

FATOR DE TRANSCRIÇÃO NUCLEAR KAPPA B NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: DO FISIOLÓGICO AO PATOLÓGICO

Daiane Gil Franco

Departamento de Fisiologia, Instituto de Biociências, USP
Recebido 13out09 / Aceito 14jan10 / Publicação inicial 15abr10
daianefranco@yahoo.com.br

Resumo. Descoberto inicialmente em linfócitos T, o fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B) tem sido descrito em todas as células de mamíferos, regulando a expressão de diversos genes, principalmente aqueles relacionados à resposta imunológica e inflamatória. No sistema nervoso central, a regulação da expressão gênica pelo NF- κ B é de particular importância já que este fator pode estar envolvido tanto em condições fisiológicas (sinapse, desenvolvimento e plasticidade neural) como em condições patológicas que ocasionam em morte celular. Nesta revisão vamos descrever as duas principais vias de ativação do NF- κ B e a participação deste fator em diferentes processos do sistema nervoso central.

Palavras-chave: vias canônica e não-canônica, sobrevivência celular, doenças neurodegenerativas

NUCLEAR TRANSCRIPTION FACTOR KAPPA B IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: FROM PHYSIOLOGICAL TO PATHOLOGICAL

Abstract. First discovered in T cells, the nuclear transcription factor kappa B (NF- κ B) has been described in all mammalian cells, regulating the expression of several genes, mainly those related to immune response. In the central nervous system gene expression regulated by NF- κ B is of particular importance since it may be involved in both physiological conditions (synapse, development and neural plasticity) and pathological conditions that result in cell death. In this review we describe the two main forms of NF- κ B activation and the participation of this factor in different processes of central nervous system.

Keywords: canonical and non-canonical pathways, cell survival, neurodegenerative diseases

Os fatores de transcrição são proteínas que se ligam ao promotor e ao *enhancer* dos genes promovendo uma coordenação da iniciação da transcrição gênica (Xiao, 2004). Nesta revisão vamos destacar o papel do fator de transcrição nuclear kappa B, NF- κ B (do inglês, *nuclear factor kappa B*) especificamente no sistema nervoso central (SNC), dando ênfase à sua atuação em processos fisiológicos ou fisiopatológicos.

O fator de transcrição NF- κ B foi descoberto primeiramente em linfócitos T (Nabel e Baltimore, 1987) como um regulador da transcrição da cadeia leve da κ -imunoglobulina, mas está presente em todas as células de mamíferos. O papel mais bem conhecido e estudado desse fator de transcrição se dá na resposta imunológica, na qual regula expressão de genes essenciais no processo inflamatório e na defesa contra parasitas. Além disso, também atua na sobrevivência e proliferação celular, apoptose e funcionamento do SNC (Xiao, 2004).

A família do NF- κ B (ou família Rel) consiste de cinco subunidades que incluem: p65 (RelA), c-Rel, RelB, p50 e p52. Esta família é caracterizada por conter uma porção N – terminal bem conservada com cerca de 300 aminoácidos (RHD – *Rel homology domain*), a qual se subdivide em uma região que se liga ao DNA e outra denominada de domínio de dimerização. Nesta última encontra-se um sinal de localização nuclear (NLS). A região C-terminal se difere entre cada subunidade, sendo que p65, c-Rel e RelB contém um domínio de transativação (TAD), necessária para iniciar a atividade transcricional. As subunidades p50 e p52 são sintetizadas como

moléculas grandes precursoras, p105 e p100, respectivamente (Meffert e Baltimore, 2005).

As subunidades do NF- κ B se homo ou heterodimerizam para formar dímeros ativadores (p50-p65) ou repressores (p50-p50 e p52-p52). Estes se encontram no citoplasma da maioria das células, complexados com as proteínas inibitórias da família kappa Bs - *Inhibitory kappa B*: I κ B α , I κ B β , I κ B ϵ , I κ B-R, I κ B γ (p105), I κ B δ (p100) e Bcl-3. O heterodímero p50-p65 é comumente utilizado como sinônimo de p50-p65 por ser o mais abundante da família do NF- κ B e em sua maioria está associado ao I κ B α (Malek et al., 2007).

Existem duas vias descritas para a ativação do fator de transcrição nuclear NF- κ B: clássica (via canônica) e alternativa (via não-canônica) (Figura. 1). A via clássica é a mais comum e está associada à expressão de genes relacionados à inflamação, à resposta imunológica inata, à anti-apoptose e à sobrevivência celular (Xiao, 2004). Já a via alternativa está associada à expressão de genes que atuam no desenvolvimento e manutenção de órgãos linfóides secundários (linfonodos, baço, tonsilas e placas de Peyer) (Alcamo e col., 2002).

Na via clássica (Figura 1), para que haja ativação do NF- κ B, o I κ B é fosforilado no resíduo de serina pelo complexo de proteína quinase IKK. Essa fosforilação é o sinal para a ubiquitinação e posterior degradação do I κ B pelo proteassoma. No citoplasma um conjunto de proteínas adaptadoras e ancoradoras (TRAFs, MyD88 e TIRAP) e quinases (RIP, IRAK) formam um complexo quando há um estímulo, facilitando o

recrutamento da IKK. Após a degradação do I κ B os dímeros do NF- κ B (por ex. p50-p65) são liberados e migram para o núcleo onde atuarão na regulação da transcrição de genes específicos (Kaltschmidt e col., 2005).

O complexo IKK contém duas subunidades catalíticas denominadas IKK α (IKK1) e IKK β (IKK2) e uma subunidade não catalítica denominada NEMO (do inglês *NF- κ B essential modulator*). Existem diversas combinações entre as subunidades do IKK, podendo ser homo ou heterodímeros de IKK α ou IKK β , associados ou não ao NEMO (Mercurio e col., 1999). O mais comumente encontrado é IKK α -IKK β -NEMO (Scheidereit, 2006).

complexo IKK foram estimulados com TNF ou com IL-1 (interleucina 1). Ambas citocinas foram capazes de induzir a degradação de I κ B α em fibroblastos selvagens e em IKK $\alpha^{-/-}$, mas não em células deficientes em NEMO. Por outro lado, TNF não induziu a degradação de I κ B α em células deficientes em IKK β , mas IL-1 induziu a degradação de I κ B α e a migração do NF- κ B (p50-p65) para o núcleo nestas células. Estes dados sugerem que IL-1 e TNF ativam por diferentes meios o NF- κ B e, dependendo do sinal que é dado no início da cascata de sinalização através da ativação da proteína NEMO, é dado um perfil diferente de ativação.

A via não-canônica (Figura 1) é ativada pelo

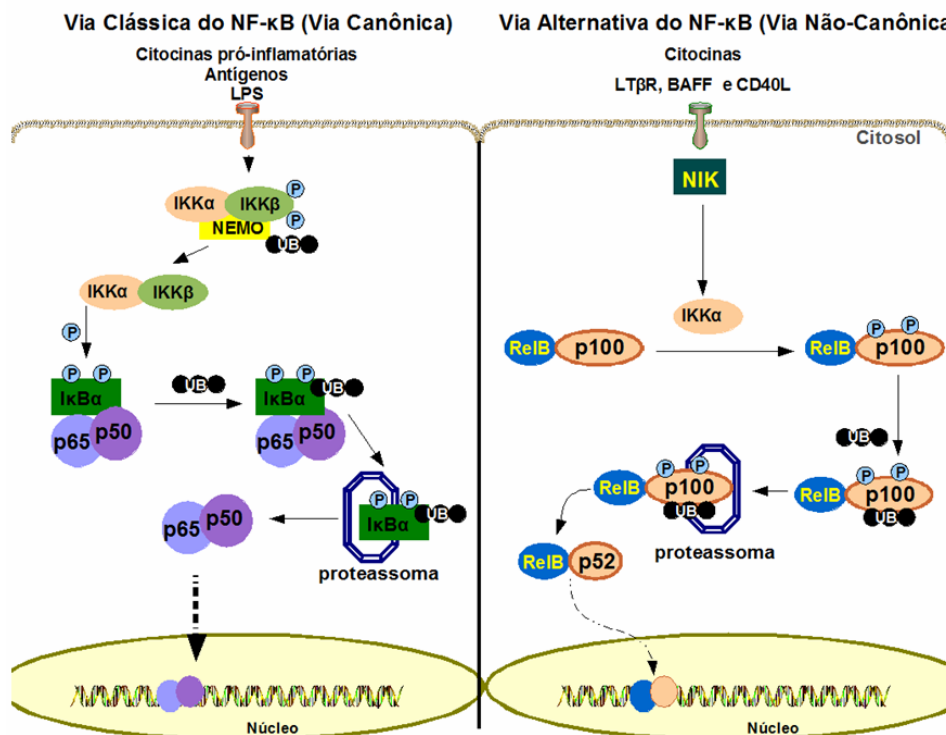


Figura 1 – Vias de sinalização do NF- κ B. À Esquerda, via clássica (via canônica) e à direita via alternativa (não-canônica). A via clássica é dependente de NEMO, enquanto que, na via alternativa a subunidade p100 é degradada pelo proteassoma para dar origem a p52 (baseado em Xiao, 2004).

Esta via é ativada por uma variedade de sinais inflamatórios, incluindo citocinas pró-inflamatórias e endotoxinas bacterianas, que leva a ativação do complexo IKK. Este fosforila o I κ B α em uma maneira dependente de IKK β -NEMO. O NEMO é uma subunidade regulatória do complexo IKK que possui um domínio MOD (do inglês *minimal oligomerization domain*) e um domínio de ligação à ubiquitina (UDB, do inglês *ubiquitin-binding domain*) associado ao MOD, essencial para a ativação do processo.

Aparentemente, o IKK α não participa da via clássica, apesar de estar ligado ao NEMO. Contudo, Solt e May (2008) pressupõem que é possível que o IKK α -NEMO atue nesta via clássica de ativação do NF- κ B. Para corroborar essa hipótese, fibroblastos embrionários de murinos deficientes em algumas subunidades do

conjunto de receptores da família do TNF (do inglês *tumor necrosis factor*), que incluem receptores de linfotóxina β (LT β R), BAFF (B cell-activating factor receptor), RANK (*receptor activator of NF- κ B*) e CD40L (Ramakrishnan e col., 2004). Esta ativação é mediada pela quinase NIK (do inglês *NF- κ B-inducing kinase*) que sinaliza para o homodímero IKK α fosforilar a p100 que está associada à RelB. Este é um sinal para que a p100 seja ubiquitinada e degradada. O proteassoma degrada somente a porção C-terminal, deixando a porção N-terminal para formar o peptídeo p52. O dímero formado p52-RelB desloca-se para o núcleo ativando a expressão de genes específicos nos órgãos linfóides (Xiao, 2004).

No SNC membros da família do NF- κ B são ativados em função de uma neuropatologia e

de apoptose, mas também tem se mostrado que estes fatores de transcrição podem participar da regulação de atividades neurais não-patológicas, como sinalizações sinápticas envolvidas no aprendizado e na memória.

O fator de transcrição NF- κ B é expresso no sistema nervoso central e no periférico, tanto por neurônio quanto por células da glia. Diversos dímeros já foram descritos no SNC, porém os mais comuns são p50-p65 e p50-p50 (O'Neill e Kaltschmidt, 1997). Em condições não-patológicas a ativação do NF- κ B pode estar envolvida na plasticidade, desenvolvimento neural e na atividade sináptica.

Uma grande variedade de estímulos que ativam NF- κ B no sistema imunológico também podem atuar no SNC como, por exemplo: citocinas (TNF e IL-1), lipopolissacarídeo de bactérias gram-negativas (LPS), infecções virais e estresse oxidativo. Outros estímulos são específicos do SNC como a proteína precursora β -amilóide (APP), peptídeo β -amilóide (β A) e o fator de crescimento neural (NGF, do inglês *nerve growth factor*) (Tabela 1). Pouco se sabe dos genes que são ativados pelo NF- κ B no SNC; alguns deles descritos são: moléculas de adesão de células neuronais, sintase de óxido nítrico induzida (iNOS), PPA, receptores μ -opióide e proteína quinase II dependente de Ca^{2+} -calmodulina (CaMKII) δ (Barger e Mattson, 1996).

Schmidt-Ullrich e colaboradores em 1996, utilizando camundongos transgênicos que possuíam um constructo de um gene repórter lacZ associado à diversos promotores dependentes da atividade do NF- κ B, demonstraram que há uma diferença no padrão de expressão do fator de transcrição no SNC, tanto temporal quanto espacial. Não foi observada diferença na expressão do NF- κ B durante o desenvolvimento embrionário no dia zero após o nascimento. A primeira expressão do NF- κ B observada se dá no primeiro dia após o nascimento no colículo superior e inferior. No córtex foi observada expressão no 6^o dia, no cerebelo no 8^o dia e no hipocampo apenas no final da segunda semana. A expressão no cerebelo é mais proeminente no lobo posterior do que no anterior. Esses resultados sugerem que a atividade do NF- κ B inicia-se tardiamente no desenvolvimento ontogenético dos mamíferos.

A forma do NF- κ B associada ao I κ B pode ser encontrada na região sináptica, no citoplasma e nos dendritos (sítios pós-sinápticos) de neurônios do córtex, do hipocampo e do cerebelo. A quantidade do NF- κ B na forma ativa encontrado no núcleo pode variar durante o desenvolvimento e como resultado da atividade sináptica (O'Neill e Kaltschmidt, 1997).

Tabela 1 – Exemplos de estímulos que ativam NF- κ B no sistema nervoso central (Baseado em Mattson e Camandola, 2001).

Estímulo	Tipo celular	Efeito
TNF	Neurônios	Prevenção de apoptose
	Astrócitos	Prevenção de apoptose
	Microglia	Produção de citocinas
Glutamato	Neurônios	Plasticidade sináptica e prevenção de apoptose
NGF	Neurônios	Prevenção de apoptose
Estresse oxidativo	Vários	Prevenção de apoptose
Peptídeo β A	Neurônios e Microglia	Resposta ao estresse e neuroproteção
APP	Neurônios	Neuroproteção

A aplicação do neurotransmissor excitatório, glutamato e do agonista glutamatérgico NMDA (do inglês *N-methyl-D-aspartate*) em células granulares de cerebelo é capaz de ativar a translocação do NF- κ B ao núcleo. E a utilização de antagonistas de receptores excitatórios diminui a ativação sináptica basal do fator de transcrição (Guerrini e col., 1995). O glutamato pode ativar o fator de transcrição NF- κ B em preparações de compartimentos sinápticos através de uma via dependente de Ca^{2+} . De fato, o aumento do Ca^{2+} intracelular causado pelo uso de ionóforo para Ca^{2+} é suficiente para ativar a translocação do NF- κ B ao núcleo (Meffert e col., 2003). A ativação do NF- κ B pelo glutamato parece ser relevante como um sinal transdutor durante a atividade sináptica e plasticidade neural em uma situação fisiológica normal. Foi demonstrado que não só a estimulação de alta frequência *in vivo* no hipocampo de rato, que tipicamente induz potenciação de longo prazo (LTP do inglês *long-term potentiation*), como também a estimulação de baixa frequência causa um aumento da expressão do RNAm das subunidades do NF- κ B p65 e p50. Desta forma, a atividade do NF- κ B pode ser modulada pelo aumento da ativação sináptica. A expressão de outros genes como c-fos, jun-B e zif/268 não apresentam este aumento após o estímulo de baixa frequência, indicando que o NF- κ B deve ser um transdutor de sinal durante a atividade sináptica neural normal (Meberg e col., 1996).

Não há dúvidas quanto à importância do NF- κ B na atividade sináptica, porém, se este fator está presente em regiões distantes do núcleo (sinapses e dendritos), como é possível que este consiga translocar para o núcleo sem ser recrutado pelo I κ B? A resposta para este questionamento ainda é um mistério. Existem evidências de que o NF- κ B possa translocar de regiões distantes para o núcleo, porém o mecanismo ainda não é conhecido (Meffert e Baltimore, 2005).

Se o NF- κ B atua na atividade sináptica, então qual seu papel fisiológico no comportamento de mamíferos? Existem evidências de que o NF- κ B participa dos processos de memória e aprendizagem. Em camundongos que não expressam a subunidade p65 do NF- κ B o aprendizado da localização espacial é prejudicado (Meffert e col., 2003). A ausência da subunidade p50 também leva a uma diminuição do aprendizado, porém de uma forma menos severa. É possível que o fator de transcrição NF- κ B possua um papel positivo na memória e no aprendizado (Meffert e Baltimore, 2005). Os estudos de cognição são feitos com animais *knock out* para p50 ou p65 ou, ainda, que super-expressam repressores da via do NF- κ B. Apesar disso, os animais chegam à vida adulta com desenvolvimento normal do SNC, sem alterações na sobrevivência celular (Fridmacher e col., 2003).

A expressão constitutiva do NF- κ B é mantida por diferentes neurotransmissores, como glutamato, dopamina, noradrenalina, fator neurotrófico derivado do cérebro, citocinas neurotróficas, entre outros. Em situações fisiológicas, o complexo do NF- κ B atua na manutenção da sobrevivência celular e promove o crescimento de processos neurais durante o desenvolvimento. A redução da atividade do NF- κ B por agentes que bloqueiam a via ou utilizando formas superrepressoras do I κ B inibe o crescimento de dendritos e neuritos (Pizzi e Spano, 2006). A inibição da ligação do NF- κ B ao DNA também causa danos à célula por reduzir a regulação de genes anti-apoptóticos como Bcl-2, Bcl-XL and Bfl-1/A1 (Bhakar e col., 2002).

A neuroproteção associada ao NF- κ B foi primeiramente associada à neuroproteção do TNF (Tabela 1). Feryhough e colaboradores (2005) mostraram que a ativação do complexo do NF- κ B é essencial para sobrevivência de neurônios sensoriais ativados com TNF. No entanto, essa relação nem sempre é verdadeira. Células granulares de cerebelo que possuem uma ativação basal do NF- κ B apresentaram uma curva de sobrevivência em forma de "U" invertido quando ativadas por TNF. Kaltschmidt e colaboradores (2005) propõem um modelo para explicar a dualidade do NF- κ B quanto à sobrevivência celular (Figura 2). Outros trabalhos que reproduzem modelos experimentais em

condições patológicas que afetam neurônios apresentam resultados controversos.

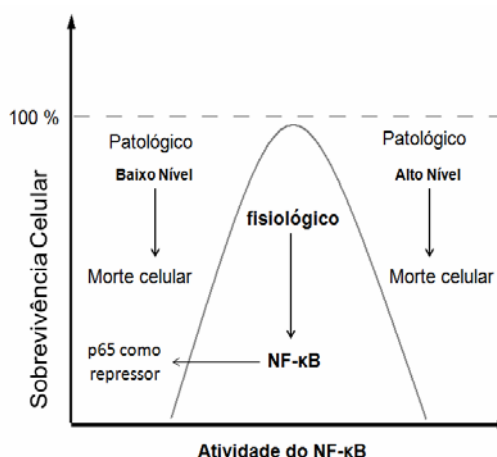


Figura 2 – Modelo de homeostase do NF- κ B. A ativação sináptica parece ser o sinal permanente da ativação do NF- κ B em neurônios. Uma perturbação dessa ativação fisiológica pode ser patológica resultando na morte celular. A subunidade p65 promove, em condições fisiológicas a sobrevivência celular. Sob condições fisiopatológicas a subunidade p65 pode se associar a complexos co-repressores de genes anti-apoptóticos (Baseado em Kaltschmidt e col., 2005).

Um bom exemplo dessa dualidade da atividade do NF- κ B é na isquemia. Sabe-se que o efeito do pré-condicionamento da isquemia é protetor e mediado pelo NF- κ B. No entanto, quando uma isquemia severa acontece, o NF- κ B contribui para o dano cerebral por ativar genes relacionados a apoptose. O mecanismo de ação pelo qual o NF- κ B é capaz de gerar um efeito ou outro, ainda necessita de mais estudos. Uma revisão recente de Ridder e Schawninger (2009) aponta quatro possíveis explicações da dualidade do NF- κ B:

1. O efeito da especificidade celular. O efeito de uma forte reação inflamatória controlada pela ativação do NF- κ B na microglia ou em outras células inflamatórias pode sobrepor um possível efeito anti-apoptótico do NF- κ B em neurônios. Além disso, a natureza do estímulo é fundamental para definir a atividade do NF- κ B.

2. A cinética de ativação do NF- κ B. Uma ativação transiente pode levar a expressão de genes anti-apoptóticos, enquanto que uma ativação sustentada pode levar a indução de um conjunto de genes pró-apoptóticos.

3. Possivelmente as cinco subunidades do NF- κ B exercem efeitos distintos na sobrevivência celular. Existem evidências de que a p65 e a cRel possuem efeitos contrários, sendo pró e anti-apoptótica, respectivamente.

4. Não apenas o NF- κ B, mas todos os elementos presentes na sua via de ativação são

possíveis candidatos que modulam o efeito final do fator de transcrição.

Para Grilli e Memo (1999) o NF- κ B é responsável pelo início da aceleração de vários processos neurodegenerativos como nas doenças de Parkinson (DP), doença de Alzheimer (DA) e infecções virais. Muitos estudos clínicos ou utilizando modelos experimentais descrevem um aumento da atividade do NF- κ B em condições neuropatológicas.

Análise de imuno-histoquímica em seções de cérebros de pacientes com DA revelaram que a subunidade p65 do NF- κ B estava ativada somente nas áreas afetadas pela doença, onde havia deposição do peptídeo β A (Terai e col., 1996). Sabe-se que o peptídeo β A é um potente ativador do NF- κ B (Tabela 1). É interessante notar que a DA se caracteriza pelo aumento da citocinas pró-inflamatória IL-1 β e da citotoxicidade provocada pelo glutamato, ambos capazes de modular a atividade do NF- κ B (Grilli e Memo, 1999).

Por fim, o fator de transcrição NF- κ B no SNC atua tanto em condições de injúria e estresse, modulando processos inflamatórios e de apoptose, como também está presente constitutivamente em neurônios participando de funções fisiológicas do SNC, como sinapse, desenvolvimento e plasticidade neural. Proteínas envolvidas na via de sinalização do NF- κ B, são potenciais alvos para intervenções terapêuticas em doenças neurológicas, bem como em casos de déficit de aprendizado e de memória.

Agradecimentos. À Prof^a e Dr^a Lucile Maria Floeter-Winter e ao Dr^o Eduardo Koji Tamura pela revisão crítica dessa revisão.

Bibliografia

- Alcamo, E., Hacohen, N., Schulte, L.C., Rennert, P.D., Hynes, R.O. e Baltimore, D. (2002). Requirement for the NF- κ B family member RelA in the development of secondary lymphoid organs. *Journal of Experimental Medicine* 195, 233–244.
- Bhakar, A.L., Tannis, L.L., Zeindler, C., Russo, M.P., Jobin, C., Park, D.S., MacPherson, S. e Barker P.A (2002). Constitutive nuclear factor-kappa B activity is required for central neuron survival. *The Journal of Neuroscience* 22, 8466–8475.
- Barger, S.W. e Mattson, M.P. (1996). Induction of neuroprotective κ B-dependent transcription by secreted forms of the Alzheimer's β -amyloid precursor. *Brain Research. Molecular Brain Research* 40, 116–126.
- Fernyhough, P., Smith, D.R., Schapansky, J., Ploeg, R.V.D., Gardiner, N.J., Tweed, C.W., Kontos, A., Freeman, L., Purves-Tyson, T.D. e Glazner, G.W. (2005). Activation of Nuclear Factor-B via Endogenous Tumor Necrosis Factor α regulates survival of axotomized adult sensory neurons. *The Journal of Neuroscience* 25, 1682–1690.
- Fridmacher, V., Kaltschmidt, B., Goudeau, B., Ndiaye, D., Rossi, F.M., Pfeiffer, J., Kaltschmidt, C., Israël, A. e Mémet, S. (2003). Forebrain-specific neuronal inhibition of nuclear factor-kappaB activity leads to loss of neuroprotection. *The Journal of Neuroscience*. 23, 9403–9408.
- Guerrini, L., Blasi, F. e Denis-Donini, S. (1995). Synaptic activation of NF-kappa B by glutamate in cerebellar granule neurons in vitro. *Proceeding of the National Academy of Science of United States of America* 92, 9077–9081.
- Grilli, M. e Memo, M. (1999). Nuclear Factor-kB/Rel Proteins: A point of convergence of signalling pathway relevant in neuronal function and dysfunction. *Biochemical Pharmacology* 57, 1–7.
- Kaltschmidt, B., Widera, D. e Kaltschmidt, C. (2005). Signaling via NF- κ B in the nervous system. *Biochemica et Biophysica Acta* 1745, 287–299.
- Malek, R., Borowicz, K.K., Jargiello, M. e Czuczwar, S.J. (2007). Role of nuclear factor kB in the central nervous system. *Pharmacological Reports* 59, 25-33.
- Mattson, M.P. e Camandola, S. (2001). NF- κ B in neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *The Journal of Clinical Investigation* 107, 247–254.
- Meberg, P.J., Kinney, W.R., Valcourt, E.G. e Routtenberg, A. (1996). Gene expression of the transcription factor NF-kappa B in hippocampus: regulation by synaptic activity. *Brain Research. Molecular Brain Research* 38,179-190.
- Meffert, M.K. e Baltimore, D. (2005). Physiological functions for brain NF- κ B. *TRENDS in Neurosciences* 28: 27–43.
- Meffert, M.K., Chang, J.M., Wiltgen, B.J., Fanselow, M.S. e Baltimore, D. (2003). NF- κ B functions in synaptic signaling and behavior. *Natural Neuroscience* 6, 1072-1078.
- Mercurio, F., Murray, B.W., Shevchenko, A., Bennett, B.L., Young, D.B., Li, J.W., Pascual, G., Motiwala, A., Zhu, H., Mann, M. e Manning, A.M. (1999). IkkappaB kinase (IKK)-associated protein 1, a common component of the heterogeneous IKK complex. *Molecular Cell Biology* 19, 1526–1538.
- Nabel, G. e Baltimore, D. (1987). An inducible transcription factor activates expression of human immunodeficiency virus in T cells. *Nature* 326, 711–713.
- O'Neill, L.A. e Kaltschmidt, C. (1997). NF-kappa B: a crucial transcription factor for glial and neuronal cell function. *Trends of Neuroscience* 20, 252–258.
- Pizzi, M. e Spano, P. (2006). Distinct roles of diverse nuclear factor-kB complexes in neuropathological mechanisms. *European Journal of Pharmacology* 545, 22–28.
- Ramakrishnan, P., Wang, W. e Wallach, D. (2004). Receptor-specific signaling for both the alternative and the canonical NF- κ B activation pathway by NF- κ B-nducing kinase. *Immunity* 21, 477–489.
- Ridder, D.A. e Schwaninger, M. (2009). NF- κ B signaling in cerebral ischemia. *Neuroscience* 158, 995–1006
- Scheidereit, C. (2006). IkkappaB kinase complexes: gateways to NF-kappaB activation and transcription. *Oncogene* 25, 6685–66705.
- Schmidt-Ullrich, R., Mémet, S., Lilienbaum, A., Feuillard, J., Raphaël, M. e Israel, A. (1996). NF-kappaB activity in transgenic mice: developmental regulation and tissue specificity. *Development* 122, 2117-2128.
- Solt, L.A. e May, M.J. (2008). The I κ B kinase complex: master regulator of NF- κ B signaling. *Immunology Research* 42, 3–8.
- Terai, K., Matsuo, A. e McGeer, P.L. (1996). Enhancement of immunoreactivity for NF- κ B in the hippocampal formation and cerebral cortex of Alzheimer's disease. *Brain Research* 735, 159–168.
- Xiao, W. (2004). Advances in NF- κ B signaling transduction and transcription. *Cellular & Molecular Immunology* 1, 425–433.