimuli extracelulari și celulari pot activa enzimele IKK prin cascade biochimice, adevărate căi de activare NF-kB. S-au identificat până acum două căi de activare NF-kB: calea canonică și noncanonică fiecare cu o anumită specificitate.

În funcție de moleculele participante la activarea enzimelor IKK (receptori, liganzi, molecule adaptor, enzime) dar și de procesele biologice care sunt inițiate prin transcripția genelor țintă [11].

Calea canonică. Reprezintă principala cale de activare a NF-kB, implicată în special în răspunsul inflamator la agenți patogeni, în special microbieni, prin stimularea transcripției genelor care codifică produși proinflamatori (citokine, chemokine) dar și a altor procese [12].

Calea canonică este activată de o serie de stimuli ca: receptori pentru antigen (BCR, TCR),

dimeri but not all dimers have transcriptional activity, the p-50 RELA dimer being the most active. In current language the term NF-kB refers to the p50-RELA dimer [8].

IκB proteins. The IκB protein family comprises three members IκBα, IκBβ and IκBγ. These members share a domain that can be phosphorylated by IKK kinases. IκB proteins, by dimerizing at the RHD domain level with REL dimers of NF-kB, cover the binding sequence of these domains at the nuclear DNA level, becoming inactive and remaining in the cytosol. NF-kB inhibition can be achieved to a lesser extent by p100 and p105 when they do not form dimers with REL family members [7,9].

IKK kinases. The release of NF-kB dimers from the complex with IκB is done by the activation of IKK kinases. They form a three-member family, two kinases IKKα and IKKβ and a subunit IKKγ (NEMO) with a regulatory function. IκB inhibitory proteins bound to NF-kB dimers are phosphorylated and degraded by IKK kinases. The release of NF-kB dimers allows them to migrate into the nucleus and attach to the KB site, initiating transcription. Various cellular stimuli can induce the activation of IKK kinases releasing NF-kB dimers but also the inactivation of IKK through autophosphorylation [8,9,10].

ACTIVATION OF NF-kB. NF-kB is found inactive in the cytosol bound to IκB proteins. The action of IKK kinases releases NF-kB which can enter the nucleus mediating the activity of RNA polymerase. Activation of NF-kB involves the activation of IKK kinases which degrade IκB. Numerous extracellular and cellular stimuli can activate IKK enzymes through biochemical cascades, true NF-kB activation pathways. Two NF-kB activation pathways have been identified so far: the canonical and noncanonical pathways, each with a certain specificity.

Depending on the molecules participating in the activation of IKK enzymes (receptors, ligands, adaptor molecules, enzymes) but also on the biological processes that are initiated by the transcription of target genes [11].

Canonical pathway. It represents the main pathway for NF-kB activation, involved especially in the inflammatory response to pathogens, especially microbes, by stimulating

TLR (toll like receptor) TNFR, IL-1, antigene, LPS, factori de creștere, citokine, produși bacterieni și virali, specii reactive de oxigen, stres [8,13].

În funcție de natura stimulilor se activează o cascadă enzimatică care în final acționează asupra NEMO ce prin intermediul unui domeniu specific se atașează de restul de enzime IKK. Se produce oligomerizarea subunității NEMO care conține un domeniu specific de activare a IKK și fosforilarea IKK α și IKK β și eliberarea dimerilor NF-kB de complexul cu I κ B, acestea putând migra în nucleu. În cazul activării de către antigen prin BCR sau TCR se ajunge la NEMO printr-un lanț enzimatic diferit de TNF α sau IL-1 β formându-se complexul CARMA1/BCL10/MALT1 și în final activarea NEMO [8].

Există multiple căi de reglare a activării NF-kB cea mai importantă fiind prin proteaza A20 care în anumite condiții din citosol poate destabiliza complexul IKK [12]. Calea canonică are o acțiune rapidă dar tranzitorie, activarea ei fiind dependentă în mare măsură de natura stimulului [13].

Calea noncanonică sau alternativă. Este activată de limfotoxină, BAFF (factor de activare a limfocitelor) RANK (activator al receptorului NF-kB), ligandul CD40. Activarea pe această cale nu necesită activarea IKK β sau NEMO. Pe această cale are loc și activarea și procesarea a p100 care se poate scinda rezultând p52 care se poate cupla cu proteinele REL.

Elementul principal al acestei căi îl reprezintă kinaza NIK - kinază inductoare de NF-kB și IKK α . NIK fosforilează IKK α care la rândul ei contribuie la fosforilarea p100 care este scindat și se formează p52. P52 formează dimeri cu proteinele REL rezultând forme active de NF-kB. Un element important al acestei căi îl reprezintă sistemul TRAF (factor asociat receptorului TNF/cIAP) care menține NIK la nivel bazal [11,12]. Recrutarea și activarea TRAF2 și TRAF3 activează calea necanonică în timp ce activarea TRAF6 este prezentă în calea canonică [8,13].

Raportul care se stabilește între cele două căi de activare a NF-kB poate fi divers, sinergism, activitate independentă sau concurențială. Totodată activarea NF-kB și implicit activarea transcripției unor gene interacționează în moduri diferite cu alte căi de transmisie a semnalelor

the transcription of genes encoding proinflammatory products (cytokines, chemokines) but also of other processes [12].

Canonical pathway is activated by a series of stimuli such as: antigen receptors (BCR, TCR), TLR (toll like receptor) TNFR, IL-1, antigens, LPS, growth factors, cytokines, bacterial and viral products, reactive oxygen species, stress [8,13].

Depending on the nature of the stimuli, an enzymatic cascade is activated that ultimately acts on NEMO which, through a specific domain, attaches to IKK enzymes. Oligomerization of the NEMO subunit, which contains a specific IKK activation domain, and phosphorylation of IKK α and IKK β , and release of NF-kB dimers from the complex with I κ B occur, which can migrate into the nucleus. In the case of activation by antigen through BCR or TCR, NEMO is reached through an enzymatic chain different from TNF α or IL-1 β , forming the CARMA1/ BCL10/ MALT1 complex and finally NEMO activation [8].

There are multiple pathways for regulating NF-kB activation, the most important being through the A20 protease which under certain conditions in the cytosol can destabilize the IKK complex [12]. The canonical pathway has a rapid but transient action, its activation being largely dependent on the nature of the stimulus [13].

The noncanonical or alternative pathway. It is activated by lymphotoxin, BAFF (lymphocyte activation factor) RANK (NF-kB receptor activator), the CD40 ligand. Activation via this pathway does not require activation of IKK β or NEMO. This pathway also involves the activation and processing of p100 which can be cleaved resulting in p52 which can couple to REL proteins.

The main element of this pathway is represented by the NIK kinase - an inducing kinase of NF-kB and IKK α . NIK phosphorylates IKK α which in turn contributes to the phosphorylation of p100 which is cleaved and p52 is formed. P52 forms dimers with REL proteins resulting in active forms of NF-kB. An important element of this pathway is the TRAF system (TNF receptor associated factor/cIAP) which maintains NIK at basal levels [11,12]. Recruitment and activation of TRAF2 and TRAF3 activate the non-canonical pathway while

biochimice ca: MAPK, JAK-STAT, TGF β , WNT, NOTCH, HEDGEHOG [8,14,15].

NF-kB ÎN PROCESE PATOLOGICE. Calea de semnalizare NF-kB reprezintă una dintre cele mai importante căi de semnalizare la nivel celular. Rezultatul final al activării NF-kB constă în acțiunea produșilor finali (citokine, chemokine, factori de creștere, liganzi) ai genelor transcripționate. NF-kB poate interacționa cu o multitudine de gene. Genele care codifică componentele căii NF-kB prezintă numeroase mutații care se regăsesc în funcționalitatea NF-kB fie prin pierderea de funcție fie prin câștigare de funcție [16]. Frecvent s-au întâlnit mutațiile la *NEMO* cu producerea de inflamații cutanate, anomalii ale părului, unghiilor, dinților, sau la nivelul enzimelor IKK α și IKK β , a complexului inhibitor IKB sau a proteinelor REL [8]. Transcripția a numeroase gene în care este implicat NF-kB face ca în condiții normale NF-kB să participe la procese biologice ca: supraviețuirea și proliferarea celulară, metabolism și homeostazie, adaptarea rapidă la schimbări de mediu [7,8]. Cele mai importante și mai bine documentate procese patologice în care este implicat NF-kB îl reprezintă inflamația/răspunsul imun și proliferarea tumorală.

NF-kB în inflamație. Inflamația reprezintă un răspuns complex al organismului declanșat de către agenți microbieni, corpi străini, diverși agenți din mediul intern sau extern. Prin intermediul răspunsului inflamator organismul caută să distrugă sau să limiteze acțiunea agenților patogeni și să restabilească structurile și funcțiile afectate. Răspunsul inflamator este inițiat și coordonat prin mai multe căi de semnalizare.

Activarea NF-kB crește producția de citokine proinflamatorii la nivelul celulelor somatice lezionale dar și la nivelul sistemului imun înăscut și adaptativ. Au loc modificări vasculare, celulare și umorale care apar în focarul inflamator dar și la nivelul celulelor imune rezidente sau recrutate la nivelul focarului inflamator [17].

Calea canonică este principala cale proinflamatorie de activare a NF-kB. Se inițiază prin acțiunea unor stimuli diverși: citokine (TNF α , IL-1 β) receptori B și T de la nivelul lificitelor, TLR (toll like receptor) prin recunoașterea structurilor

activation of TRAF6 is present in the canonical pathway [8,13].

The relationship that is established between the two NF-kB activation pathways can be diverse, synergistic, independent or competitive. At the same time, NF-kB activation and implicitly the activation of gene transcription interact in different ways with other biochemical signal transmission pathways such as: MAPK, JAK-STAT, TGF β , WNT, NOTCH, HEDGEHOG [8,14,15].

NF-kB IN PATHOLOGICAL PROCESSES. The NF-kB signaling pathway represents one of the most important signaling pathways at the cellular level. The final result of NF-kB activation consists in the action of the final products (cytokines, chemokines, growth factors, ligands) of the transcribed genes. NF-kB can interact with a multitude of genes. The genes encoding the components of the NF-kB pathway present numerous mutations that are found in the functionality of NF-kB either through loss of function or gain of function [16]. Mutations in *NEMO* have frequently been associated with skin inflammation, hair, nail, and tooth abnormalities, or with the IKK α and IKK β enzymes, the IKB inhibitory complex, or REL proteins [8]. The transcription of numerous genes in which NF-kB is involved causes NF-kB to participate in biological processes under normal conditions, such as: cell survival and proliferation, metabolism and homeostasis, and rapid adaptation to environmental changes [7,8]. The most important and best documented pathological processes in which NF-kB is involved are inflammation/immune response and tumor proliferation.

NF-kB in inflammation. Inflammation is a complex response of the body triggered by microbial agents, foreign bodies, and various agents from the internal or external environment. Through the inflammatory response, the body seeks to destroy or limit the action of pathogens and restore damaged structures and functions. The inflammatory response is initiated and coordinated through several signaling pathways.

Activation of NF-kB increases the production of proinflammatory cytokines in lesional somatic cells but also in the innate and adaptive immune system. Vascular, cellular and humoral changes occur that occur in the inflammatory focus but

PAMP (pe suprafața agentului patogen) și DAMP (produși de distrucție celulară). Activarea enzimelor IKK constituie un punct central în activarea NF- κ B [8]. Activarea NF- κ B induce asamblarea și inițierea acțiunii inflamazomilor, structuri proteice care prin intermediul caspazelor activează citokinele proinflamatorii dar pot avea și o acțiune distructivă generând o formă de moarte celulară prin apoptoză.

Activarea inflamazomului NLRP3 de către NF- κ B este asociată și cu inhibarea acțiunii NF- κ B prevenind prin feed-back negativ inflamația în exces [18].

Monodimerul p50 poate produce o scădere a activității NF- κ B. O acțiune duală o are NF- κ B în cazul apoptozei. În majoritatea proceselor, inclusiv inflamație, NF- κ B acționează ca factori antiapoptotic, promovând supraviețuirea celulelor imune și neimune, prin acțiunea asupra genelor antiapoptotice.

Dar NF- κ B poate avea și un rol proapoptotic prin promovarea transcripției genelor proapoptotice sau prin medierea degradării produselor genei *P53*[8, 19].

NF- κ B în răspunsul imun. NF- κ B este implicat atât în imunitatea înăscută cât și în cea adaptativă.

În răspunsul inflamator sunt implicate principalele celule ale imunității înăscute, macrofagele, neutrofilele.

Macrofagele sunt activate prin recunoașterea de PAMP și DAMP dar și a altor receptori ca NOD, RIG, GMP-AMP. Toți acești receptori activează NF- κ B dar și alte căi de semnalizare. Prin activarea NF- κ B macrofagele trec în fenotipul inflamator M1 cu producția masivă de citokine proinflamatorii (IL-1, IL-6, TNF). În anumite condiții macrofagele trec în fenotipul M2 cu producția de citokine care inhibă inflamația. Tot pe calea NF- κ B se promovează fagocitoza agenților patogeni de către macrofage [7,20,21].

Ca răspuns la stimularea TLR prin intermediul proteinei adaptor TRIF sau MYD88 se activează calea canonică a NF- κ B cu producția masivă de IFN α și IFN β [21].

Neutrofilele. NF- κ B acționează ca regulator al expresiei genelor proinflamatorii și cresc expresia genelor antiapoptotice prelungind durata de activitate a neutrofilelor activate. S-a observat că neutrofilele neactivate conțin mai mult I κ B α ,

also in immune cells resident or recruited to the inflammatory focus [17].

The canonical pathway is the main pro-inflammatory pathway for NF- κ B activation. It is initiated by the action of various stimuli: cytokines (TNF α , IL-1 β) B and T receptors on lymphocytes, TLR (toll like receptor) by recognizing PAMP structures (on the surface of the pathogen) and DAMP (cell damage products). Activation of IKK enzymes is a central point in the activation of NF- κ B [8]. Activation of NF- κ B induces the assembly and initiation of the action of inflammasomes, protein structures that through caspases activate proinflammatory cytokines but can also have a destructive action generating a form of cell death through apoptosis.

Activation of the NLRP3 inflammasome by NF- κ B is also associated with the inhibition of NF- κ B action, preventing excessive inflammation through negative feedback [18].

The p50 monodimer can produce a decrease in NF- κ B activity. NF- κ B has a dual action in the case of apoptosis. In most processes, including inflammation, NF- κ B acts as an antiapoptotic factor, promoting the survival of immune and non-immune cells, by acting on anti-apoptotic genes.

But NF- κ B can also have a proapoptotic role by promoting the transcription of proapoptotic genes or by mediating the degradation of p53 gene products [8, 19].

NF- κ B in the immune response. NF- κ B is involved in both innate and adaptive immunity.

The main cells of innate immunity, macrophages and neutrophils, are involved in the inflammatory response.

Macrophages are activated by the recognition of PAMPs and DAMPs, as well as other receptors such as NOD, RIG, GMP-AMP. All of these receptors activate NF- κ B and other signaling pathways. By activating NF- κ B, macrophages switch to the M1 inflammatory phenotype with the massive production of proinflammatory cytokines (IL-1, IL-6, TNF). Under certain conditions, macrophages switch to the M2 phenotype with the production of cytokines that inhibit inflammation. The NF- κ B pathway also promotes the phagocytosis of pathogens by macrophages [7,20,21].

inhibitor al NF-kB. Stimularea pe calea TLR induce degradarea I κ B α . În granulopoieză NF-kB este proapoptotic sugerând un efect dual al acțiunii NF-kB în neutrofile [21,22].

Celulele Langerhans. Sunt principalele celule prezentatoare de antigen în răspunsul imun. Sunt stimulate pe calea canonică și se transformă în celule mature prezentatoare de antigen. Sunt stimulate și pe calea alternativă de către TNF, CD40, RANK. Dezvoltarea celulelor Langerhans este accentuată și de RELB, totodată creșterea activității NF-kB în celulele Langerhans este dependentă de TLR2 și TLR4 [7,22].

În imunitatea adaptativă activarea NF-kB este absolut necesară pentru dezvoltarea și funcționalitatea limfocitelor T și B. În cazul limfocitelor T, NF-kB este absolut necesară pentru funcția antiapoptotică și limfopoietică [21]. Cuplarea receptorului pentru antigen cu peptidfele CMH induce activarea NF-kB cu răspuns final proinflamator și imunoreglator. În acest caz activarea se face pe cale canonică. Calea noncanonică are rol în dezvoltarea celulelor T $\gamma\delta$ și NK. Activarea NF-kB prin intermediul citokinelor transcripționate induce diferențierea limfocitelor T cu formarea de CD4+[21,23]. Generarea polarizării Th1/Th2 cu predominanța Th1 necesită medierea RELC. De asemenea NF-kB reglează diferențierea celulelor Th17. Deficiența de RELA în celulele prezentatoare de antigen reduce producția de citokine care reglează diferențierea în Th17 [20].

NF-kB este implicat prin intermediul căii canonice și în producerea și activarea Treg (reglator) limfocite cu rol esențial în autoimunitate. și alterarea NIK din calea noncanonică duce la scăderea numărului de limfocite Treg. NF-kB reprezintă o cale de semnalizare esențială a activării limfocitelor T sau în unele condiții poate induce semnale proapoptotice [24].

Limfocitele B. În cazul limfocitelor T, NF-kB este absolut necesar pentru dezvoltare și activitatea limfocitelor B. Cuplarea cu antigenul a receptorului B pentru antigen produce activarea NF-kB și creșterea secreției de citokine. Calea de activare este atât canonică cât și noncanonică. Blocarea RELA și c-REL induce blocarea dezvoltării limfocitelor B. Aceasta se face și prin depleția monodimerilor p50 și p52. De asemenea

In response to TLR stimulation through the adaptor protein TRIF or MYD88, the canonical NF-kB pathway is activated with the massive production of IFN α and IFN β [21].

Neutrophils. NF-kB acts as a regulator of proinflammatory gene expression and increases the expression of anti-apoptotic genes, prolonging the duration of activated neutrophil activity. It has been observed that non-activated neutrophils contain more I κ B α , an inhibitor of NF-kB. Stimulation via the TLR pathway induces I κ B α degradation. In granulopoiesis, NF-kB is proapoptotic, suggesting a dual effect of NF-kB action in neutrophils [21,22].

Langerhans cells. They are the main antigen-presenting cells in the immune response. They are stimulated via the canonical pathway and transform into mature antigen-presenting cells. They are also stimulated via the alternative pathway by TNF, CD40, RANK. The development of Langerhans cells is increased by RELB, while the increase in NF-kB activity in Langerhans cells is dependent on TLR2 and TLR4 [7,22].

In adaptive immunity, NF-kB activation is absolutely necessary for the development and functionality of T and B lymphocytes. In the case of T lymphocytes, NF-kB is absolutely necessary for antiapoptotic and lymphopoietic function [21]. The coupling of the antigen receptor with MHC peptides induces NF-kB activation with a final proinflammatory and immunoregulatory response. In this case, activation occurs via the canonical pathway. The noncanonical pathway plays a role in the development of T $\gamma\delta$ and NK cells. NF-kB activation through the medium of transcribed cytokines induces the differentiation of T lymphocytes with the CD4+ form [21,23]. The generation of Th1/Th2 polarization with a predominance of Th1 requires the mediation of c-REL. NF-kB also regulates the differentiation of Th17 cells. RELA deficiency in antigen-presenting cells reduces the production of cytokines that regulate differentiation into Th17 [20].

NF-kB is involved through the canonical pathway in the production and activation of Treg lymphocytes with an essential role in autoimmunity. And the alteration of NIK in the noncanonical pathway leads to a decrease in the number of Treg lymphocytes. NF-kB represents

dezvoltarea I κ k α și I κ k β sau NEMO scade numărul de limfocite B mature [7,25].

Autoimunitatea. Activarea NF- κ B în celulele T poate fi făcută și de către autoantigene. Activarea pe calea canonică are un rol central în activarea limfocitelor T inclusiv în cazul cuplării cu autoantigene. Calea noncanonică are de asemenea un rol important.

Supraexprimarea de NIK induce autoimunitate. NF- κ B are un rol de stimulare a autoimunității dar și rol în suprimarea ei modulând funcțiile supresive ale limfocitelor Treg.

NF- κ B este implicat și în instituirea și menținerea toleranței imune. Acțiunea sa la nivelul epiteliului timic (mTEC) în timpul selecției limfocitelor T și inactivării limfocitelor T autoreactive este deosebit de importantă. Este posibil ca ambele căi, canonică și noncanonică să fie implicate în activarea celulelor epiteliale timice, favorizând celulele implicate în activarea celulelor implicate în selecția negativă a limfocitelor T autoreactive [20,27].

Proliferarea tumorală. Acest proces presupune o creștere necontrolată a celulelor cu invazia țesuturilor adiacente sau la distanță, cu alterarea mecanismelor de reglare a proliferării și a căilor de semnalizare inclusiv NF- κ B.

Activitatea NF- κ B a celulelor tumorale este similară cu celulele normale dar genele țintă care sunt transcripționate sunt în special oncogene.

Activitatea proliferativă a NF- κ B este prezentă în exces în celulele tumorale, prezentând un rol important dar nu major în dezvoltarea tumorală. Totodată pe calea de transcripție NF- κ B se promovează vascularizația, metastazarea, sau se inhibă apoptoza celulelor tumorale [28].

În majoritatea cancerelor activitatea NF- κ B este crescută datorită creșterii stimulării prin TNF α și IL-1 dar și a mutațiilor care apar la nivelul oncogenelor, a genelor care codifică componentele căii NF- κ B [21]. Activarea NF- κ B în tumori solide se face în special pe calea canonică în timp ce în tumori hematologice se face prin calea noncanonică [28].

S-au decelat mutații ale genelor care codifică proteinele REL și I κ B și a enzimelor IKK [21]. Cele mai multe mutații sunt prin câștig de funcție, mai rar prin pierdere de funcție activând IKK β [21]. Pe modele murine scăderea I κ k β a dus

an essential signaling pathway for the activation of T lymphocytes or under some conditions can induce proapoptotic signals [24].

B lymphocytes. In the case of T lymphocytes, NF- κ B is absolutely necessary for the development and activity of B lymphocytes. The coupling of the B receptor for antigen with antigen produces the activation of NF- κ B and increased cytokine secretion. The activation pathway is both canonical and noncanonical. Blocking RELA and c-REL induces a block in the development of B lymphocytes. This is also done by the depletion of p50 and p52 monodimers. Also, the development of I κ k α and I κ k β or NEMO decreases the number of mature B lymphocytes [7,25].

Autoimmunity. Activation of NF- κ B in T cells can also be mediated by autoantigens. Activation via the canonical pathway plays a central role in T cell activation, including when coupled with autoantigens. The noncanonical pathway also plays an important role.

Overexpression of NIK induces autoimmunity. NF- κ B has a role in stimulating autoimmunity but also in suppressing it by modulating the suppressive functions of Treg lymphocytes.

NF- κ B is also involved in the establishment and maintenance of immune tolerance. Its action at the thymic epithelium (mTEC) level during T cell selection and inactivation of autoreactive T lymphocytes is particularly important. It is possible that both the canonical and noncanonical pathways are involved in the activation of thymic epithelial cells, favoring cells involved in the activation of cells involved in the negative selection of autoreactive T lymphocytes [20,27].

Tumor proliferation. This process involves uncontrolled cell growth with invasion of adjacent or distant tissues, with alteration of proliferation regulation mechanisms and signaling pathways including NF- κ B.

NF- κ B activity in tumor cells is similar to normal cells, but the target genes that are transcribed are mainly oncogenic.

NF- κ B proliferative activity is present in excess in tumor cells, presenting an important but not major role in tumor development. At the same time, the NF- κ B transcription pathway

la scăderea semnificativă a proliferării tumorale [29].

Există mutații care duc la supraexprimarea unor componente ale căii NF-kB care sunt diferite în diferite tipuri de cancere. De exemplu RELA este supraexprimată în cancerul ovarian, c-REL în cancerul pulmonar [28].

S-a observat că în majoritatea cancerelor există alterarea mai multor căi de semnalizare care interferează între ele, inclusiv cu NF-kB [21,30].

În afară de acțiunea proinflamatorie în exces și mutațiile la nivelul componentelor NF-kB, acțiunea protumorală a NF-kB se manifestă și printr-o serie de procese biologice care favorizează creșterea tumorală: angieneză, apoptoză, meta-stază, evaziunea (scăparea) imună, reprogramarea metabolică, rezistența la terapie [21].

În apoptoză, NF-kB are un rol dublu, respectiv antiapoptotic promovând supraviețuirea celulelor tumorale dar și proapoptotic de distrugere a acestora. Este important raportul genelor pro și antiapoptotice care sunt transcripționate prin activarea NF-kB [8]. Totodată prin calea NF-kB se promovează degradarea produsilor genei *P53* ceea ce are ca efect creșterea numărului de celule cu ADN alterat și transmiterea acestui ADN alterat la celulele fiice favorizând apariția mutațiilor [21,31].

Acțiunea antiapoptotică a NF-kB se realizează în principal prin transcripția genelor antiapoptotice din familia *BCL-X* dar și prin activarea proteinelor IAP și FLIP care inhibă activarea caspazelor [32].

În procesul de metastază NF-kB prin transcripția genelor asociate EMT (tranziție epitelial mezenchimală) în principal genele care codifică factorii de transcripție (TWIST, SNAIL, ZEB1) modulează moleculele de adeziune intercelulară (integrine, selectine) și favorizează apariția nișei premetastatice. Prin intermediul EMT celulele tumorale capătă proprietăți de celule mezenchimale cu mobilitate crescută, putând migra în diverse țesuturi [8,33,34,35].

NF-kB este activ la nivelul micromediului tumoral (TEM) favorizând supresia celulelor cu activitate antitumorală (macrofage, celule NK) din jurul tumorii și în final progresia acesteia.

Prin creșterea producției de citokine, activarea mai multor căi de semnalizare, inclusiv NF-kB au loc modificări fenotipice ale celulelor

promotes vascularization, metastasis, or inhibits tumor cell apoptosis [28].

In most cancers, NF-kB activity is increased due to increased stimulation by TNF α and IL-1 but also to mutations that occur in oncogenes, genes that encode components of the NF-kB pathway [21]. NF-kB activation in solid tumors occurs mainly through the canonical pathway, while in hematological tumors it occurs through the noncanonical pathway [28]. Mutations in the genes encoding the REL and I κ B proteins and the IKK enzymes have been detected [21]. Most mutations are gain-of-function, less frequently loss-of-function mutations activating IKK β [21]. In murine models, knockdown of IKK β has led to a significant decrease in tumor proliferation [29].

There are mutations that lead to the overexpression of components of the NF-kB pathway that are deregulated in different types of cancer. For example, RELA is overexpressed in ovarian cancer, c-REL in lung cancer [28].

It has been observed that in most cancers there is alteration of several signaling pathways that interfere with each other, including NF-kB [21,30].

In addition to the excessive proinflammatory action and mutations in NF-kB components, the protumor action of NF-kB is also manifested through a series of biological processes that favor tumor growth: angiogenesis, apoptosis, metastasis, immune evasion, metabolic reprogramming, resistance to therapy [21].

In apoptosis, NF-kB has a dual role, namely antiapoptotic promoting the survival of tumor cells but also proapoptotic to destroy them. The ratio of pro- and antiapoptotic genes that are transcribed by NF-kB activation is important [8]. At the same time, the NF-kB pathway promotes the degradation of p53 gene products, which has the effect of increasing the number of cells with altered DNA and transmitting this altered DNA to daughter cells, favoring the occurrence of mutations [21,31].

The antiapoptotic action of NF-kB is achieved mainly by the transcription of antiapoptotic genes from the *BCL-X* family but also by the activation of IAP and FLIP proteins that inhibit the activation of caspases [32].

In the process of metastasis, NF-kB, through the transcription of EMT (epithelial mesenchymal

din microambientul tumoral (ex. macrofage) acestea dobândind proprietăți imunosupresoare protumorale sau antitumorale [8,39].

Reprogramarea metabolică este una dintre căile în care este implicat NF- κ B pentru ca celulele să dobândească proprietăți imunosupresoare sau protumorale [36].

NF- κ B este implicat în rezistența la diverse tipuri de terapii antitumorale: chimioterapie, radioterapie, terapie imunologică de blocare a punctelor de control imunologice.

Rezistența la terapie se realizează prin activarea genelor antiapoptotice, activarea căii NF- κ B, interferența cu alte căi de transmitere a semnalelor (NOTCH, STING). Creșterea secreției de citokine duce la rezistența la medicamente prin creșterea activității citokinelor proinflamatoare (reprogramare metabolică) [8,37]. Deși este profund implicat în rezistența la terapiile antitumorale, NF- κ B are un rol dual accelerând uneori acțiunea terapiei antitumorale. Pe modele murine s-a observat că inhibarea NF- κ B a redus apoptoza celulelor tumorale indusă de medicamente iar unele citostatice induc apoptoza pe calea NF- κ B [38].

*
* *

NF- κ B este o cale importantă de transmitere a semnalelor de transcripție pentru numeroase gene conectând stimuli externi și interni cu transcrierea unor proteine cu diverse funcții. Totodată activitatea NF- κ B este corelată cu acțiunea altor căi de transcripție. Toți acești produși transcripționali de NF- κ B participă la numeroase procese biologice normale sau patologice. Principalele procese în care este implicat NF- κ B sunt: inflamația, răspunsul imun și poliferarea tumorală. Activarea NF- κ B este o cale principală de producere a citokinelor proinflamatorii (TNF α , IL-1, IL-6), chemokine (CXCL-1, CXCL-2) factori de creștere, elemente esențiale în inflamație dar și elemente de promovare a proliferării tumorale. Astfel, o inflamație persistentă crește riscul apariției unei proliferări tumorale [33].

La acestea se adaugă acțiunea NF- κ B asupra răspunsului imun înăscut și adaptativ sau acțiunea asupra apoptozei. Se poate spune că NF- κ B realizează (Su explică) o conexiune dintre inflamația cronică și cancer. Totuși acțiunea NF-

transition) associated genes, mainly genes encoding transcription factors (TWIST, SNAIL, ZEB1), modulates intercellular adhesion molecules (integrins, selectins) and favors the appearance of the premetastatic niche. Through EMT, tumor cells acquire properties of mesenchymal cells with increased mobility, being able to migrate into various tissues [8,33,34,35].

NF- κ B is active at the tumor microenvironment (TEM) level, favoring the suppression of cells with antitumor activity (macrophages, NK cells) surrounding the tumor and ultimately its progression.

By increasing cytokine production, activation of several signaling pathways, including NF- κ B, phenotypic changes occur in cells in the tumor microenvironment (e.g. macrophages), which acquire immunosuppressive pro tumoral or antitumor properties [8,39].

Metabolic reprogramming is one of the pathways in which NF- κ B is involved in order for cells to acquire immunosuppressive or protumor properties [36].

NF- κ B is involved in resistance to various types of antitumor therapies: chemotherapy, radiotherapy, immunological therapy blocking immunological checkpoints.

Resistance to therapy is achieved by activating antiapoptotic genes, activating the NF- κ B pathway, interfering with other signal transduction pathways (NOTCH, STING). Increased cytokine secretion leads to drug resistance by increasing the activity of pro-inflammatory cytokines (metabolic reprogramming)[8,37]. Although it is deeply involved in resistance to antitumor therapies, NF- κ B has a dual role, sometimes accelerating the action of antitumor therapy. In murine models, it was observed that NF- κ B inhibition reduced drug-induced apoptosis of tumor cells and some cytostatic induce apoptosis via the NF- κ B pathway [38].

*
* *

NF- κ B is an important pathway for transmitting transcription signals for numerous genes connecting external and internal stimuli with the transcription of proteins with various functions. At the same time, NF- κ B activity is correlated with the action of other transcription pathways. All these products transcribed by

kB este dependentă de contextul citosolic în care se găsește celula la un moment dat.

AFEȚIUNI CUTANATE. La nivel cutanat activarea NF-kB este evidențiată atât în afecțiuni inflamatorii (psoriazis) cât și în proliferarea tumorală (melanom malign). Specificitatea fiecărei afecțiuni în cadrul aceluiași proces (exemplu: psoriazis/dermatita atopică) depinde de o multitudine de factori care se asociază acțiunii NF-kB.

NF-kB este un factor de transcripție implicat major în procesele inflamatorii prin activarea transcripției genelor care codifică citokine proinflamatorii. Totodată activarea NF-kB este realizată de o multitudine de factori dar și de către citokine proinflamatorii realizând o buclă inflamatorie care exacerbează inflamația la nivel lezional.

Așa cum este de așteptat, nivelul NF-kB activ este crescut în keratinocite stimulând secreția de citokine și proliferarea acestora. De asemenea NF-kB are valori crescute în celulele producătoare de IL-17 (Th17 în special) și celulele producătoare de IL-23 [40].

Psoriazisul. Reprezintă o afecțiune inflamatorie, autoimună a pielii în care există o alterare masivă a rețelei de citokine care afectează celulele implicate în răspunsul imun (celulele T în special), celulele dendritice, keratinocitele.

În psoriazis, NF-kB este activat pe ambele căi, predominând calea canonică activată de factori interni și externi, inclusiv de către citokine dar prezintă și numeroase sisteme de blocaj. Calea canonică cuprinde p50/REL-A, p50/c-REL și este dependentă de funcționalitatea factorului NEMO.

Calea noncanonică este mai selectivă din punct de vedere al factorilor activatori fiind independentă de NEMO dar dependentă de NIC. Importanța căii noncanonice rezultă și din faptul că este activată de TNF, citokină cu puternic rol inflamator în psoriazis prin realizarea lanțului TNF/IL-23/IL17. Însă prin calea noncanonică se scade capacitatea celulelor dendritice de a produce IL-23 și scade numărul celulelor Th17, producătoare de IL-17A întrerupând spirala inflamatorie produsă de IL-17, limitând inflamația [41].

Implicarea NF-kB în patologia psoriazisului este evidențiată și de modificările care apar la

NF-kB participă în numeroase normale și patologice procese biologice. Procesele în care NF-kB este implicat sunt: inflamația, răspunsul imun și proliferarea tumorală. Activarea NF-kB este o cale principală pentru producerea de citokine proinflamatorii (TNF α , IL-1, IL-6), chemokine (CXCL-1, CXCL-2) și factori de creștere, elemente esențiale în inflamație dar și elemente care promovează proliferarea tumorală. Astfel, inflamația persistentă crește riscul de proliferare tumorală [33].

Adăugată la acestea este acțiunea NF-kB asupra răspunsului imun înnat și adaptiv sau asupra apoptozei. Se poate spune că NF-kB face (Su explică) o legătură între inflamația cronică și cancer. Cu toate acestea, acțiunea NF-kB este dependentă de contextul citosolic în care se găsește celula la un moment dat.

CUTANEOUS DISEASES. La nivel cutanat, activarea NF-kB este evidențiată atât în afecțiuni inflamatorii (psoriazis) cât și în proliferarea tumorală (melanom malign). Specificitatea fiecărei afecțiuni în cadrul aceluiași proces (exemplu: psoriazis/dermatita atopică) depinde de o multitudine de factori care se asociază acțiunii NF-kB.

NF-kB este un factor de transcripție implicat major în procesele inflamatorii prin activarea transcripției genelor care codifică citokine proinflamatorii. La același timp, activarea NF-kB este realizată de o multitudine de factori dar și de către citokine proinflamatorii realizând o buclă inflamatorie care exacerbează inflamația la nivel lezional.

Așa cum este de așteptat, nivelul NF-kB activ este crescut în keratinocite stimulând secreția de citokine și proliferarea acestora. De asemenea NF-kB are valori crescute în celulele producătoare de IL-17 (Th17 în special) și celulele producătoare de IL-23 [40].

Psoriazisul. Psoriazisul este o afecțiune inflamatorie, autoimună a pielii în care există o alterare masivă a rețelei de citokine care afectează celulele implicate în răspunsul imun (celulele T în special), celulele dendritice, keratinocitele.

NF-kB este activat pe ambele căi, predominând calea canonică activată de factori interni și externi, inclusiv de către citokine dar prezintă și numeroase sisteme de blocaj. Calea canonică cuprinde p50/REL-A, p50/c-REL și este dependentă de funcționalitatea factorului NEMO.

nivelul genelor care codifică componentele NF-kB. Un exemplu îl reprezintă genele care codifică RELC. Modificările genetice c-REL inhibă creșterea keratinocitelor și scad producția de IL-23 [8,42,43].

O altă genă implicată în patologia psoriazisului legată de NF-kB este gena *ACT1* (proteină adaptor a semnalizării IL-17). Gena *ACT1* care codifică o proteină ce activează NF-kB prin acțiunea asupra kinazei IKK eliberând NF-kB din complexul NF-kB/IkB. *ACT1* activează și alte căi de semnalizare dar este asociată puternic cu riscul de a dezvolta psoriazis și artrită psoriazică [44,45].

Studiile la nivelul întregului genom de tip GWAS (genome-wide association study) au evidențiat numeroase mutații ale unui singur nucleotid (SNP) la nivelul general care codifică proteinele componente ale NF-kB. De exemplu gena care codifică proteina P50 (mutațiile SNP rs28362401) sau genele care codifică *IkBα* (SNP 12883345 și SNP 7152376) [46]. S-a căutat să se stabilească o legătură între mutațiile SNP de la nivelul genelor care codifică componentele NF-kB și răspunsul la terapiile blocante TNF/IL23, IL-17 dar rezultatele nu au fost concludente.

Dermatita atopică. Reprezintă o afecțiune inflamatorie a pielii cu determinism genetic important în care există o exacerbare a limfocitelor Th2.

NF-kB care este implicat masiv în procese proinflamatorii de orice tip este implicat și în dermatita atopică favorizând transcripția genelor care codifică citokine proinflamatorii.

Există o creștere a activității NF-kB în keratinocitele lezionale, limfocitele Th2 dar și în fibroblastele din leziune. Descreșterea activității NF-kB în aceste celule scade producția de citokine, scade recrutarea celulelor imune la nivelul leziunii reducând în ansamblu inflamația. S-a dovedit că pierderea funcției $IKK\beta$ în culturi celulare de fibroblaste cutanate predispune la inflamații cutanate și dermatită atopică [John Seykora 2022]. De asemenea inhibitorii kinazelor IKK prin degradarea *IkB* și activarea NF-kB pot avea efecte clinice semnificative [47].

Deși atât dermatita atopică cât și psoriazisul sunt afecțiuni inflamatorii există diferențe în activarea NF-kB. Calea HMGB1 (high mobility

p50/REL-A, p50/c-REL and is dependent on the functionality of the NEMO factor.

The noncanonical pathway is more selective in terms of activating factors, being independent of NEMO but dependent on NIC. The importance of the noncanonical pathway also results from the fact that it is activated by TNF, a cytokine with a strong inflammatory role in psoriasis by creating the TNF/IL-23/IL17 chain. However, the non-canonical pathway decreases the ability of dendritic cells to produce IL-23 and decreases the number of Th17 cells, which produce IL-17A, interrupting the inflammatory spiral produced by IL-17, limiting inflammation [41].

The involvement of NF-kB in the pathology of psoriasis is also evidenced by changes in genes encoding NF-kB components. An example is the gene encoding c-REL. Genetic changes in c-REL inhibit keratinocyte growth and decrease the production of IL-23 [8,42,43].

Another gene involved in the pathology of psoriasis related to NF-kB is the *ACT1* gene (adaptor protein of IL-17 signaling). The *ACT1* gene encodes a protein that activates NF-kB by acting on the kinase IKK, releasing NF-kB from the NF-kB/IkB complex. *ACT1* also activates other signaling pathways but is strongly associated with the risk of developing psoriasis and psoriatic arthritis [44,45].

Genome-wide association studies (GWAS) have identified numerous single nucleotide polymorphisms (SNPs) at the general level encoding NF-kB component proteins. For example, the gene encoding p50 (SNP rs28362401 mutations) or the genes encoding *IkBα* (SNP 12883345 and SNP 7152376) [46]. An attempt has been made to establish a link between SNP mutations in genes encoding NF-kB components and response to TNF/IL23, IL-17 blocking therapies, but the results have not been conclusive.

Atopic dermatitis. It is an inflammatory skin condition with significant genetic determinants in which there is an exacerbation of Th2 lymphocytes.

NF-kB, which is heavily involved in proinflammatory processes of any type, is also involved in atopic dermatitis by promoting the transcription of genes encoding proinflammatory cytokines.

group protein1) - TLR-NF-kB este activă în dermatita atopică și în psoriazis nu [48].

În ultimii ani au apărut preparate de uz local cu blocanți ai activării NF-kB, utilizarea lor neintrând în practica clinică curentă.

Melanomul malign. Asemenea majorității tumorilor solide prezintă o activare crescută a NF-kB. Componentele căii NF-kB (P50, REL-A) au o prezență crescută în melanocitele tumorale comparativ cu celulele normale. S-a demonstrat că REL-A este fosforilată în exces, devine activă se acumulează în melanocitele tumorale și în mai mică măsură în melanocitele din nevi displazici [49].

Activarea NF-kB în melanocitele tumorale este dependentă de creșterea activității kinazelor IKK, de creșterea expresiei osteopontinei și de mutațiile BRAF.

Osteopontina este o glicoproteină atât intra cât și extracelulară asociată puternic cu proliferarea tumorală prin activarea NF-kB [50,51]. Mutațiile genelor *BRAF* afectează stabilitatea IKB activând NF-kB inducând rezistența la apoptoză [50]. NF-kB reprezintă o cale de semnalizare care devine hiperactivă conducând la transcripția unor proteine care dereglează ciclul celular, proliferarea și supraviețuirea celulară.

Reglarea ciclului celular se face prin intermediul ciclului D1 care controlează trecerea celulelor din faza G1 în faza S. Supraexpresia ciclului D1 face ca ciclul celular, în cazul melanocitelor tumorale, să fie accelerat și să nu mai răspundă la mecanismele de control anti-proliferative, favorizând proliferarea tumorală.

Activarea NF-kB crește expresia ciclului D1 promovând indirect proliferarea tumorală [50,52].

Ca și în alte tipuri de cancere, NF-kB promovează mecanisme antiapoptotice fiind un element major de inhibiție a apoptozei. Sunt activate genele antiapoptotice din familia *BCL-2* (*BCL-XL*) genele *IAP* sau proteinele de tipul TRAF1 și TRAF2 (tumor necrosis factor assumed factor 1 sau 2). Pe de altă parte caspazele, enzime care distrug structurile subcelulare în cursul apoptozei pot activa dar și limita acțiunea NF-kB [50,55].

NF-kB este puternic implicat în activarea punctelor de control ale răspunsului imun (check points) PD1 și CTLA-4.

There is an increase in NF-kB activity in lesional keratinocytes, Th2 lymphocytes, but also in fibroblasts in the lesion. The decrease in NF-kB activity in these cells decreases cytokine production, decreases the recruitment of immune cells to the lesion, reducing inflammation overall. It has been shown that loss of IKK β function in skin fibroblast cell cultures predisposes to skin inflammation and atopic dermatitis [John Seykora 2022]. Also, inhibitors of IKK kinases by degrading I κ B and activating NF-kB may have significant clinical effects [47].

Although both atopic dermatitis and psoriasis are inflammatory conditions, there are differences in the activation of NF-kB. The HMGB1 (high mobility group protein1) -TLR-NF-kB pathway is active in atopic dermatitis and not in psoriasis [48].

In recent years, topical preparations with NF-kB activation blockers have appeared, but their use is not included in current clinical practice.

Malignant melanoma. Like most solid tumors, it shows increased NF-kB activation. Components of the NF-kB pathway (P50, REL-A) are overexpressed in tumor melanocytes compared to normal cells. It has been shown that REL-A is over phosphorylated, becomes active, and accumulates in tumor melanocytes and to a lesser extent in melanocytes from dysplastic nevi [49].

NF-kB activation in tumor melanocytes is dependent on increased IKK kinase activity, increased osteopontin expression, and BRAF mutations.

Osteopontin is a glycoprotein both intracellular and extracellular that is strongly associated with tumor proliferation through NF-kB activation [50,51].

BRAF gene mutations affect I κ B stability by activating NF-kB, inducing resistance to apoptosis [50]. NF-kB is a signaling pathway that becomes hyperactive, leading to the transcription of proteins that deregulate the cell cycle, proliferation and cell survival.

The regulation of the cell cycle is done through cyclin D1, which controls the passage of cells from the G1 phase to the S phase. Overexpression of cyclin D1 causes the cell cycle, in the case of tumor melanocytes, to be accelerated and to no longer respond to antiproliferative control mechanisms, favoring tumor proliferation.

PD1 (programmed death protein) este un receptor de pe limfocitul T și B. Cuplarea PD1 cu ligandul său PDL-1 suprimă acțiunea limfocitelor T și B și răspunsul imun general. Celulele tumorale care exprimă pe suprafața lor liganzi PDL-1 se cuplează cu receptorul PD1 de pe limfocitele T suprimând răspunsul antitumoral al acestora.

S-a demonstrat că NF-kB crește expresia PDL-1 pe celulele tumorale contribuind la scăderea răspunsului imun antitumoral cu apariția fenomenului de "scăpare" respectiv evitarea răspunsului antitumoral [54].

Un alt punct de control al răspunsului imun este CTLA-4, este un receptor de pe suprafața limfocitelor T activate și T reglatoare. Legarea de liganzii specifici CD80 sau CD86 (B7-1, B7-2) de pe celulele prezentatoare de antigen, dar și de pe celulele tumorale, inclusiv melanocite tumorale, inhibă activitatea antitumorală a limfocitelor T citotoxice precum și răspunsul imun general. Raportul dintre CTLA-4 și NF-kB este deosebit de complex cel din urmă putând contribui la expresia CTLA-4 cu reducerea răspunsului antitumoral. CTLA-4 poate inhiba mai multe căi de transcripție, inclusiv NF-kB, care pot induce activarea limfocitelor T. Experimental s-a demonstrat că inhibiția activării NF-kB poate fi dependentă de activarea CTLA-4 [55,56].

NF-kB este implicat în numeroase procese legate de proliferarea tumorală în melanomul malign, metastazare, autofagie, modelarea micromediului tumoral, vascularizație tumorală și peritumorală fără să prezinte aspecte deosebite întâlnite numai sau preponderent la melanocitele tumorale.

NF-kB are un rol major în instalarea rezistenței la medicamente întâlnită în melanomul malign. Există mai multe mecanisme prin care acesta induce sau participă la rezistența la medicamente: apoptoza și alte tipuri de moarte celulară. Autofagia, activarea pompelor celulare de eliminare a citostaticelelor din celula tumorală (pe calea genelor MDR care codifică glicoproteina P esențială în acest proces) acțiunea PD1 și CTLA-4. Paradoxal, în anumite circumstanțe, activarea NF-kB e dată de unele citostatice. La acestea se adaugă mutațiile genei *BRAF* și *N-RAS* care apar după terapia anti *BRAF* în care se pare că există o

Activation of NF-kB increases the expression of cyclin D1, indirectly promoting tumor proliferation [50,52].

As in other types of cancer, NF-kB promotes antiapoptotic mechanisms and is a major element of apoptosis inhibition. Antiapoptotic genes from the BCL-2 family (BCL-XL), IAP genes or proteins such as TRAF1 and TRAF2 (tumor necrosis factor assumed factor 1 or 2) are activated. On the other hand, caspases, enzymes that destroy subcellular structures during apoptosis, can activate but also limit the action of NF-kB [50,55].

NF-kB is strongly involved in the activation of the immune response checkpoints PD1 and CTLA-4.

PD1 (programmed death protein) is a receptor on T and B lymphocytes. The coupling of PD1 with its ligand PDL-1 suppresses the action of T and B lymphocytes and the general immune response. Tumor cells that express PDL-1 ligands on their surface couple with the PD1 receptor on T lymphocytes, suppressing their antitumor response.

It has been shown that NF-kB increases the expression of PDL-1 on tumor cells, contributing to the decrease of the antitumor immune response with the appearance of the phenomenon of "escape" or avoidance of the antitumor response [54].

Another checkpoint of the immune response is CTLA-4, it is a receptor on the surface of activated T lymphocytes and regulatory T. Binding to specific ligands CD80 or CD86 (B7-1, B7-2) on antigen-presenting cells, but also on tumor cells, including tumor melanocytes, inhibits the antitumor activity of cytotoxic T lymphocytes as well as the general immune response. The relationship between CTLA-4 and NF-kB is particularly complex; the latter may contribute to the expression of CTLA-4 with the reduction of the antitumor response. CTLA-4 can inhibit several transcriptional pathways, including NF-kB, which can induce T-lymphocyte activation. It has been experimentally shown that inhibition of NF-kB activation can be dependent on CTLA-4 activation [55,56].

NF-kB is involved in numerous processes related to tumor proliferation in malignant melanoma, metastasis, autophagy, modeling of the tumor microenvironment, tumor and peritumoral vascularization without presenting special aspects found only or predominantly in tumor melanocytes.

implicare indirectă a NF- κ B prin intermediul citokinelor [51,58].

Mecanismul major de inducere a rezistenței la diverse antitumorale (citostatice, radioterapie, terapie imunologică) îl reprezintă blocarea apoptozei celulelor tumorale prin transcripția genelor antiapoptotice indusă de mai mulți factori inclusiv NF- κ B. Terapeutic, evitarea blocării apoptozei în melanocitele tumorale se face prin țintirea mai multor puncte de control imunologic asociată în viitor cu limitarea activității NF- κ B în aceste celule [59].

Concluzii

Factorul de transcripție NF- κ B reprezintă o structură proteică care stabilizează ARN polimeraza la promotorul genei ce urmează să fie transcripționată.

În absența factorului de transcripție nu se poate face transcripția. Sunt cunoscuți mai mulți factori de transcripție și fiecare poate fi implicat în transcripția mai multor gene. Activarea NF- κ B se face prin stimuli interni sau extracelulari care declanșează o serie de evenimente biochimice în citosol (scindare peptidică, asamblarea NF- κ B) activarea acestuia și pătrunderea în nucleu.

În condiții fiziologice semnalizarea NF- κ B susține supraviețuirea celulei asigurând un flux de citokine optim, în concordanță cu stimulii pe care îi primește celula. Rezultatul activării NF- κ B se regăsește în acțiunea produșilor transcripționați, citokine, chemokine, factori de creștere, liganzi, proteine implicate în apoptoză.

În condiții patologice NF- κ B în exces, în cele mai multe cazuri, este implicat în exacerbarea sau modularea procesului inflamator și a răspunsului imun. În cazul proliferării tumorale NF- κ B în exces favorizează dezvoltarea celulelor tumorale, metastazarea, vascularizația tumorală, schimbări protumorale în micromediul tumoral, blocarea răspunsului imun prin acțiunea asupra punctelor de control.

În unele cazuri NF- κ B poate limita progresia tumorală. Transcripția genelor antitumorale reprezintă mecanismul major al acțiunii NF- κ B în proliferarea tumorală în unele cazuri NF- κ B poate avea și o acțiune antitumorală.

La nivel cutanat, psoriazisul, dermatita atopică reprezintă afecțiuni inflamatorii în care

NF- κ B has a major role in the establishment of drug resistance found in malignant melanoma. There are several mechanisms by which it induces or participates in drug resistance: apoptosis and other types of cell death. Autophagy, activation of cellular pumps for the elimination of cytostatics from the tumor cell (via the MDR genes encoding the essential P-glycoprotein in this process) the action of PD1 and CTLA-4. Paradoxically, in certain circumstances, NF- κ B activation is given by some cytostatics. To this are added the BRAF and N-RAS gene mutations that occur after anti-BRAF therapy in which there seems to be an indirect involvement of NF- κ B through cytokines [51,58].

The major mechanism of induction of resistance to various antitumor drugs (chemotherapy, radiotherapy, immunological therapy) is represented by the blocking of tumor cell apoptosis through the transcription of antiapoptotic genes induced by several factors including NF- κ B. Therapeutically, avoiding the blocking of apoptosis in tumor melanocytes is done by targeting several immunological checkpoints associated in the future with the limitation of NF- κ B activity in these cells [59].

Conclusions

The transcription factor NF- κ B represents a protein structure that stabilizes RNA polymerase at the promoter of the gene to be transcribed.

In the absence of the transcription factor, transcription cannot occur. Several transcription factors are known and each can be involved in the transcription of several genes. NF- κ B activation is done by internal or extracellular stimuli that trigger a series of biochemical events in the cytosol (peptide cleavage, NF- κ B assembly) its activation and entry into the nucleus.

Under physiological conditions, NF- κ B signaling supports cell survival by ensuring an optimal cytokine flux, consistent with the stimuli the cell receives. The result of NF- κ B activation is found in the action of transcribed products, cytokines, chemokines, growth factors, ligands, proteins involved in apoptosis.

In pathological conditions, excess NF- κ B, in most cases, is involved in exacerbating or modulating the inflammatory process and the immune response. In the case of tumor proliferation, excess NF- κ B favors the development of tumor cells, metastasis, tumor vascularization,

NF- κ B este puternic implicat. Activarea în exces are un rol important în patogeneza acestor afecțiuni. Deși în ambele cazuri are un rol proinflamator major, modul de realizare a acestui efect nu este în totalitate identic.

În melanom supraexpresia NF- κ B favorizează progresia tumorală prin mecanismele cunoscute și la alte tumori solide. Este importantă în melanom activarea în exces asupra punctelor de control al răspunsului imun PD1 și CTLA-4.

Cunoștințele acumulate despre NF- κ B deschid noi perspective în terapeutică prin posibilitatea modulării acțiunii acestui factor de transcripție în două procese importante ale patologiei umane: inflamația și proliferarea tumorală.

protumor changes in the tumor micro-environment, blocking the immune response by acting on checkpoints.

In some cases, NF- κ B can limit tumor progression. The transcription of antitumor genes is the major mechanism of NF- κ B action in tumor proliferation, in some cases, NF- κ B may also have an antitumor action.

At the cutaneous level, psoriasis and atopic dermatitis are inflammatory conditions in which NF- κ B is strongly involved. Excess activation plays an important role in the pathogenesis of these conditions. Although in both cases it has a major proinflammatory role, the way in which this effect is achieved is not entirely identical.

In melanoma, overexpression of NF- κ B favors tumor progression through mechanisms known to other solid tumors. Excessive activation of the immune response checkpoints PD1 and CTLA-4 is important in melanoma.

The knowledge gained about NF- κ B opens new perspectives in therapeutics through the possibility of modulating the action of this transcription factor in two important processes of human pathology: inflammation and tumor proliferation.

Bibliografie/Bibliography

1. Alberts B., Johanson A., Lewis J., Raff M., Robert K., Walter P., authors in *Molecular Biology of the Cell*, Garland Science, Fourth Edition, 2002, 6, 302-3012.
2. Mitsis T., Efthimiadou A., Bacopoulou F., et al. Transcription factors and evolution: An integral part of gene expression (Review), January 2020, *World Academy of Sciences Journal*, DOI:10.3892/wasj.2020.32.
3. Lambert S.A., Jolma A., Campitelli L.F. The human Transcription Factors. *Cell*, 172, 4, 650-665.
4. Sen R., Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell*, 1986, 46, 705-716.
5. Leulier F., Lemaitre B. Toll-like Receptor-Taking an Evolutionary Approach. *Nature Reviews Genetics* 2008, 9, 165-178.
6. Gilmore T.D. Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives. *Oncogene*, 2006 Oct 30; 25(51): 6680-4. doi: 10.1038/sj.onc.1209954.
7. Hayden M.S, West A.P., Ghosh S. NF-kappaB and the immune response. *Oncogene*, 2006 Oct 30;25(51):6758-80.,doi: 10.1038/sj.onc.1209943.
8. Guo Q., Jin Y., Chen X., et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2024 Mar 4;9(1):53.,doi: 10.1038/s41392-024-01757-9.
9. Solt S.A, May M.J. The I κ B kinase complex: master regulator of NF- κ B signaling. *Immunol Res.* 2008;42(1-3):3-18. doi: 10.1007/s12026-008-8025-1.
10. Israel A. The IKK complex, a central regulator of NF-kappaB activation. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, 2010 Mar;2(3):a000158., doi: 10.1101/cshperspect.a000158.
11. Trares K., Ackerman J., Koch I. The canonical and non-canonical NF- κ B pathways and their crosstalk: A comparative study based on Petri nets. *Biosystems*, 2022 Jan;211:104564.,doi: 10.1016/j.biosystems.2021.104564. *Epub* 2021 Oct 22.

12. Bonizzi G., Karin M. The two NF-kappaB activation pathways and their role in innate and adaptive immunity. *Trends Immunol.*, 2004 Jun;25(6):280-8.
13. Yu H., Ling L., Zhang Z. Targeting NF-kB pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020 Sep 21;5(1):209.
14. Mulero M.C., Bigas A., Espinosa L. IκBα beyond the NF-kB dogma. *Oncotarget*, 2013 Oct;4(10):1550-1.
15. Chao-Cong Sun. The noncanonical NF-kB pathway. *Immunol. Rev.*, 2012 Mar;246(1):125-40.
16. Zhang Q., Lenardo M.J., Baltimore D. 30 Years of NF-kB: A Blossoming of Relevance to Human Pathobiology. *Cell*, 2017 Jan 12;168(1-2):37-57.
17. Lawrence T. The Nuclear Factor NF-kB Pathway in Inflammation Cold Spring Harbor Perspectives in *Biology*, 2009, 1(6).
18. Zhong Z., Umemura A., Sanchez-Lopez E. NF-kB Restricts Inflammasome Activation via Elimination of Damaged Mitochondria. *Cell*, 2016 Feb 25;164(5):896-910.
19. Taniguchi K., Karin M. NF-kB, inflammation, immunity and cancer: coming of age. *Nat. Rev. Immunol.*, 2018 May;18(5):309-32.
20. Liu T., Zhang L., Joo D., et al. NF-kB signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target Ther.*, 2017;2:17023.
21. Zhang T., Ma C., Zhang Z. NF-kB signaling in inflammation and cancer *MedComm* (2020), 2021 Dec 16;2(4):618-653.
22. Kawai T., Akira S. Signaling to NF-kB by Toll-like receptors. *Trends in Molecular Medicine*, Vol. 13, 11, 2007, 460-469.
23. Oh H., Ghosh S. NF-kB: roles and regulation in different CD4(+) T-cell subsets. *Immunol. Rev.*, 2013 Mar 252(1): 41-51.
24. Long M., Park S.G., Strickland I., et al. Nuclear factor-kappaB modulates regulatory T cell development by directly regulating expression of Foxp3 transcription factor. *Immunity*, 2009 Dec 18;31(6):921-31.
25. Guldenphennig C., Teixeira E., Daniels M. NF-kB's contribution to B cell fate decisions. *Front Immunol.*, 2023 Jul 18;14:1214095.
26. Sun S-C., Chang J-H., Jin J. Regulation of NF-kB in Autoimmunity. *Trends Immunol.*, 2013 Feb 20;34(6):282-289
27. Miraghazadeh B., Cook M.C. Nuclear Factor-kappa B in Autoimmunity: Man and Mouse. *Front Immunol.*, 2018 Apr 9;9:613.
28. Kaltschmidt B., Greiner J.F.W., Kadhim H., et al. Subunit-Specific Role of NF-kB in *Cancer Biomedicines*, 2018 Apr 17;6(2):44.
29. Xia Y., Yeddu N., Leblanc M., et al. Reduced cell proliferation by IKK2 depletion in a mouse lung-cancer model. *Nat. Cell. Biol.*, 2012 Feb 12;14(3):257-65.
30. Kalaitzidis D., Davis R.E., Rosenwald A., et al. The human B-cell lymphoma cell line RC-K8 has multiple genetic alterations that dysregulate the Rel/NF-kappaB signal transduction pathway. *Oncogene*, 2002 Dec 12;21(57): 8759-68.
31. Gudkov A.V., Gurova K.V., Komarova E.A. Inflammation and p53: A Tale of Two Stresses Genes. *Cancer*, 2011 Apr;2(4):503-16.
32. Catrina A.I., Ulfgren A.K., Lindblad S. et al. Low levels of apoptosis and high FLIP expression in early rheumatoid arthritis synovium. *Ann. Rheum. Dis.*, 2002 Oct;61(10): 934-6.
33. Mao H., Zhao X., Sun S-C. NF-kB in inflammation and cancer. *Cellular & Molecular Immunology*, 2025, 22, 811-839.
34. Huang S., Pettaway C.A., Uehara H., et al. Blockade of NF-kappaB activity in human prostate cancer cells is associated with suppression of angiogenesis, invasion, and metastasis. *Oncogene*, 2001 Jul 12;20(31):4188-97.
35. Mirzaei S., Saghari S., Bassiri F., et al. NF-kB as a regulator of cancer metastasis and therapy response: A focus on epithelial-mesenchymal transition. *J. Cell. Physiol.*, 2022 Jul;237(7):2770-2795.
36. Capece D., Verzella D., Flati I., et al. NF-kB: blending metabolism, immunity, and inflammation. *Trends Immunol.*, 2022 Sep;43(9):757-775.
37. Wu X., Sun L., Xu F. NF-kB in Cell Deaths, Therapeutic Resistance and Nanotherapy of Tumors: Recent Advances. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 May 24;16(6):783.
38. Bian X., McAllister-Lucas L.M., Schao F., et al. NF-kappa B activation mediates doxorubicin-induced cell death in N-type neuroblastoma cells. *J. Biol. Chem.*, 2001 Dec 28;276(52):48921-9.
39. Cao I., Yi Y., Han C., et al. NF-kB signaling pathway in tumor microenvironment. *Front Immunol.*, 2024 Oct 18;15:1476030.
40. Goldminz A.M., Au S.C., Kim N., et al. NF-kB: an essential transcription factor in psoriasis. *J. Dermatol. Sci.*, 2013 Feb;69(2):89-94.
41. Neuwirth T., Stary G. Expanding strategies to resolve psoriasis-like inflammation: Non-canonical NF-kB signaling controls IL-23 production in dendritic cells. *Mol. Ther.*, 2024 May 1;32(5):1195-1196.

42. Lorenz V.N., Schon M.P., Seitz S.C. The c-Rel subunit of NF- κ B is a crucial regulator of phenotype and motility of HaCaT keratinocytes. *Arch. Dermatol. Res.*, 2015 Aug;307(6):523-30.
43. Fan T., Wang S., Yu L. Treating psoriasis by targeting its susceptibility gene Rel. *Clinical Immunology*, 165, 2016, Pages 47-54.
44. Guo J., Zhang S., Lin W., et al. Signaling pathways and targeted therapies for psoriasis. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2023 Nov 27;8(1):437.
45. Li X., Cammane M., Nie H., et al. Act1, an NF- κ B-activating protein. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000 Aug 29;97(19):10489–10493.
46. Queiro R, Coto P, Gonzales-Lara L., et al. Genetic Variants of the NF- κ B Pathway: Unraveling the Genetic Architecture of Psoriatic Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 10.3390/ijms222313004.
47. Yeo H., Lee Y.H., Koh D. Chrysin Inhibits NF- κ B-Dependent CCL5 Transcription by Targeting I κ B Kinase in the Atopic Dermatitis-Like Inflammatory Microenvironment. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020 Oct 5;21(19):7348.
48. Wang Y., Weng H., Song J.F. Activation of the HMGB1-TLR4-NF- κ B pathway may occur in patients with atopic eczema. *Mol. Med. Rep.*, 2017 Sep;16(3):2714-2720.
49. Mc Nultis E., Rosario R., cen D. et al. Comparative expression of NF κ B proteins in melanocytes of normal skin vs. benign intradermal naevus and human metastatic melanoma biopsies. *Pigment Cell Res.*, 2004 Apr;17(2):173-80.
50. Madonna G., Ulmann C.D., Gentilore G., et al. NF- κ B as potential target in the treatment of melanoma. *J. Transl. Med.*, 2012 Mar 20:10:53.
51. Das Riku, Philip S., Mahabeleswar G., et al. Osteopontin: it's role in regulation of cell motility and nuclear factor kappa B-mediated urokinase type plasminogen activator expression. *IUBMB Life*, 2005 Jun;57(6):441-7.
52. Amiri K., Richmond A. Role of nuclear factor-kappa B in melanoma. *Cancer Metastasis Rev.*, 2005 Jun;24(2): 301-13.
53. Lankanfi M., Declercq W., Berghe T.V. Caspases leave the beaten track: caspase-mediated activation of NF- κ B. *J. Cell. Biol.*, 2006 Apr 24;173(2):165–171..
54. Ebrahimi N., Abdulwahid A-H.R.R., Mansouri A., et al. Targeting the NF- κ B pathway as a potential regulator of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2024 Feb 29;81(1):106.
55. Harlin H., Hwhang K.W., Paluchi D.A., et al. CTLA-4 engagement regulates NF-kappaB activation in vivo. *Eur. J. Immunol.*, 2002 Aug;32(8):2095-104.
56. Betzler A.C., Teodoraki M-N., Schuler P.J., et al. NF- κ B and Its Role in Checkpoint Control. *Int. J. Mol. Sci.*, 2020 May 31;21(11):3949.
57. Huang K.E., Kim M.O. Therapeutic Strategies for Drug-resistant Melanoma and Their Clinical Implications. *J. Cancer. Prev.*, 2025 Mar 30;30(1):7-11.
58. Wu X., Sun L., Xu F. NF- κ B in Cell Deaths, Therapeutic Resistance and Nanotherapy of Tumors: Recent Advances.
59. Li Y., Zhao B., Peng J., et al. Inhibition of NF- κ B signaling unveils novel strategies to overcome drug resistance in cancers. *Drug Resist. Updat.*, 2024 Mar:73:101042.

Conflict de interese
NEDECLARATE

Conflict of interest
NONE DECLARED

Adresa de corespondență: Alecu Mihail
Universitatea "Titu Maiorescu", Facultatea de Medicină, București
Bioderm Medical Center, București
e-mail: alecu.mihail@gmail.com

Correspondance address: Alecu Mihail
"Titu Maiorescu" University - Faculty of Medicine Bucharest
Bioderm Medical Center Bucharest
e-mail: alecu.mihail@gmail.com