

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia**

**REGULAÇÃO REDOX DO NUCLEAR FACTOR KAPPA B (NF-κB): UMA DÉCADA
DE DESCOBERTAS**

Marco Antonio da Silva Magalhães

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador(a): Profa Dra. Flávia Carla Meotti

**São Paulo
2025**

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que me apoiaram e de alguma forma se fizeram presente nessa caminhada até aqui.

Aos meus pais, minha base, sou grato por todo o incentivo e suporte: mesmo nos momentos mais difíceis, vocês sempre deram o melhor de si.

Aos meus amigos, minha segunda família, agradeço por toda companhia, momentos e risadas compartilhadas: sem vocês eu não seria o mesmo.

À minha orientadora agradeço por todo direcionamento, compreensão, inspiração e por me permitir enxergar na ciência uma forma de expressão, descoberta e crescimento.

RESUMO

Este Trabalho de Conclusão de Curso se dedica a explorar a modulação redox da via do fator de transcrição NF-κB, do inglês *Nuclear Factor kappa B*, em resposta a diferentes substâncias oxidantes, fundamentando-se em uma revisão de estudos publicados entre 2010 e 2024. O NF-κB é amplamente reconhecido por seu papel crucial na inflamação, na resposta imune e na regulação da sobrevivência celular, sendo ativado por uma variedade de estímulos e ajustado por mecanismos que respondem ao estado redox das células. A revisão indica que a modulação redox do NF-κB é influenciada por múltiplos fatores, variando de acordo com a substância, a concentração, o tempo de exposição, o tipo celular e a presença de coestímulos inflamatórios. Embora a maioria dos oxidantes analisados estão descritos como ativadores da via do NF-κB, há exceções e efeitos inibitórios que dependem do contexto.

Entre os oxidantes estudados, o ONOO^- e o $\text{O}_2\cdot^-$ são descritos por serem forte potencial para ativar essa via, promovendo a fosforilação sustentada de IKK e $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, a translocação nuclear de p65 e a transcrição de genes pró-inflamatórios. O H_2O_2 também demonstrou, em muitos modelos celulares, um perfil ativador da via do NF-κB, embora com uma cinética mais lenta e efeitos que variam conforme o tipo celular; em algumas situações, apresentou até um perfil inibitório. Os lipoperóxidos (LOOH) mostraram tanto efeitos ativadores quanto inibitórios, podendo induzir ferroptose e morte celular tumoral ou, em outros casos, reduzir a inflamação, dependendo do modelo experimental. O HOCl, por sua vez, teve um perfil predominantemente inibitório, capaz de bloquear a degradação de $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, prevenir a fosforilação de suas serinas e oxidar componentes essenciais do complexo IKK, embora alguns estudos tenham relatado sua ação ativadora em contextos inflamatórios e hipóxicos. A variedade de respostas observadas nos diferentes estudos destaca a complexidade da interação entre o estado redox celular e a sinalização inflamatória, sublinhando a importância de entender esses mecanismos para o desenvolvimento de intervenções terapêuticas.

Palavras-chave: NF-κB, Oxidação, Redox, Sinalização.

ABSTRACT

This Final Undergraduate Project is dedicated to exploring the redox modulation of the NF-κB transcription factor pathway in response to different oxidant substances, based on a review of studies published between 2010 and 2024. NF-κB is widely recognized for its crucial role in inflammation, immune response, and cell survival regulation, being activated by a variety of stimuli and adjusted by mechanisms that respond to the redox state of cells. The review indicates that redox modulation of NF-κB is influenced by multiple factors, varying according to the specific substance, its concentration, exposure time, cell type, and the presence of inflammatory co-stimuli. Although most of the oxidants analyzed activate the NF-κB pathway, exceptions and inhibitory effects have been observed depending on the context.

Among the oxidants studied, ONOO^- and $\text{O}_2\cdot^-$ showed a strong potential to activate this pathway, promoting sustained phosphorylation of IKK and $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, nuclear translocation of p65, and transcription of pro-inflammatory genes. H_2O_2 also demonstrated an activating profile in many cellular models, although with slower kinetics and effects that vary according to the cell type; in some cases, it even displayed inhibitory characteristics. Lipid hydroperoxides (LOOH) exhibited both activating and inhibitory effects, being able to induce ferroptosis and tumor cell death, or, in other contexts, to reduce inflammation, depending on the experimental model. HOCl, in turn, had a predominantly inhibitory profile, capable of blocking $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ degradation, preventing serine phosphorylation, and oxidizing essential components of the IKK complex, although some studies reported its activating effect under inflammatory or hypoxic conditions. The variety of responses observed across different studies highlights the complexity of the interaction between the cellular redox state and inflammatory signaling, underlining the importance of understanding these mechanisms for the development of therapeutic interventions.

Keywords: NF-κB, Oxidation, Redox, Signaling.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURAS

Figura 1: Via clássica e alternativa do NF-κB	10
Figura 2: Distribuição dos artigos por tipo de referência	42

TABELAS

Tabela 1: Matriz de classificação dos artigos selecionados	13
Tabela 2: Resultados e dados de artigos sobre oxidantes não especificados	18
Tabela 3: Resultados e dados de artigos sobre ONOO-.....	23
Tabela 4: Resultados e dados de artigos sobre $O_2\cdot^-$	29
Tabela 5: Resultados e dados de artigos sobre LOOH	32
Tabela 6: Resultados e dados de artigos sobre H_2O_2	37
Tabela 7: Resultados e dados de artigos sobre HOCl.....	40
Tabela 10: Distribuição absoluta e relativa para cada tipo de modulação e tipo de referência por oxidante	43

ABREVIATURAS

A549 – linhagem de carcinoma pulmonar humano

BAFFR – B Cell Activating Factor Receptor (Receptor do fator ativador de célula B)

BAY 11-7082, BAY 61-3606 – inibidores de NF-κB / JAK2

BCR – B Cell Receptor (Receptor de célula B)

BV2 – linhagem microglial murina

CCL20 – C-C motif chemokine ligand 20 (Quimiocina ligante 20)

CD40L – CD40 Ligand (ligante de CD40)

c-Rel – subunidade do NF-κB

DDC – Diethyldithiocarbamate (inibidor de SOD1)

EBV – Epstein-Barr Virus (Vírus Epstein-Barr)

ERK, JNK, p38 – subfamílias de MAPKs (quinases)

FeTPPS – Ferric 4,5-Tetrakis(4-sulfonatophenyl)porphyrinato (sequestrador de ONOO^-)

G6PD – Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (glicose-6-fosfato desidrogenase)

G6PD – Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (glicose-6-fosfato desidrogenase)

H_2O_2 – Hydrogen Peroxide (Peróxido de hidrogênio)

H9c2 – linhagem de cardiomiócitos embrionários de rato

HOCl – Hypochlorous Acid (Ácido hipocloroso)

HT-29 – linhagem de adenocarcinoma colorretal humano

HTLV – Human T-Cell Leukemia Virus (Vírus Linfotrópico de células T humano)

ICAM – *Intercellular Adhesion Molecule* (Molécula de Adesão Intercelular)

IKK – IκB Kinase (quinase IκB)

IKK α , IKK β , IKK γ (NEMO) – subunidades do complexo IKK

IL-12 – *Interleukin-12* (Interleucina 12)

IL-1R1 – Interleukin-1 Receptor 1 (Receptor de IL-1 1)

IL-1 β – *Interleukin-1 beta* (Interleucina 1 beta)

IL-6 – *Interleukin-6* (Interleucina 6)

IMD-0354, SB202190 – inibidores de IKK β / p38 MAPK

iNOS – *inducible Nitric Oxide Synthase* (Óxido Nítrico Sintase induzível)

I κ B α – Inhibitor of NF- κ B alpha (Inibidor de NF- κ B α)

I κ B β – Inhibitor of NF- κ B beta (Inibidor de NF- κ B β)

I κ B γ , I κ B ϵ , Bcl-3, p100, p105 – outras proteínas inibidoras do NF- κ B

L929 – linhagem de fibroblastos de camundongo

LOOH – Lipid Hydroperoxides (Lipoperóxidos)

LRS – Lipid Reactive Species (Espécies reativas de lipídeos)

LT β R – Lymphotoxin- β Receptor (Receptor de linfotoxina- β)

MAPK – Mitogen-Activated Protein Kinase (quinase ativada por mitógeno)

NAC – N-Acetylcysteine (N-acetilcisteína)

NAC – N-Acetylcysteine (N-acetilcisteína)

NF- κ B – *Nuclear Factor kappa B* (Fator Nuclear kappa B)

NF- κ B1 – (p50/p105) subunidade do NF- κ B

NF- κ B2 – (p52/p100) subunidade do NF- κ B

NIK – NF- κ B-Inducing Kinase (quinase indutora de NF- κ B)

O₂ \bullet^- – Superoxide Anion (superoxide anion) (ânion superóxido)

OCPs – células precursoras de osteoclastos

ONOO $^-$ – Peroxynitrite (Peroxinitrito)

p65/RelA – subunidade do NF- κ B

PASMC – células de músculo liso da artéria pulmonar humana

PC12 – linhagem de feocromocitoma de rato

RCS – Reactive Chlorine Species (Espécies reativas de cloro)

RelB – subunidade do NF-κB

RNS – Reactive Nitrogen Species (Espécies reativas de nitrogênio)

ROS – Reactive Oxygen Species (Espécies reativas de oxigênio)

RSL3 – RAS-selective lethal 3 (inibidor de GPX4)

RSS – Reactive Sulfur Species (Espécies reativas de enxofre)

SOD – Superoxide Dismutase (superóxido dismutase)

TCR – T Cell Receptor (Receptor de célula T)

THP-1 – linhagem de leucemia monocítica aguda humana

TLR(s) – Toll-Like Receptor(s) (Receptor(es) do tipo Toll)

TNFR1 – Tumor Necrosis Factor Receptor 1 (Receptor do TNF-α 1)

TNF-α – *Tumor Necrosis Factor alpha* (Fator de Necrose Tumoral alfa)

U-251 MG – linhagem de glioblastoma multiforme humano

U2OS – linhagem de osteossarcoma humano

U-87 MG – linhagem de glioblastoma humano

VCAM – *Vascular Cell Adhesion Molecule* (Molécula de Adesão Vascular)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVOS.....	12
3. METODOLOGIA.....	13
4. DESENVOLVIMENTO	15
4.1. Oxidantes não especificados	15
4.1.1. Inibição.....	15
4.1.2. Ativação	16
4.2. ONOO-.....	21
4.3. O ₂ •-.....	27
4.4. LOOH	30
4.5. H ₂ O ₂	35
4.6. HOCl e HOSCN	38
5. DISCUSSÃO.....	42
5.1. Visão geral das tendências da literatura	42
5.2. Visão geral sobre as modulações das substâncias oxidantes na via do NF-kB	43
6. CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

1. INTRODUÇÃO

O NF-κB (Fator Nuclear Kappa B) é um fator de transcrição que medeia variados efeitos na inflamação, sobrevivência celular e modulação da resposta imune pela indução da expressão de várias citocinas, entre elas TNF-α (Fator de Necrose Tumoral Alfa), IL-1β (Interleucina 1 Beta), IL-6 (Interleucina 6) e IL-12 (Interleucina 12) e outras proteínas imunorreguladoras, como iNOS (Óxido Nítrico Sintase induzível), ICAM (Molécula de Adesão Intercelular) e VCAM (Molécula de Adesão Vascular) (KABE; ANDO.; HIRAO, 2015; LAWRENCE, 2009; LIU; ZHANG; JOO et al., 2017). Este fator é constituído por homo ou heterodímeros de um grupo de cinco proteínas chamadas NF-κB1 (p50 e o seu precursor p105), NF-κB2 (p52 e o seu precursor p100), p65/RelA, c-Rel e RelB (DOLCET et al., 2005; GULDENPFENNIG; TEIXEIRO; DANIELS, 2023; SCHLEIN; THAMM, 2022).

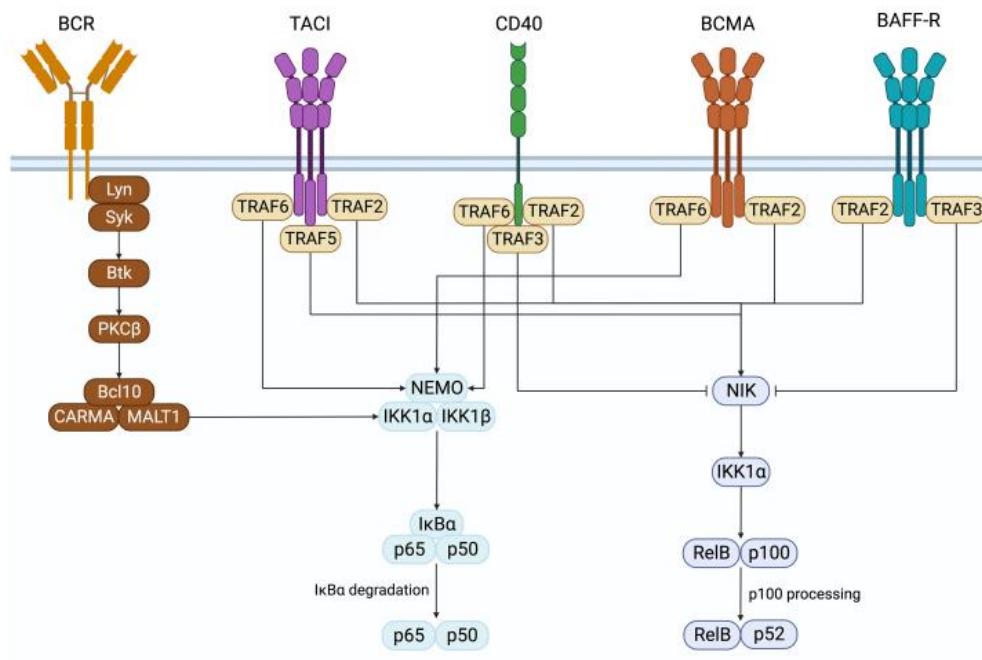
Sob condições de homeostase, o NF-κB permanece no citoplasma associado a proteínas da família de Inibidores de NF-κB, chamados IκB (IκB α , IκB β , IκB γ , IκB ε , Bcl-3, p100 and p105), podendo translocar-se ao núcleo em resposta a variados estímulos, ligar-se a regiões específicas do DNA e regular a transcrição de genes relacionados aos efeitos anteriormente citados (KABE; ANDO.; HIRAO, 2015; GULDENPFENNIG; TEIXEIRO; DANIELS, 2023)

O NF-κB pode ser ativada através das vias clássica ou alternativa. Na via clássica, receptores como TNFR1 (Receptor 1 de Fator de Necrose Tumoral), IL-1R1 (Receptor 1 de Interleucina-1), TLRs (Receptores do Tipo Toll), BCR (Receptor de Célula B) E TCR (Receptor de Célula T) iniciam a sinalização. O complexo IKK (IκB quinase), composto por IKK α , IKK β e NEMO (também conhecida como IKK γ), fosforila IκB α nos resíduos de serina 32 e 36 (Ser32 e Ser36), promovendo a ubiquitinação e subsequente degradação via proteassomo. Dessa forma, as subunidades p65 (ou RelA) e p50 translocam-se ao núcleo, ligam-se aos seus genes-alvo e induzem a expressão de proteínas inflamatórias (LINGAPPAN, 2018; NAKAJIMA; KITAMURA, 2022; GLOIRE; LEGRAND-POELS; PIETTE, 2006).

A via alternativa, também chamada de via independente de NEMO, exerce papéis importantes relacionados à homeostase e imunidade adaptativa, sobretudo em órgãos linfóides. Estímulos de receptores como LT β R (Receptor de Linfotoxina-beta)

e BAFFR (Receptor do Fator Ativador de Célula B de Maturação) ou exposição a CD40 ligante, EBV (Vírus Epstein-Barr) ou HTLV (Vírus Linfotrópico de Células T Humanas) ativam a NIK (quinase indutora de NF-κB) que promove o processamento do precursor p100 em p52 via IKK α e ubiquitina-proteassoma. Então, p52 e RelB, de forma semelhante a via clássica, migram ao núcleo e promovem a transcrição de genes-alvo (GLOIRE; LEGRAND-POELS; PIETTE, 2006).

Figura 1: Via clássica e alternativa do NF-κB



Fonte: GULDENPFENNIG; TEIXEIRO; DANIELS, 2023

O NF-κB é expresso em diferentes tipos celulares e é responsável por desempenhar papéis diversos. De forma a exemplificar, em linhagens endoteliais, o NF-κB é responsável pela expressão de moléculas de adesão como ICAM e VCAM, além de promover a angiogênese. Em linhagens neurais, o NF-κB destaca-se por seu papel na neuroplasticidade e controle da neurodegeneração. Já em linhagens monocíticas e linfocíticas, o NF-κB serve como mediador da resposta inflamatória, influenciando na secreção de citocinas (NAKAJIMA; KITAMURA, 2022).

A modulação da atividade do NF-κB pode ocorrer por mecanismos redox, uma vez que tanto ele quanto suas proteínas regulatórias contêm resíduos de cisteína em suas estruturas. Esses resíduos são passíveis à oxidação podendo estar na forma reduzida (tiol, -SH) ou em formas oxidadas, como dissulfetos (-S-S-) e formas ainda mais oxidadas, como sulfinatos (-SO₂H) e sulfonatos (-SO₃H), o que impacta na

funcionalidade das proteínas. Dentre os componentes da via do NF-κB, destaca-se a subunidade p50, que contém um resíduo Cys62 necessário para se ligar ao DNA. Essa ligação pode ser inibida tanto por oxidação direta quanto por modificações, como a nitrosilação. Todavia, essa inibição pode ser revertida por proteínas redutoras, como a tioredoxina (TRX), que reestabelece a capacidade de ligação da p50 ao DNA (MANNA; SAH; AGGARWAL, 2000; MEYER; SCHRECK; BAEUERLE, 1993; KABE; ANDO.; HIRAO, 2015). Além disso, a proteína IKK, quando está no seu complexo, também é sensível ao estado redox: a presença de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) pode oxidar seus resíduos de cisteína e diminuir sua atividade. (PANTANO et al., 2006; ROSSI et al., 2000). Outro exemplo é a proteína quinase Akt, que regula a via e possui um domínio sensível ao redox: quando oxidado, uma ponte dissulfeto entre Cys297 e Cys311 se forma, inativando a enzima (KAGEYAMA et al., 2002; PANTANO et al., 2006). A presença de espécies oxidantes no meio intracelular ou provenientes de fontes externas é o que permite esse tipo de regulação redox, já que essas substâncias agem mudando a estrutura e o funcionamento de proteínas que são sensíveis à oxidação, como as que participam da via do NF-κB.

Substâncias oxidantes, também conhecidas como espécies reativas, são átomos, íons ou moléculas altamente reativas que possuem elevada afinidade por elétrons e que, por meio disso, são capazes de aumentar o estado de oxidação de outras substâncias. Elas podem ser classificadas em diferentes tipos: Espécies Reativas de Oxigênio (ROS), Espécies Reativas de Nitrogênio (RNS), Espécies Reativas de Lipídeos (LRS), Espécies Reativas de Enxofre (RSS), Espécies Reativas de Cloro (RCS) e oxidantes exógenos (radiação UV, produtos de combustão, entre outros) (RAI; KAUSHIK, 2023; DI MEO; REED; VENDITTI et al., 2016; NIKI, 2016; EZRATY; GENNARIS; BARRAS et al., 2017; MENG; SUN; SU et al., 2021).

Desde os estudos de Moses Gomberg e a introdução do termo “radicais livres” no início do século XX, a percepção sobre as espécies reativas evoluiu de maneira significativa. Inicialmente encaradas como substâncias meramente indesejadas e danosas aos seres vivos dado seu papel na oxidação de componentes celulares, estresse oxidativo e morte celular, essas moléculas agora são reconhecidas, também, como peças relevantes para a sobrevivência dos organismos (LAFONT, 2024). A depender do contexto, espécies oxidantes podem desempenhar papéis em funções metabólicas e energéticas, como na geração de ATP a partir da respiração

mitocondrial, e na defesa imunológica, como na destruição de patógenos por meio do *burst* oxidativo e modulação da resposta imune por meio da liberação de NO[•] (SIES; BELOUSOV.; CHANDEL *et al.*, 2022). Ainda, são vitais para processos de cicatrização e regeneração tecidual, resposta ao estresse, como na apoptose e sinalizadores ou moduladores de sinalização celular, influenciando vias redox sensíveis como a do NF-κB (LINGAPPAN, 2018).

Tendo em mente que a via de sinalização do NF-κB é redox-sensível, as espécies oxidantes podem modular, isto é, ativar ou inibir a sua atividade por meio da modificação de proteínas associadas a essa via, como a inibição das proteínas IκB e a ativação de complexos de sinalização que promovem a liberação do NF-κB para o núcleo (LINGAPPAN, 2018; SMALE, 2012). Os efeitos da modulação variam de acordo com o tipo celular, o tipo da substância oxidante, o tempo de exposição ao oxidante, a concentração do oxidante, entre outros fatores (NAKAJIMA; KITAMURA, 2022). Ainda que boa parte da literatura com registro de dados experimentais, juntamente com as principais revisões no assunto sugerem que os oxidantes tendem a ativar a via do NF-κB, os estudos publicados nos últimos 14 anos (2010-2024) podem desafiar ou aprimorar essa visão. A contínua investigação sobre como as espécies oxidantes modulam a via do NF-κB é crucial para entender os mecanismos subjacentes a processos inflamatórios e doenças relacionadas ao estresse oxidativo, e pode levar a novas perspectivas e estratégias terapêuticas.

2. OBJETIVOS

Tendo como base o exposto, o presente projeto visa a revisão de trabalhos publicados no período de 2010 a 2024 sobre os efeitos de diversas substâncias oxidantes na modulação (ativação/inibição) da via do NF-κB, destacando as metodologias aplicadas em cada estudo. A escolha deste período visa conferir atualidade à pesquisa, além disso, este recorte temporal permite a realização de comparações com outras revisões e estudos de anos precedentes, de forma a identificar possíveis avanços ou novas perspectivas sobre o mesmo tema.

3. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos dos últimos 14 anos (2010-2024) nas bases de dados do PubMed (NIH) empregando filtros e palavras-chave que se relacionassem com o tema proposto, sempre no modelo “(*NF-κB*) AND (*activation of NF-κB by substância de interesse*) OR (*inhibition of NF-κB by substância de interesse*)”, como:

- “(*NF-κB*) AND (*activation of NF-κB by lipid hydroperoxyde*) OR (*inhibition of NF-κB by lipid hydroperoxyde*)”;
- “(*NF-κB*) AND (*inhibition of NF-κB by HOCl*) OR (*activation of NF-κB by HOCl*)”;
- “(*NF-κB*) AND (*modulation of NF-κB by peroxynitrite*) OR (*activation of NF-κB by peroxynitrite*) OR (*inhibition of NF-κB by peroxynitrite*)”;
- Entre outros;

Os artigos que foram previamente selecionados a partir da leitura de seu título e resumo foram lidos na íntegra e classificados de acordo com sua relação com o tema para futuras análises, conforme mostrado na matriz abaixo:

Tabela 1: Matriz de classificação dos artigos selecionados

		O artigo tem como foco a investigação/elucidação do efeito de uma substância oxidante na via do NF-κB?	
		SIM(poder de evidência maior)	NÃO (poder de evidência menor)
Qual tipo de modulação que a substância oxidante tem sobre a via do NF-κB e/ou vias que se relacionam com a via do NF-κB?	ATIVAÇÃO	Referência direta de ativação	Referência indireta de ativação
	INIBIÇÃO	Referência direta de inibição	Referência indireta de inibição

Fonte: Autoria própria, 2024

É válido ressaltar que um artigo pode ser utilizado para a coleta de dados sobre mais de uma substância oxidante. No entanto, sua classificação quanto ao tipo de referência pode variar conforme o contexto em que foi empregado.

Os dados de cada artigo foram organizados de maneira visual em tabelas dinâmicas, de maneira que fosse possível a consulta e agrupamento de resultados e

metodologias de diferentes estudos. A partir disso, tornou-se possível a constatação de que certas conclusões eram presentes em mais de uma pesquisa.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1. Oxidantes não especificados

São aqui chamados de oxidantes não especificados aqueles cuja definição nos estudos levantados não é clara, de forma que não é possível identificar qual é a substância em questão. Dentro dessa categoria enquadra-se, sobretudo, a nomenclatura “ROS”.

Não foram encontrados artigos que fazem a ligação direta entre os oxidantes não especificados e a modulação de NF- κ B, de forma que foram incluídos no trabalho apenas referências indiretas. Os principais resultados relevantes para o desenvolvimento do trabalho são descritos nos tópicos a seguir.

4.1.1. Inibição

O estudo de Sun et al. (2020) investigou os efeitos da superexpressão da subunidade G α q da proteína G (Gnaq) na modulação do estresse oxidativo induzido por H₂O₂ em células neuronais PC12. Utilizando recombinação genética e transdução lentiviral, foi criada uma linhagem celular com superexpressão de Gnaq. Os autores observaram que, embora o Gnaq não atue diretamente como agente antioxidante, sua superexpressão resultou em uma modulação significativa da disponibilidade intracelular de espécies reativas de oxigênio (ROS), funcionando como um regulador upstream da resposta ao estresse oxidativo. Células Gnaq-PC12 apresentaram níveis reduzidos de ROS em comparação com células controle (Vector-PC12), o que foi acompanhado por um aumento na translocação nuclear do fator Nrf2 e, paralelamente, uma inibição da translocação nuclear do NF- κ B. Essa inibição da via NF- κ B, embora não diretamente mediada pelo Gnaq, refletiu a menor pressão oxidativa intracelular, indicando que a sinalização inflamatória foi modulada secundariamente à melhoria no equilíbrio redox. A superexpressão de Gnaq também promoveu a expressão de enzimas antioxidantes (HO-1, NQO1, GST) e reduziu a apoptose celular, evidenciada por menores níveis de Bax e maiores níveis de Bcl-2. Esses achados indicam que o Gnaq atua como modulador do microambiente oxidativo intracelular, influenciando indiretamente vias cruciais como NF- κ B e Nrf2, e sugerem que a manipulação da expressão de Gnaq pode representar uma estratégia promissora para a neuroproteção em condições de estresse oxidativo.

Já o estudo de Yi et al (2023), investigou o papel da proteína TMBIM6 na diferenciação de osteoclastos e na regulação da via do NF-κB, com foco na modulação do estresse oxidativo. Através da utilização de camundongos knockout para Tmbim6, foi identificado um fenótipo osteoporótico, sugerindo que o TMBIM6 desempenha um papel crucial na regulação da formação de osteoclastos. A depleção do TMBIM6 resultou em uma maior formação de células multinucleadas positivas para tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), características dos osteoclastos. Análises transcriptômicas e de imunoblotting revelaram que o TMBIM6 exerce seu efeito inibitório na osteoclastogênese ao captar ROS, prevenindo a translocação nuclear do fator de transcrição p65 da via NF-κB. A depleção do TMBIM6 facilitou a localização do p65 nos promotores dos genes relacionados à osteoclastogênese. O tratamento com N-acetil cisteína, um antioxidante, inibiu a osteoclastogênese induzida pela depleção do TMBIM6, confirmando a função de TMBIM6 na regulação do estresse oxidativo. Adicionalmente, o estudo demonstrou que o TMBIM6 regula o estresse oxidativo através da via de sinalização NRF2. Esses resultados destacam o TMBIM6 como um regulador crítico da osteoclastogênese, sugerindo seu potencial como alvo terapêutico para o tratamento de doenças ósseas como a osteoporose.

Os resultados que sustentam as conclusões supracitadas e os dados de demais pesquisas menos relevantes ao tema são descritos na tabela 2.

4.1.2. Ativação

O estudo de Aminjan et al (2019), investigou o papel da fosfina na indução de estresse oxidativo e ativação da via do NF-κB em um modelo de intoxicação hepática em ratos. A fosfina, gerada pela intoxicação com fosfeto de alumínio (AIP), aumentou os níveis de ROS, reduzindo a atividade de enzimas antioxidantes e promovendo a inflamação através da ativação da via NF-κB. Isso resultou em alterações nos marcadores de estresse oxidativo, como aumento de MPO, diminuição das atividades de SOD, catalase, e G6PD, além de aumento da expressão de citocinas inflamatórias (TNF-α, IL-1β, IL-6). A fosfina também induziu danos hepáticos, incluindo necrose e apoptose. O tratamento com resveratrol, de forma dependente de dose, foi eficaz em reverter esses danos, ao inibir a ativação de NF-κB e normalizar os níveis de ROS e os marcadores de estresse oxidativo. Esses resultados indicam que o resveratrol pode ter um efeito protetor contra a lesão hepática induzida pela fosfina, sendo um potencial

candidato terapêutico para o tratamento de intoxicações por fosfina, modulando a via de sinalização ROS/NF-κB.

Os resultados que sustentam as conclusões supracitadas e os dados de demais pesquisas menos relevantes ao tema são descritos na tabela 2.

Tabela 2: Resultados e dados de artigos sobre oxidantes não especificados

Tipo de referência	Referência	Resultado	Dados	Metodologia de tratamento com oxidante
Indireta de inibição	SUN, X. et al. (2020)	A superepressão de Gnaq diminuiu significativamente o nível de ROS em células PC12 (feocromocitoma) tratadas com H ₂ O ₂	-	Tratamento de células da linhagem PC12 com 150 µL H ₂ O ₂
Indireta de inibição	YI, S.-J. et al. (2023)	TMBIM6 inibe a osteoclastogênese induzida por RANKL em OCPs (precursores de osteoclastos)	Células KO em TMBIM6 aumentam a formação de osteoclastos. O knockdown também causa o mesmo efeito, mas não afeta a proliferação de OCPs, que são precursores dos osteoclastos e dependem de NF-κB. TMBIM6 não afeta a proliferação de OCPs	Não aplicável
			O knockdown de Tmbim6 aumentou significativamente a translocação nuclear de RELA–NF-κB1 induzida por RANKL, enquanto não alterou os níveis de expressão de RELA	Não aplicável
		TMBIM6 suprime a osteoclastogênese mediada por NF-κB	A degradação de IκB e a fosforilação de p65 aumentaram em células OCP com depleção de TMBIM6. Em contraste, TMBIM6 teve menor efeito na fosforilação induzida por RANKL de ERK, p38 e JNK	
			O tratamento das células OCP com JSH-23, um inibidor de translocação de p65 ao núcleo, demonstra que o fator determinante para a formação de osteoclastos é a ativação de NF-κB. Nos grupos tratados com Tmbim6 sh e JSH-23, assim como nos grupos tratados apenas com JSH-23, não houve diferença significativa, indicando que ambos os tratamentos resultaram no mesmo efeito, ou seja, a inibição da translocação de p65 ao núcleo	Não aplicável
		A regulação redox do antioxidante inibe a ativação de NF-κB induzida pela depleção de TMBIM6	O NAC diminui a formação de osteoclastos e reduz a formação de ROS induzida pela depleção de TMBIM6	
			A translocação de p65 induzida pela depleção de TMBIM6 é diminuída com o tratamento com NAC	
Indireta de inibição	LI, C. et al. (2019)	TREM2 previne a ativação de NF-κB e PI3K induzida por LPS em células BV (microglia)	O tratamento com LPS não afetou os níveis relativos de expressão de PI3K e NF-κB p65, mas aumentou significativamente os níveis relativos de	Não aplicável

		<p>de camundongos). Coletivamente, esses dados revelaram que o TREM2 inibiu a ativação PI3K-dependente de AKT e NF-κB estimulada por LPS em células BV2 (linhagem microglial)</p>	<p>AKT fosforilado e NF-κB p65, indicando que o LPS estimulou tanto a ativação do PI3K quanto do NF-κB em células BV2</p> <p>A indução da superexpressão do TREM2 não afetou os níveis relativos de expressão de AKT e NF-κB p65, mas reduziu significativamente os níveis relativos de AKT e NF-κB p65 fosforilados em células BV2</p> <p>O pré-tratamento com o inibidor de PI3K não apenas reduziu significativamente os níveis relativos de AKT fosforilado, mas também os níveis relativos de NF-κB p65 fosforilado em células BV2 e BV2/TREM2. Em contraste, o knockdown de TREM2 não afetou os níveis relativos de expressão de AKT e NF-κB p65, mas aumentou significativamente a fosforilação de AKT e NF-κB p65 estimulada por LPS em células BV2</p> <p>O pré-tratamento com o inibidor de PI3K reduziu significativamente a ativação de AKT em ambas as células BV2 e BV2/TREM2-siRNA</p>	
Indireta de inibição	JONES, J. T. et al. (2016)	A inibição da via do NF-κB é mediada pelo GSTP e PSSG	<p>A superexpressão de Glrx1 diminui a PSSG de IKKβ e aumenta a ativação de NF-κB</p> <p>A PSSG, ao adicionar grupos GSH na via do NF-κB, leva à inativação dessa via. No entanto, em casos de superexpressão de Glrx1, isso pode ser revertido, permitindo a ativação da via, mesmo após a PSSG de IKKβ induzida por LPS</p>	Não aplicável
Indireta de ativação	BANG, E.; KIM, D. H.; CHUNG, H. Y. (2021)	<p>O fotoenvelhecimento da pele induzido por UVB está associado ao aumento do estresse oxidativo e das respostas inflamatórias em camundongos sem pelo</p> <p>O fotoenvelhecimento induzido por UVB está associado ao aumento da modulação das vias PAR2/Akt</p>	<p>Nos grupos tratados com UVB, foi observado aumento da espessura da epiderme, indicativo de proliferação celular associada à ativação do NF-κB. Além disso, foi detectada inflamação, com aumento de IL-6, IL-1β e seus respectivos mRNAs, também relacionados à ativação do NF-κB. Os grupos tratados com UVB apresentaram diminuição nos níveis de fatores antioxidantes, como MnSOD, sem diferença significativa nos níveis de catalase, e aumento dos ROS totais</p> <p>O tratamento com UVB aumenta os níveis de PAR2 (no lisado e na epiderme), Gαq, além do grau de associação entre PAR2-Gαq. Além disso, o tratamento com UVB aumenta os níveis de PIP3K e Akt, bem como os níveis de p-p65 e os níveis de</p>	<p>Exposição de camundongos HRM-2 (sem pelo) à radiação UVB, 150 mJ/cm², por 28 dias</p> <p>Exposição de camundongos HRM-2 (sem pelo) à radiação UVB, 150 mJ/cm², por 28 dias</p>

		e NF-κB/FoxO6 em camundongos sem pelo	mRNA de p65. Também foi observado que o tratamento com UVB reduz os níveis de mRNA da isoforma 6 de FoxO (FoxO6), e FoxO6 é diminuída no núcleo com o tratamento com UVB	
Direta de ativação	WENG, Y. et al. (2021)	A cascata de amplificação intracelular de ROS mediada por Trem2/DAP12/Syk ativa a sinalização de NF-κB induzida por RANKL na osteoclastogênese. Todos esses achados sugerem que Trem2 afeta a sinalização de NF-κB e a atividade de transcrição de NFATc1 de maneira dependente de Syk	O nível de proteína Trem2 não afetou a ligação induzida por RANKL de TRAF6 ao RANK, mas afetou diretamente a formação do complexo TREM2/DAP12 e o recrutamento e fosforilação de Syk. Em conjunto, a produção de ROS induzida pelo eixo RANKL-RANK/TRA6 não foi afetada	
			O nível de proteína Trem2 correlacionou-se positivamente com os níveis de p65 fosforilado e IκBα induzidos por RANKL, e afetou diretamente a translocação nuclear de p65, resultando em maior localização de p65 total no núcleo	
			Com a aplicação de BAY61-3606, inibidor seletivo de JAK2, a produção de ROS induzida por RANKL foi mantida em um nível baixo de forma independente de Trem2	
			O bloqueio da translocação de p65 diminuiu significativamente a atividade do NF-κB e prejudicou a maturação dos osteoclastos, sugerindo que a cascata de amplificação intracelular de ROS mediada por Trem2/DAP12 e dependente de Syk é necessária para a osteoclastogênese	
Direta de ativação	AMINJAN, H. H. et al. (2019)	Níveis de IκB fosforilado e NF-κB fosforilado no fígado	Vários marcadores da ativação de NF-κB, como IL-6, IL-1β, TNF-α e ICAM-1, são positivamente expressos quando as células são expostas ao AIP (fosfato de alumínio) e o efeito de diminuição da expressão desses marcadores diminui de forma dose-dependente com o tratamento com resveratrol	
			Os níveis de p-IκB e p-NF-κB em ratos tratados com diferentes doses de resveratrol apresentaram uma redução drástica em comparação com o grupo AIP. No entanto, a redução dos níveis de p-IκB não foi significativamente diferente em relação ao controle	

Fonte: Autoria própria, 2025

4.2. ONOO⁻

O peroxinitrito (ONOO⁻), substância que se forma quando o óxido nítrico (NO) reage com o ânion superóxido (O₂^{•-}), tem sido bastante relacionado à ativação da via do NF-κB. Os estudos revisados mostram que o ONOO⁻ tem um papel predominantemente ativador nessa via, favorecendo processos como a fosforilação de IKK, a degradação ou modificação de IκB α , a translocação da subunidade p65 para o núcleo e a transcrição de genes pró-inflamatórios (NAKAJIMA; KITAMURA, 2013; GLOIRE; LEGRAND-POELS; PIETTE, 2006).

Em células da linhagem A549 (epiteliais do pulmão), o ONOO⁻ conseguiu induzir a translocação de p65 para o núcleo e sua ligação ao DNA, embora isso tenha acontecido de forma mais lenta e com menos intensidade do que o que se observa com o TNF- α . Também foi notada a degradação de IκB α , sem a sua ressíntese até 90 minutos após o estímulo, além de uma atividade sustentada de IKK, apesar de menos intensa. Esses resultados indicam que o ONOO⁻ ativa a via do NF-κB de forma prolongada, mesmo que com menor intensidade (Loukili, N. et al., 2010).

De forma semelhante, Gochman et al. (2011) mostraram que, em células HT-29 (adenocarcinoma de cólon humano), o ONOO⁻ induz a fosforilação das serinas 32/36 de IκB α , algo comum na ativação clássica da via do NF-κB, além de promover a nitração de resíduos de tirosina. Essa ativação foi em parte atribuída à via da MAPK-p38, uma vez que o uso do inibidor específico SB202190 reduziu de forma significativa a translocação nuclear de NF-κB e a fosforilação dos seus componentes. A nitração de IκB α , por sua vez, parece interferir na sua degradação e ressíntese, o que pode alterar a dinâmica de ativação da via.

Além disso, estudos indicam que o ONOO⁻ amplifica a ativação da via do NF-κB quando é administrado após o TNF- α . Ainda em células A549, a exposição sequencial levou a um aumento na translocação de p65 para o núcleo, maior ligação ao DNA, bem como níveis mais altos e prolongados de p-IKK α/β , além de uma atividade de IKK mais duradoura. Essa tendência sugere que o ONOO⁻ intensifica a sinalização inflamatória em células que já foram ativadas por citocinas (Loukili, N. et al., 2010).

Yee et al. (2021), ao estudarem células U2OS (osteossarcoma humano), mostraram que os efeitos ativadores do superóxido (O₂^{•-}) sobre o NF-κB dependem

da formação de ONOO^- . O tratamento com FeTPPS, um sequestrador de peroxinitrito, reduziu a fosforilação de IKK e restaurou os níveis de $\text{IkB}\alpha$. Os autores também destacaram que o ONOO^- causa a inativação redox da fosfatase PP2A, especificamente da subunidade $\text{B56}\gamma 3$, impedindo a desfosforilação de IKK e favorecendo uma ativação prolongada da via. Essa ativação crônica foi associada ao aumento da migração e invasão celular, características importantes para a progressão tumoral.

Dessa maneira, os dados apresentados indicam que o ONOO^- age como um potente ativador da via do NF- κ B, influenciando tanto sua ativação inicial quanto a manutenção da sinalização inflamatória com o passar do tempo. Seus efeitos são mediados não apenas por mecanismos clássicos de fosforilação e degradação proteica, mas também por modificações oxidativas e pela interação com outras vias sinalizadoras. O perfil de ativação sustentada torna o ONOO^- particularmente relevante em contextos de inflamação crônica e em doenças associadas ao estresse oxidativo, como o câncer.

Os resultados que sustentam as conclusões supracitadas e os dados de demais pesquisas menos relevantes ao tema são descritos na tabela 3.

Tabela 3: Resultados e dados de artigos sobre ONOO-

Tipo de referência	Referência	Resultado	Dados	Metodologia de tratamento com oxidante
Direta de ativação	YEE, Y. H. et al. (2021)	A fosforilação mediada por $O_2^{•-}$ de IKK e I κ B α é dependente de ONOO $^{•-}$	FeTPPS, um mimetizador da SOD, bloqueou o efeito do $O_2^{•-}$ induzido por DDC nos níveis de p-IKK α/β e Ser32/36 de I κ B α e restaura níveis de I κ B α	Pré-tratamento de 2 horas com 50 μ M FeTPPS (Fe) e subsequente tratamento de 4 horas com 100 μ M DDC em células U2OS (osteossarcoma humano)
			p-IKK e p-I κ B α aumentam e I κ B α diminui com o tratamento de ONOO $^{•-}$	Tratamento de células da linhagem U2OS com 10–50 μ M ONOO $^{•-}$, por 2 horas
			Semelhantemente ao tratamento com $O_2^{•-}$, as concentrações de p-IKK e p-I κ B α , bem como I κ B α , foram as mesmas que com ONOO $^{•-}$	Tratamento de 6 horas com concentrações crescentes (1–2,5 mM) de SNP, um doador de NO, em células U2OS
		A fosforilação sustentada de IKK é resultante da inativação redox da PP2A contendo B56 γ 3	Com a inativação de PP2A, foi visto um aumento de p-IKK e p-I κ B α e diminuição de I κ B α	Tratamento de 6 horas com concentrações crescentes (10–40 nM) de ácido okadaico, um inibidor de PP2A, em células U2OS
			Subunidade gama é a mais responsável por inibir fosforilação de IKK (B56 γ 3)	48 horas após a transfecção com siRNA controle ou siB56 α , siB56 β , siB56 δ , siB56 γ e siB56 ϵ (100 nM) em células U2OS
			Overexpression de B56 γ 3 reverte o aumento de p-IKK α/β induzido por DDC	48 horas após a transfecção com siRNA controle ou siB56 α , siB56 β , siB56 δ , siB56 γ e siB56 ϵ (100 nM) em células U2OS
			Aumento de $O_2^{•-}$ nem ONOO $^{•-}$ afeta as interações B56 γ 3-IKK β e B56 γ 3-p-I κ B α	<ul style="list-style-type: none"> - Tratamento de 4 horas com 100 μM DDC em células U2OS - Tratamento de 2 horas com 50 μM ONOO$^{•-}$ em células U2OS - Tratamento de 4 horas com 100 μM DDC em células U2OS transfectadas transientemente com HA-B56γ3 (8 μg)
			Em células tratadas com SNP (doador de NO), ONOO $^{•-}$ e DDC (inibidor de SOD1), há menos focos de B56 γ 3-IKK β . Células tratadas com FeTPPS têm mais focos	Tratamento de 4 horas com 100 ou 400 μ M DDC, tratamento de 6 horas com 50 μ M FeTPPS, tratamento de 2 horas com 50 μ M ONOO $^{•-}$ ou tratamento de 6 horas com 1 mM SNP, respectivamente, em células U2OS
Direta de ativação	LOUKILI, N. et al. (2010)		A translocação inicial de p65 ao núcleo ocorreu em 10 minutos após a estimulação com TNF- α , seguida por um aumento rápido de sua ligação	

		<p>ONOO⁻ e TNF-α ativam NF-κB em diferentes tempos</p>	<p>ao DNA, enquanto o ONOO⁻ também ativou NF-κB, mas com intensidade e tempos distintos, resultando em uma ligação mais fraca</p> <p>A degradação inicial de IκBα ocorreu em 10 e 20 minutos após a estimulação com TNF-α, seguida pela restauração dos níveis entre 30 e 90 minutos, enquanto com ONOO⁻, houve uma degradação retardada, sem ressíntese até 90 minutos</p> <p>TNF-α promove uma ativação rápida e robusta de IKK, enquanto ONOO⁻ induz um efeito mais fraco e sustentado, com duração de até 60 minutos</p>	<p>As células A549 (carcinoma pulmonar) foram estimuladas com 10 ng/ml de TNF ou 500 μM de ONOO⁻</p>
		<p>A exposição ao ONOO⁻ (stress oxidativo) após TNF-α amplifica a ativação de NF-κB dependente de TNF-α</p>	<p>A ligação de NF-κB ao DNA é maior nos grupos tratados com todas as concentrações de ONOO⁻ após TNF-α em comparação ao controle. Em relação ao grupo tratado com 500 μM de ONOO⁻, apenas os grupos tratados com 250 e 500 μM de ONOO⁻ após TNF-α apresentam maior ligação de NF-κB ao DNA, efeito semelhante sendo observado com H₂O₂</p> <p>ONOO⁻ após TNF-α apresenta maior translocação de p65 ao núcleo em comparação ao PBS após TNF-α e ao ONOO⁻ sozinho</p> <p>A maior atividade de luciferase foi observada nos grupos tratados com ONOO⁻ após TNF-α, em comparação ao PBS pós-TNF-α e ao ONOO⁻ isolado</p> <p>O NAC diminui a ativação de NF-κB mediada por TNF-α, o que destaca o efeito dos oxidantes exógenos nessa via</p>	<p>As células A549 foram não estimuladas (controle) ou estimuladas com ONOO⁻ decomposto por 1h, com 500 μM de ONOO⁻ por 1h, com 10 ng/ml de TNF por 30 minutos seguido de 0-500 μM de ONOO⁻ por 1h (ONOO⁻ pós-TNF), ou com 10 ng/ml de TNF por 30 minutos seguido de tampão PBS por 1h (PBS pós-TNF)</p>
		<p>A exposição ao ONOO⁻ (stress oxidativo) após TNF-α previne a desfosforilação de IKK, levando à ativação prolongada de IKK e à degradação sustentada de IκBα</p>	<p>O pós-tratamento com ONOO⁻ resulta em níveis elevados e prolongados de p-IKKα/β, além de uma maior e prolongada atividade de IKK</p> <p>Há evidência de que a discrepância entre o pós-tratamento com ONOO⁻ e PBS se inicia aos 5 minutos</p>	<p>As células A549 foram estimuladas com 10 ng/ml de TNF por 10 minutos, seguidas de 500 μM de peroxinitrito (ONOO⁻ pós-TNF) ou tampão PBS-glicose (PBS pós-TNF) no período de 5 a 60 minutos</p>
		<p>A pré-exposição a condições de stress</p>	<p>Quanto maior a concentração do pré-tratamento com ONOO⁻, menor é o efeito do TNF-α em</p>	

		oxidativo (ONOO ⁻) previne a ativação de NF-κB mediada por TNF-α.	<p>ativar o NF-κB, evidenciado pela redução nas concentrações de IκBα e p65 no núcleo</p> <p>Quanto maior a concentração do pré-tratamento com ONOO⁻, menor é o efeito do TNF-α em promover a ligação de NF-κB ao DNA</p> <p>O pré-tratamento com ONOO⁻ antes de TNF-α tem efeitos similares ao controle no ensaio de luciferase, enquanto o pré-tratamento com PBS antes de TNF-α não apresenta o mesmo efeito</p>	As células A549 (carcinoma pulmonar) foram estimuladas com 10 ng/ml de TNF ou 500 μM de ONOO ⁻
Direta de ativação	GOCHMAN, E.; MAHAJNA, J.; REZNICK, A. Z. (2011)	ONOO ⁻ induz a fosforilação de IκBα em células de câncer de cólon HT-29	A fosforilação de IκBα induzida por ONOO ⁻ em células de câncer de cólon HT-29 é bem mais fraca do que em outras células, mas ainda assim ocorre	As células HT-29 (adenocarcinoma de cólon) foram estimuladas com 0, 5, 10 25 ou 100 μM de ONOO ⁻ por 20 minutos
		TNF-α e ONOO ⁻ induzem tanto a fosforilação quanto a nitratação de IκBα	<p>TNF-α induz a ativação clássica de NF-κB (fosforilação nas serinas 32/36 de IκBα), o que também é observado no tratamento com ONOO⁻, embora em menor intensidade. Ao mesmo tempo, a nitratação de Tyr é maior nos grupos tratados com ONOO⁻, sendo que as células HT-29 já apresentam nitrotirosinas em IκBα em níveis basais</p> <p>TNF-α induz degradação de IκBα em 10-20 minutos, seguida pela re-síntese em 30 minutos, enquanto o ONOO⁻ não causa mudanças nos níveis de IκBα até 60 minutos, o que pode ser atribuído à nitratação de IκBα, impedindo sua degradação e re-síntese</p>	As células HT-29 foram estimuladas com 10 ng/ml de TNF-α e 25 ou 100 μM de ONOO ⁻ por 20 minutos
		ONOO ⁻ induziu fosforilação de IKKα e IKKβ de forma dependente da MAPK-p38	A pré-exposição a IMD-0354, um inibidor específico de IKKβ, e SB202190, um inibidor específico da quinase p38 MAPK, reduziu dramaticamente a fosforilação de IKKβ, enquanto a exposição a SP600125 não alterou os níveis de p-IKKβ em comparação com o ONOO ⁻ isolado, sugerindo que a ativação de NF-κB por ONOO ⁻ pode ocorrer via p38. Efeitos similares foram observados com p-IκBα	As células HT-29 foram estimuladas com ONOO ⁻ (25 μM) por 15 e 60 minutos na presença e ausência de IMD-0354 (inibidor específico de IKK), SP600125 (inibidor de JNK) e SB202190 (inibidor específico de p38), que foram adicionados às amostras apropriadas por 30 minutos antes do tratamento com peroxinitrito

		<p>A translocação nuclear de NF-κB estimulada por ONOO⁻ é retardada em comparação com a observada após a estimulação com TNF-α</p>	<p>O uso do inibidor de p38 (SB202190) antes do estímulo com peroxinitrito aumentou significativamente o nível de nitração de IκBα em comparação com o controle</p> <p>A inibição de p38 (SB202190) antes do estímulo com peroxinitrito aumentou significativamente o nível de nitração de IκBα em comparação com o controle, indicando que a p38 pode desempenhar um papel na modulação da nitração de IκBα</p>	<p>Células HT-29 tratadas com 10 ng/ml de TNF-α por 15 minutos e células HT-29 tratadas com 25 μM de ONOO⁻ por 60 minutos</p> <p>As células HT-29 foram ou deixadas sem estimulação ou estimuladas com TNF-α 10 ng/ml, ONOO⁻ 25 μM com/sem estimulação prévia com 10 μM de SB202190 (inibidor específico da p38 MAPK)</p>
--	--	---	--	---

Fonte: Autoria própria, 2025

4.3. $O_2\cdot^-$

O ânion superóxido ($O_2\cdot^-$) é uma das principais espécies reativas de oxigênio que participam na modulação da via do NF-κB, desempenhando um papel claramente ativador nesse caminho inflamatório. Ele pode agir tanto de forma direta quanto indireta, especialmente ao formar peroxinitrito ($ONOO^-$) ao reagir com óxido nítrico (NO). Pesquisas recentes mostram que o $O_2\cdot^-$ está envolvido em processos de fosforilação sustentada de componentes da via do NF-κB, translocação nuclear de subunidades do complexo e ativação de genes que favorecem o câncer e a inflamação (NAKAJIMA; KITAMURA, 2013; GLOIRE; LEGRAND-POELS; PIETTE, 2006).

Em células da linhagem U2OS (osteossarcoma humano), o aumento do $O_2\cdot^-$ no interior das células, causado pela inibição da superóxido dismutase 1 (SOD1) com o composto DDC, levou à fosforilação de IKK α/β e de I κ B α nas serinas 32/36, além de provocar a redução dos níveis totais de I κ B α . Esses eventos indicam que a via clássica do NF-κB foi ativada. Também foi observada a translocação nuclear das subunidades p50, p65 e RelB, junto com um aumento na transcrição de genes relacionados à migração, invasão e sobrevivência celular (Yee et al., 2021).

Além disso, o mesmo estudo mostrou que a expressão diminuída de SOD1 em células de câncer de mama (embora a linhagem não esteja especificada, é descrita como tumoral) também aumentou a fosforilação de IKK α/β , o que favoreceu o comportamento invasivo das células. Isso reforça a ideia de que o acúmulo de $O_2\cdot^-$, ao não ser convertido em H_2O_2 pela SOD1, cria um ambiente intracelular que favorece a progressão do tumor (Yee et al., 2021).

Outro ponto relevante que a literatura destaca é que os efeitos ativadores do $O_2\cdot^-$ sobre a via do NF-κB são, em muitos casos, dependentes da formação de $ONOO^-$. Conforme mencionado na seção anterior, o uso de FeTPPS, um sequestrador de $ONOO^-$, conseguiu restaurar os níveis de I κ B α e reduzir a fosforilação de IKK α/β , mostrando que os efeitos do $O_2\cdot^-$ são mediadores, pelo menos em parte, da conversão em peroxinitrito. Além disso, descobriu-se que o $O_2\cdot^-$ e o $ONOO^-$ induzem fosforilação sustentada de IKK por meio da inativação redox da fosfatase PP2A (subunidade B56 γ 3), o que impede a desfosforilação de IKK e promove a ativação contínua do NF-κB (Yee et al., 2021).

Esses achados indicam que o $O_2\cdot^-$ atua como um potente modulador positivo da via do NF-κB, tanto por mecanismos diretos quanto por interações com outras espécies oxidantes e componentes reguladores intracelulares. O envolvimento do $O_2\cdot^-$ em processos celulares relacionados à inflamação crônica, migração e invasão tumoral destaca sua importância como um alvo potencial em estratégias terapêuticas que buscam controlar o estresse oxidativo e a resposta inflamatória exagerada.

Os resultados que sustentam as conclusões supracitadas e os dados de demais pesquisas menos relevantes ao tema são descritos na tabela 4.

Tabela 4: Resultados e dados de artigos sobre $O_2^{•-}$

Modulação	Referência	Resultado	Dados	Metodologia de tratamento com oxidante
Indireta de ativação	YEE, Y. H. et al. (2021)	O aumento de $O_2^{•-}$ induz a localização de NF-κB e sua atividade transcrecional	$O_2^{•-}$ aumenta os níveis de p50/65 e RelB no núcleo, além de induzir a transcrição de genes alvo relacionados à sobrevivência celular, migração e invasão	Pré-tratamento de 12 horas com 25 μ M de JSH-23 (inibidor específico de localização nuclear do NF-κB p65) e subsequente tratamento de 4 horas com 100 μ M de DDC (inibidor da SOD1) em células U2OS (osteossarcoma humano)
		O aumento de $O_2^{•-}$ promove a fosforilação de IKK e I κ B α	$O_2^{•-}$ gera fosforilação de IKK α / β nas serinas 32/36	Tratamento de 4 horas com DDC (50–200 μ M) em células U2OS
		$O_2^{•-}$ aumenta migração, invasão e sobrevivência de células cancerígenas via NF-κB	A downregulation de SOD1 em células de câncer de mama corrobora com o aumento de p-IKK α / β e a invasividade do tumor	Não aplicável

Fonte: Autoria própria, 2025

4.4. LOOH

Os lipoperóxidos (LOOH), que são produtos da peroxidação de ácidos graxos insaturados, têm um papel complexo na modulação da via do NF-κB. Assim como para os demais oxidantes, existem estudos que mostram que LOOH pode tanto ativar quanto inibir essa via, a depender do tipo de célula, da concentração, do tempo de exposição etc. Recentemente, a literatura confirmou que essas moléculas estão envolvidas em processos inflamatórios, apoptose e até morte celular por ferroptose, muitas vezes ligadas à ativação do NF-κB (NAKAJIMA; KITAMURA, 2013; GLOIRE; LEGRAND-POELS; PIETTE, 2006).

Em células U87 (glioblastoma humano) o tratamento com RSL3 – um inibidor de GPX4 que causa acúmulo de LOOH e ferroptose – levou à ativação da via do NF-κB, com um aumento na fosforilação de p65 e IκB α e também uma translocação nuclear de p65. Quando os pesquisadores bloquearam o NF-κB com BAY 11-7082, a morte celular causada pelo RSL3 diminuiu, sugerindo que essa via inflamatória está realmente por trás da ferroptose mediada por LOOH. Isso também foi visto em células U251 e em experimentos com animais, o que indica que NF-κB tem um papel importante na eficácia do tratamento antitumoral que induz ferroptose (Li, S. et al., 2021).

Ainda mostrando o efeito de ativação dos LOOH na via do NF-κB, especialmente em situações de inflamação gástrica, Arab, H. H. et al (2019) demonstrou que, em modelos com lesão gástrica em ratos induzida por etanol, o metil palmitato (MP) mostrou ter um efeito protetor no estômago ao reduzir os níveis de LOOH, o que estava relacionado à inibição da translocação nuclear do NF-κB e à diminuição dos marcadores inflamatórios como TNF- α e MPO. Isso aconteceu junto com um aumento na glutatona e na atividade da glutatona peroxidase, mostrando que a redução de LOOH ajuda a bloquear a ativação da via inflamatória (Arab, H. H. et al. 2019).

Em outro experimento, a icariina — um flavonoide conhecido por suas propriedades antioxidantes — causou acúmulo de LOOH e ROS em células MDA-MB-231, que são de câncer de mama triplo-negativo, levando à apoptose mitocondrial e inibição da via do NF-κB. Foi observado que os níveis de p-IκB α e p65 diminuíram, assim como a migração e invasão celular, ligadas à modulação da via SIRT6/NF-

κ B/EMT. Reverter esses efeitos com o antioxidante NAC enfatiza ainda mais o papel dos LOOH em bloquear a via inflamatória nesse contexto (SONG, L. et al., 2020).

Dessa forma, entende-se que os LOOH influenciam a via do NF- κ B de forma complexa e a depender do ambiente celular. Enquanto em modelos tumorais, como aqueles de glioblastoma, os LOOH ajudam a ativar a via e induzir ferroptose, em situações de inflamação gástrica ou com câncer de mama, esses mesmos compostos – ou a queda nos seus níveis – podem trazer efeitos anti-inflamatórios e citoprotetores, sendo assim, nestes contextos, pró-inflamatórios. Todas essas descobertas mostram bem a dupla face dos LOOH na sinalização celular, ressaltando a importância de entender o papel delas de forma específica para cada tipo de célula e condição experimental.

Os resultados que sustentam as conclusões supracitadas e os dados de demais pesquisas menos relevantes ao tema são descritos na tabela 5.

Tabela 5: Resultados e dados de artigos sobre LOOH

Modulação	Referência	Resultado	Dados	Metodologia de tratamento com oxidante
Indireta de inibição	SONG, L. et al. (2020)	Icariina induz seletivamente apoptose em células de câncer de mama por meio de uma via apoptótica mediada por mitocôndria	De forma dose-dependente, os níveis de Caspase 3 e Bax aumentam, enquanto Bcl-2 diminui nas células MDA-MB-231 (linhagem celular de câncer de mama humano)	As células MDA-MB-231 (células de câncer de mama humano triplo-negativo), MDA-MB-453 (células de câncer de mama humano HER2 negativo), 4T1 (câncer de mama de camundongo) e MCF-10A (células epiteliais não tumorais de mama humano) foram expostas às 0-20 μ M de icariina
			Com o aumento da razão Bax/Bcl-2, sugere-se que uma via apoptótica mitocondrial pode estar envolvida	
			Para confirmar a participação de vias apoptóticas mitocondriais, verificou-se a diminuição do potencial de membrana mitocondrial ($\Delta\psi_m$), que aumentou de forma dose-dependente, e os níveis de ROS também aumentaram de forma dose-dependente. O tratamento com NAC reverteu esses efeitos	As células MDA-MB-231 após exposição à icariina (0-20 μ M) com ou sem pré-tratamento com NAC (10 μ M)
	SONG, L. et al. (2020)	Icariina suprime a migração e invasão de células de câncer de mama por meio da via SIRT6/NF- κ B/EMT	Os níveis de p-I κ B α e p65 foram diminuídos com os tratamentos de icariina	Células tratadas com 0-20 μ M icariina que foram pré-tratadas com 20 μ M OSS-128167 (inibidor seletivo da proteína quinase)
			Com o tratamento de icariina, a célula tende a ser menos invasiva e migrar menos. A E-caderina, relacionada à adesão celular, foi aumentada, indicando menos progressão tumoral. Por outro lado, a N-caderina, que está associada a maior progressão tumoral, foi reduzida, assim como a MMP-2, metaloproteinase de matriz envolvida na degradação da matriz extracelular	As células MDA-MB-231 após exposição à icariina (0-20 μ M)
			O tratamento com OS-128167 (inibidor de SIRT6), por 2 horas, reverte os efeitos de	Células tratadas com 0-20 μ M icariina que foram pré-tratadas com 20 μ M OSS-128167 (inibidor seletivo da proteína quinase)

			upregulation e downregulation de E-caderina e N-caderina, além de reduzir os níveis de MMP-2	
			Os efeitos de diminuição da migração e invasão celular causados por icariina são atenuados com o pré-tratamento com OS-128167	Células tratadas com 0-20 μ M icariina que foram pré-tratadas com 20 μ M OSS-128167 (inibidor seletivo da proteína quinase)
			O efeito de translocação nuclear de p65 causado por TNF- α é drasticamente atenuado pelo tratamento com icariina	As células MDA-MB-231 após exposição à icariina (0-20 μ M)
Indireta de ativação	ARAB, H. H. et al. (2019)	Metil palmitato (MP) diminui a ativação de NF- κ B gástrica e a expressão de sinais pró-inflamatórios downstream	-	1. Ratos normais que receberam veículo de óleo de milho oralmente três vezes por 1 semana, em dias alternados, antes da administração intragástrica de salina 2. Ratos normais que receberam três doses orais de MP (300 mg/kg), em dias alternados, por 1 semana antes da administração intragástrica de salina
		MP contraria as aberrações redox induzidas pelo etanol nos tecidos gástricos	-	3. Ratos que receberam o veículo oralmente três vezes por 1 semana, em dias alternados, antes da instilação intragástrica de etanol (3,5 ml de etanol 70%/kg) 4. Ratos que receberam três doses orais de MP (300 mg/kg), em dias alternados, por 1 semana antes da administração intragástrica de etanol
		MP reduz a apoptose gástrica e ativa a via PI3K/AKT	-	5. Ratos que receberam o antiúlcera de referência OMP oralmente 1 hora antes de etanol na dose de 20 mg/kg
Indireta de ativação	LI, S. et al. (2021)	O tratamento com RSL3 aumentou os LOOH e diminuiu a expressão de	O aumento de peroxidação lipídica em U87 (linhagem de glioblastoma) foi observado após o tratamento com RSL3, que diminui os níveis de	Células U87 e U251 (glioblastoma humano) tratadas com 0,25 μ M e 0,5 μ M de RSL3 por 24 h, respectivamente

	<p>proteínas chave relacionadas à ferroptose. Em conjunto, esses efeitos sugerem que RSL3 pode induzir ferroptose</p>	<p>GPX4, ATF4 e xCT, enquanto aumenta os níveis de OH-1</p>	
	<p>A via do NF-κB é ativada em células tratadas com RSL3, indicando a ativação do NF-κB com o tratamento</p>	<p>Os níveis de p-p65 e p-IκBα aumentam com o tratamento de RSL3, acompanhado pela translocação de p65 para o núcleo. Além disso, os níveis de pró-IL-1β e IL-1β maduro também estão aumentados nas células após o tratamento com RSL3</p>	<p>As células U87 e U251 foram tratadas com 0,25 μM e 0,5 μM de RSL3 por 24 h, respectivamente</p>
	<p>A inibição da via de NF-κB reduz a ferroptose induzida por RSL3 em células de glioblastoma. Esses resultados indicam que a inibição da via do NF-κB suprime a ferroptose induzida por RSL3</p>	<p>A ferroptose induzida por RSL3 foi inibida pela inibição de NF-κB, resultando em uma diminuição drástica da peroxidação lipídica</p>	<p>Células U87 and U251 foram tratadas com 0,125 μM e 0,25 μM de RSL3 por 24 h, respectivamente</p>
	<p>O silenciamento de GPX4 não causa ferroptose a menos que a via do NF-κB esteja ativada simultaneamente</p>	<p>Os níveis de p-IκBα e IL-1β maduro são reduzidos com o tratamento com BAY11-7082, um inibidor de NF-κB</p>	<p>Células U87 e U251 tratadas com 0,25 μM e 0,5 μM de RSL3 por 24 h, respectivamente</p>
		<p>A depleção isolada de GPX4, embora cause uma diminuição moderada na proliferação celular, não é responsável por causar ferroptose. No entanto, a ativação da via do NF-κB (causada pelo knockdown de IκBα, o NFKBIA) em conjunto com a depleção de GPX4 resultou em maior inibição da proliferação celular</p>	<p>Células U87 e U251 tratadas com siRNA (120 nM) por 72h nos grupos:</p> <p>SiGPX4 + siNC (controle)</p> <p>siNFKBIA + siNC</p> <p>SiGPX4 + siNFKBIA</p>

Fonte: Autoria própria, 2025

4.5. H₂O₂

O H₂O₂ (peróxido de hidrogênio), produto da redução incompleta da molécula de O₂ (oxigênio), é a molécula com o maior número de descrições na literatura sobre os efeitos de modulação redox na via do NF-κB. Por ser mais estável que a maior parte dos demais oxidantes e conseguir atravessar as membranas celulares com facilidade, o H₂O₂ funciona como um iniciador de sinalização redox dentro das células. Ele pode tanto ativar quanto inibir a via do NF-κB, dependendo da concentração, do tempo que a célula é exposta, do tipo de célula e se há estímulos inflamatórios coexistentes presentes (NAKAJIMA; KITAMURA, 2013; GLOIRE; LEGRAND-POELS; PIETTE, 2006).

Nos experimentos com células HeLa, oriundas de um carcinoma cervical humano, foi constatado que o H₂O₂ também promove a fosforilação de IKK e a degradação de IκBα, mas de uma forma mais lenta se comparado às citocinas como TNF-α. Neste caso, a translocação do p65 para o núcleo aconteceu tarde, mostrando que o H₂O₂ ativa a via do NF-κB, mas de maneira menos intensa e num ritmo mais gradual (Oliveira-Marques, V. et al., 2013).

Por outro lado, estudos com queratinócitos humanos mostraram que o H₂O₂ pode ser inibidor da via do NF-κB. A pré-exposição a ele foi capaz de bloquear a indução gênica pelo TNF-α, impedindo a expressão de mediadores inflamatórios, como IL-8 e CCL20. E isso aconteceu sem impedir a fosforilação de IκBα, mas interferindo no recrutamento do complexo p65/RelA ao DNA, talvez por modificar as porções redox-sensíveis da subunidade p65.

Além disso, em células HepG2, que são um tipo de hepatoma humano, o H₂O₂ também mostrou um potencial inibidor da via do NF-κB, diminuindo a expressão de genes inflamatórios como iNOS e COX-2. Esses efeitos estão relacionados à ativação da via Nrf2, que é um regulador antioxidante, sugerindo que o H₂O₂ pode influenciar a sinalização celular por outros caminhos, interferindo indiretamente na ativação do NF-κB.

Portanto, o H₂O₂ tem um papel que pode ser ambíguo. Às vezes, age como um ativador, outras como um inibidor da via do NF-κB, dependendo do contexto em que se encontra. Nas pesquisas realizadas, em contextos imunes e tumorais, ele costuma favorecer a ativação inflamatória, enquanto em células epiteliais ou em situações de

estresse oxidativo prolongado, pode tomar um papel mais regulador, funcionando como um mediador de controle ou resolução da inflamação. Essa plasticidade destaca o H₂O₂ como um regulador versátil da sinalização celular redox.

Os resultados que sustentam as conclusões supracitadas e os dados de demais pesquisas menos relevantes ao tema são descritos na tabela 6.

Tabela 6: Resultados e dados de artigos sobre H₂O₂

Modulação	Referência	Resultado	Dados	Metodologia de tratamento com oxidante
Indireta de inibição	LEUNG, T. H. et al. (2013)	HOCl inibiu a sinalização de NF-κB independentemente de IκB	Pré-tratamento com H ₂ O ₂ induziu aumento de mRNA de HO-1, mas não foi capaz de bloquear a expressão de Ccl1 induzida por TNF-α	Queratinócitos humanos primários foram estimuladas com 10 ng/ml TNF-α com e sem pré-tratamento com 90 μM de H ₂ O ₂
Indireta de inibição	SUN, X. et al. (2020)	Superexpressão de Gnaq melhorou significativamente a capacidade antioxidant e atenuou a apoptose de células PC12 tratadas por H ₂ O ₂	Os grupos com overexpression de Gnaq (com ou sem H ₂ O ₂ como tratamento) apresentaram menos translocação de NF-κB ao núcleo em comparação aos grupos controles	Células PC12 (feocromocitoma) tratadas com H ₂ O ₂ . Células Gnaq-PC12 e Vector-PC12 foram tratadas com H ₂ O ₂ (50 a 400 μM) durante 4 h
Indireta de inibição	JONES, J. T. et al. (2016)	Inibição da via do NF-κB pelo GSTP e PSSG	PSSG de IKKβ induzida por H ₂ O ₂ pode ser revertida pela oxireduzase Glrx1	Não aplicável
Indireta de ativação	LOUKILI, N. et al. (2010)	A exposição de ONOO- após TNF-α (stress oxidativo) amplifica a ativação de NF-κB dependente de TNF-α	A ligação do NF-κB ao DNA é maior nos grupos tratados com todas as concentrações de ONOO- após TNF-α em comparação com o controle. Em relação ao grupo tratado apenas com 500 μM ONOO-, os grupos tratados com 250 e 500 μM ONOO- após TNF-α apresentam maior ligação do NF-κB ao DNA. Um efeito similar é observado com H ₂ O ₂	Células A549 (adenocarcinoma pulmonar) foram tratadas com 500 M H ₂ O ₂ for 4 h após o tratamento com TNF- α
Direta de ativação	OLIVEIRA-MARQUES, V. et al. (2013)	Efeito do H ₂ O ₂ no IκB e nas proteínas do tipo Rel	H ₂ O ₂ sozinho aumenta a translocação nuclear de p65 e c-Rel em MCF-7 (linhagem de carcinoma mamário), mas não em HeLa. No entanto, a cinética de H ₂ O ₂ é mais lenta do que a do TNF-α	As células HeLa (carcinoma cervical) foram semeadas 46 horas antes, com meio fresco adicionado 1 hora antes. A exposição ao H ₂ O ₂ foi mantida constante usando glicose oxidase, monitorada com catalase e medindo O ₂ , com 25 mM de H ₂ O ₂ e 0,37 ng/mL de TNF-α
			O efeito mais dramático foi observado a partir do sinergismo entre TNF-α e H ₂ O ₂ na translocação de c-Rel em células MCF-7. Este efeito é dependente do tipo celular, pois nas células HeLa houve um antagonismo	
			H ₂ O ₂ teve um efeito menor que TNF-α em todas as proteínas kB em todas as células	

Fonte: Autoria própria, 2025

4.6. HOCl e HOSCN

O ácido hipocloroso (HOCl) é um oxidante altamente reativo e, nas células da imunidade inata, é formado a partir da oxidação do cloreto (Cl⁻) pelo H₂O₂ em uma catálise pela mieloperoxidase. A literatura apresenta tanto descrições de ativação quanto inibição da via do NF-κB pelo HOCl, dependendo do tipo de célula, da dose e das condições do microambiente celular, principalmente em cenários inflamatórios e com baixa oxigenação (NAKAJIMA; KITAMURA, 2013; GLOIRE; LEGRAND-POELS; PIETTE, 2006).

Por exemplo, quando olhamos para as células PASMC (células musculares lisas da artéria pulmonar), a exposição ao HOCl em condições de hipóxia resultou em um aumento na expressão do NF-κB, com efeitos que variaram conforme a dose. Esse efeito ativador do HOCl indica que ele pode ajudar a mediar respostas inflamatórias nos vasos, especialmente em condições de estresse oxidativo e menor disponibilidade de oxigênio (You, B. et al., 2018).

Por outro lado, em um estudo com queratinócitos humanos, o HOCl exerceu efeito inibitório na via do NF-κB. Leung et al. (2013) mostraram que, ao pré-tratar as células com HOCl, a expressão gênica induzida por TNF-α foi inibida de forma reversível, bloqueando a ativação de genes como CCL20 e SOD (que codificam proteínas de mesmo nome). Além disso, o HOCl impediu a fosforilação da serina 32 do IκBα, evitando a sua degradação, além de oxidar a IKKβ, inibindo sua atividade de forma irreversível, especialmente através da modificação dos resíduos Cys114 e Cys115. Esses achados mostram que o HOCl interfere diretamente em estágios chave da via, interrompendo a sinalização de forma rápida (Leung, T. H. et al., 2013).

Além disso, o mesmo estudo identificou que o HOCl pode inibir a sinalização do NF-κB de forma independente da IκB, já que ele bloqueou a expressão de genes ativados tanto por TNF-α quanto por LPS. Houve um aumento na expressão de HO-1 (heme oxigenase-1), uma enzima antioxidante cuja expressão depende da sinalização por Nrf-2, sugerindo uma resposta adaptativa e compensatória ao estresse oxidativo (Leung, T. H. et al., 2013).

Além da produção do HOCl, a mieloperoxidase também é responsável pela produção do ácido hipotiocianoso (HOSCN), oriundo da oxidação do tiocinato (SCN⁻) pelo H₂O₂. Este oxidante, um pouco mais brando que o HOCl tem um efeito ativador

da via do NF-κB. Em células THP-1 (monócitos humanos), o HOSCN levou a um aumento das citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α , MCP-1 e IL-8, e esses efeitos ocorreram por causa da ativação da via do NF-κB, mostrando que há uma resposta inflamatória relevante quando expostas ao oxidante (Pan, G. J. et al., 2018).

Esses resultados mostram que o HOCl pode ter efeitos bem diferentes na modulação da via do NF-κB. Em alguns tipos de célula sob determinadas condições, ele age como um ativador da sinalização inflamatória. Mas em outros, especialmente em tecido epitelial ou quando há estímulo de citocinas, ele inibe a cascata de ativação, interferindo diretamente nas quinases e inibidores da via. Compreender esses mecanismos é fundamental para entender o papel do HOCl na inflamação e para avaliar seu potencial como alvo em tratamentos.

Os resultados que sustentam as conclusões supracitadas e os dados de demais pesquisas menos relevantes ao tema são descritos na tabela 7.

Tabela 7: Resultados e dados de artigos sobre HOCl

Modulação	Referência	Resultado	Dados	Metodologia de tratamento com oxidante
Direta de inibição	LEUNG, T. H. et al. (2013)	HOCl inibe reversivelmente a expressão gênica dependente de NF-κB estimulada por TNF-α em queratinócitos humanos	HOCl causou eliminação da indução de CCL2 e SOD HOCl pode alterar pH e inibir a ativação do TNF-α HOCl inibe IKK reversivelmente	Exposição de queratinócitos humanos a 0,005% de HOCl por 1 hora antes da estimulação com 10 ng/ml TNF-α
		HOCl inibiu a sinalização de NF-κB independentemente de IκB	HOCl bloqueou a expressão de genes induzidos por TNF-α e LPS, sugerindo que o HOCl inibe vias do NF-κB de forma dose-dependente. Além disso, HOCl ativa a expressão de HO-1 Cloraminas oxidam Met45 do IκBα. O mRNA de Cxcl10 induzido por TNF-α foi bloqueado por HOCl HOCl inibe a degradação de IκBβ	Exposição de fibroblastos de camundongo a 0,005% de HOCl 1 hora antes da estimulação com 10 ng/ml TNF-α ou 2 µg/ml LTβR (responsável por ativar o processamento proteossomal de p100 para p52 e estimular a expressão de Ccl2)
		HOCl oxida e inativa IKK	HOCl diminui o acúmulo de CCL2 e p52. Também bloqueia a fosforilação nas serinas 117/181 de IKKβ HOCl inibe IKKβ por meio de Cys114/115 e de forma irreversível	Exposição de queratinócitos humanos a 0,005% de HOCl por 1 hora antes da estimulação com 10 ng/ml TNF-α
		HOCl bloqueia NF-κB in vivo	-	Exposição de fibroblastos de camundongos 0,005% de HOCl por 1 hora antes da estimulação com 10 ng/ml TNF-α
		A expressão de NF-κB foi aumentada pelo pré-tratamento com HOCl	Efeito dose dependente	Exposição de IKKβ a 0,005% de HOCl por 1 hora
		Efeitos do NF-κB aumentados com pré-tratamento com HOCl	Efeito invertido pelo inibidor BAY11-7082 (inibidor de NF-κB)	Os camundongos foram imersos por 30 minutos em banhos de HOCl 0,005% a 37°C, seguidos de 5 minutos em água morna, secos e retomados às suas gaiolas
Direta de ativação	YOU, B. et al. (2018)	A expressão de NF-κB foi aumentada pelo pré-tratamento com HOCl	Efeito dose dependente	As células PASM (Células Musculares Lisos da Artéria Pulmonar) foram tratadas com diferentes concentrações de HOCl (0-200 µmol/L) por 1 h e, em seguida, lavadas e incubadas em DMEM sob hipóxia por 48 h
		Efeitos do NF-κB aumentados com pré-tratamento com HOCl	Efeito invertido pelo inibidor BAY11-7082 (inibidor de NF-κB)	As células PASM foram incubadas com ou sem 10 nmol/L de BAY 11-7082 por 30 min antes do tratamento com 10 µmol/L HOCl (1 h)
Direta de ativação		HOSCN é consumido por macrófagos, resultando	Diminuição dos tióis das células HOSCN diminui a viabilidade celular	Células THP-1 (macrófagos) foram tratadas com 25-250 µM HOSCN por 1 h

		na perda de tióis e viabilidade celular		
PAN, G. J. et al. (2018)		HOSCN aumenta a expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, com IL-6 e TNF- α mais pronunciados após 6h, e IL-8, MCP-1 e IL-1 β mais pronunciados após 24h de tratamento	HOSCN aumenta a expressão de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias, com IL-6 e TNF- α mais pronunciados após 6h, e IL-8, MCP-1 e IL-1 β mais pronunciados após 24h de tratamento	Células THP-1 foram tratadas com HOSCN (0–250 μ M) por 1 h seguido da re-incubação em meio completo por 3 h, 6 h ou 24 h
		A regulação positiva de citocinas e quimiocinas por HOSCN é dependente de NF-kB	O aumento de p65, IL-8, TNF- α e IL-1 β é observado, e o tratamento com BAY11-7082 aumenta a viabilidade celular	Células THP-1 foram expostas a 250 μ M de HOSCN por 24 h com e sem pré-incubação das células com BAY117085, inibidor específico de IKK (20 μ M por 30 min)

Fonte: Autoria própria, 2025

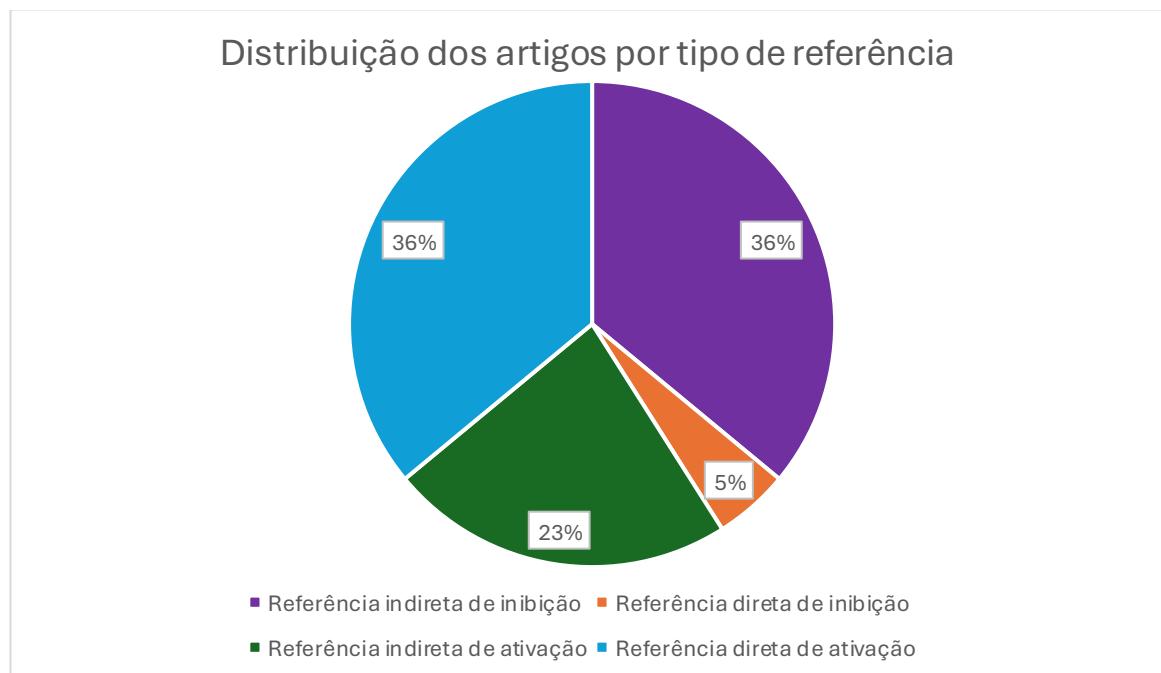
5. DISCUSSÃO

5.1. Visão geral das tendências da literatura

Para a execução do presente trabalho, foram analisados 22 referências e, dentre revisões anteriores ao período sugerido para esta revisão (2010-2024) e artigos originais recentes, observou-se que na literatura que é crescente o número de publicações que afirmam, de maneira direta ou indireta, a influência das substâncias oxidantes na ativação da via do NF-κB.

A figura 1, abaixo, apresenta em percentual a distribuição de 22 referências sobre o tema da literatura recente.

Figura 2: Distribuição dos artigos por tipo de referência



Fonte: Autoria própria, 2025

Em números absolutos, observamos na Tabela 10 que, dentre os estudos considerados relevantes, a quantidade de artigos para cada tipo de modulação é a próxima, isto é, considerando apenas ativação ou inibição, sem levar em conta a distinção de referências diretas e indiretas. Apesar de haver um número maior de referências totais de ativação, o fato de as referências indiretas representarem um número significativo denota uma tendência da literatura de mostrar cada vez mais frequentemente os efeitos inibitórios das substâncias oxidantes frente ao que já era

divulgado em demais levantamentos e revisões (NAKAJIMA; KITAMURA, 2013; GLOIRE; LEGRAND-POELS; PIETTE, 2006).

Para além disto, é relevante que, dentre os artigos selecionados, seja avaliada a distribuição dos tipos de modulação e tipo de referência para cada um dos oxidantes destacados no trabalho. Tais dados são apresentados na Tabela 10 em que “Fa” e “Fr” representam as frequências absolutas e relativas, respectivamente.

Tabela 8: Distribuição absoluta e relativa para cada tipo de modulação e tipo de referência por oxidante

Oxidante	REFERÊNCIAS DE ATIVAÇÃO		REFERÊNCIAS DE INIBIÇÃO	
	Direta	Indireta	Direta	Indireta
NÃO ESPECIFICADO	Fa: 2 Fr: 28,6%	Fa: 1 Fr: 14,3%	Fa: 0 Fr: 0%	Fa: 4 Fr: 57,1%
ONOO-	Fa: 3 Fr: 100%	Fa: 0 Fr: 0%	Fa: 0 Fr: 0%	Fa: 0 Fr: 0%
O ₂ ^{•-}	Fa: 0 Fr: 0%	Fa: 1 Fr: 100%	Fa: 0 Fr: 0%	Fa: 0 Fr: 0%
LOOH	Fa: 0 Fr: 0%	Fa: 1 Fr: 33,3%	Fa: 0 Fr: 0%	Fa: 2 Fr: 66,6%
H ₂ O ₂	Fa: 1 Fr: 20%	Fa: 1 Fr: 20%	Fa: 0 Fr: 0%	Fa: 3 Fr: 60%
HOCl	Fa: 2 Fr: 66,6%	Fa: 0 Fr: 0%	Fa: 1 Fr: 33,3%	Fa: 0 Fr: 0%

Fonte: Autoria própria, 2025

Levando em consideração apenas o tipo de modulação (ativação e inibição) os oxidantes ONOO⁻, O₂^{•-} e HOCl são aqueles cujo efeito de ativação da via do NF- κ B é mais descrito na literatura. Já os demais oxidantes LOOH, H₂O₂ ou para aqueles não especificados, o efeito inibitório é mais preponderante.

Todavia, tendo em mente a segregação das referências quanto ao seu poder de evidência (referência direta e indireta), todos os oxidantes, exceto O₂^{•-}, cujo número de artigos é baixo e não descrevem referências diretas sobre o tema, tendem a apresentar um perfil modulatório voltado à ativação do NF- κ B.

5.2. Visão geral sobre as modulações das substâncias oxidantes na via do NF- κ B

A via de sinalização do NF- κ B é uma das mais estudadas quando falamos sobre inflamação e a resposta ao estresse celular, sendo especialmente sensível a mudanças no estado redox dentro da célula. Várias substâncias oxidantes — como peróxido de hidrogênio (H₂O₂), ânion superóxido (O₂^{•-}), peroxinitrito (ONOO⁻), ácido hipocloroso (HOCl) e lipoperóxidos (LOOH) — têm mostrado a capacidade de

influenciar a ativação dessa via de diferentes maneiras, principalmente através da modificação oxidativa de proteínas essenciais como I κ B α , I κ K α/β e p65.

De forma geral, a literatura indica que as espécies oxidantes tendem a ativar a via do NF- κ B. Muitas dessas moléculas estimulam a fosforilação de I κ K e I κ B α , o que facilita a translocação do dímero p50/p65 para o núcleo e, assim, a transcrição de genes que promovem a inflamação. Esse padrão é especialmente evidente com ONOO $^-$ e O $_2\cdot^-$, que têm uma cinética de ativação prolongada, afetando diretamente a duração e a intensidade da resposta inflamatória. O H $_2$ O $_2$, por outro lado, também atua como ativador em muitos modelos celulares, mas seu comportamento é mais variável, com efeitos que dependem do tipo celular, da concentração e do tempo de exposição.

Apesar dessa tendência geral de ativação, vários estudos também apontam para efeitos inibitórios dos oxidantes sobre a via do NF- κ B. O HOCl é um exemplo clássico dessa dualidade: enquanto em alguns contextos ele estimula a expressão de genes inflamatórios, em outros, inibe de forma significativa a ativação do NF- κ B, seja pela oxidação irreversível de resíduos críticos da I κ K β , seja pela prevenção da degradação de I κ B α . Essa inibição é frequentemente ligada a mecanismos de feedback negativo ou a respostas celulares à exposição crônica a estressores oxidativos.

Os lipoperóxidos (LOOH), que são produtos da peroxidação lipídica, têm um papel um tanto ambíguo. Em algumas situações, a presença deles está ligada à ativação de NF- κ B, o que pode levar a processos inflamatórios e apoptóticos. Por outro lado, em outros contextos, eles podem atuar de forma inibitória, interferindo na transdução de sinal e promovendo efeitos anti-inflamatórios. Essa dualidade reforça a ideia de que a ação dos oxidantes sobre a via do NF- κ B não é simples, mas sim altamente dependente do contexto biológico em que se encontram.

Além disso, há um consenso crescente entre os pesquisadores de que a modulação redox da via do NF- κ B acontece de forma interdependente com outras rotas de sinalização, como as vias das MAPKs e PI3K/AKT. O equilíbrio entre agentes oxidantes e antioxidantes dentro da célula é crucial para determinar a resposta final. Fatores como o tipo de célula, o microambiente inflamatório e o nível de estresse oxidativo são fundamentais para o perfil de resposta que observamos.

Portanto, a visão que emerge da literatura recente é que os oxidantes, longe de serem apenas substâncias tóxicas ou simples subprodutos do metabolismo, desempenham funções complexas e regulatórias na sinalização celular, com a via do NF-κB sendo um dos principais alvos dessa modulação. Compreender os diferentes perfis de ação dessas substâncias é essencial para avançar em abordagens terapêuticas que buscam controlar inflamações crônicas e doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

6. CONCLUSÃO

A presente revisão permitiu uma análise abrangente da literatura recente sobre a regulação redox da via do NF-κB frente à exposição de diferentes espécies oxidantes. Os dados demonstram que, apesar da maioria das substâncias analisadas atuem como ativadoras da via em questão, tal efeito não pode ser generalizado, visto que fatores como o tipo de oxidante, concentração, tempo de exposição, tipo celular e o contexto inflamatório no qual a via está inserida são relevantes.

Entre os oxidantes investigados, o peroxinitrito (ONOO^-) e o ânion superóxido ($\text{O}_2\cdot^-$) foram associados à ativação sustentada da via do NF-κB, promovendo a fosforilação de IKK e $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, a translocação nuclear de p65 e a expressão de genes pró-inflamatórios. Apesar do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) também se apresentar efeitos ativadores, mostrou uma resposta variável, podendo inibir a via em certos modelos celulares. Revelando um papel ambíguo, os lipoperóxidos (LOOH) foram capazes de promover a ativação inflamatória em determinados cenários enquanto contribuíam para respostas citoprotetoras em outros, a depender do modelo experimental. Já o ácido hipocloroso (HOCl) destacou-se por seu perfil predominantemente inibitório, apesar de efeitos ativadores observados em contextos específicos. Por fim, oxidantes não especificados, como ROS, confirmaram a capacidade desses agentes de desencadear a ativação da via inflamatória.

Os resultados também evidenciam que variadas proteínas envolvidas na modulação da via do NF-κB, tais como IKK, $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$, p65, p50, entre outras, são alvos diretos ou indiretos da modulação redox, seja por fosforilação, nitração, nitrosilação ou oxidação de resíduos sensíveis, como as cisteínas, o que reforça o caráter redox-sensível do NF-κB.

Assim sendo, esta revisão reforça a relevância da modulação redox como um mecanismo-chave na regulação da via do NF-κB e, consequentemente, na fisiopatologia de doenças, sobretudo as inflamatórias, degenerativas e neoplásicas. A diversidade de respostas observadas também destaca a importância de avaliar de forma experimental os efeitos de cada oxidante em contextos específicos. Tal compreensão dá margem para o desenvolvimento de determinadas estratégias

terapêuticas que visem o controle da via do NF-κB a partir da manipulação do ambiente redox.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMINJAN, H. H. et al. Targeting of oxidative stress and inflammation through ROS/NF-kappaB pathway in phosphine-induced hepatotoxicity mitigation. **Life sciences**, v. 232, n. 116607, p. 116607, 2019.
- ARAB, H. H. et al. Targeting MAPKs, NF- κ B, and PI3K/AKT pathways by methyl palmitate ameliorates ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 12, p. 22424–22438, 2019.
- BANG, E.; KIM, D. H.; CHUNG, H. Y. Protease-activated receptor 2 induces ROS-mediated inflammation through Akt-mediated NF- κ B and FoxO6 modulation during skin photoaging. **Redox biology**, v. 44, n. 102022, p. 102022, 2021.
- DI MEO, S.; REED, T. T.; VENDITTI, P.; et al. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2016, p. 1–44, 2016.
- DOLCET, X. et al. NF- κ B in development and progression of human cancer. **Virchows Archiv: an international journal of pathology**, v. 446, n. 5, p. 475–482, 2005.
- EZRATY, B.; GENNARIS, A.; BARRAS, F.; et al. Oxidative stress, protein damage and repair in bacteria. **Nature Reviews Microbiology**, v. 15, n. 7, p. 385–396, 2017.
- FU, Y. et al. Klotho alleviates contrast-induced acute kidney injury by suppressing oxidative stress, inflammation, and NF-KappaB/NLRP3-mediated pyroptosis. **International immunopharmacology**, v. 118, n. 110105, p. 110105, 2023.
- GAO, Y. et al. Annexin A5 ameliorates traumatic brain injury-induced neuroinflammation and neuronal ferroptosis by modulating the NF- κ B/HMGB1 and Nrf2/HO-1 pathways. **International immunopharmacology**, v. 114, n. 109619, p. 109619, 2023.
- GLOIRE, G.; LEGRAND-POELS, S.; PIETTE, J. NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later. **Biochemical pharmacology**, v. 72, n. 11, p. 1493–1505, 2006.

GOCHMAN, E.; MAHAJNA, J.; REZNICK, A. Z. NF-κB activation by peroxynitrite through IκBα-dependent phosphorylation versus nitration in colon cancer cells. **Anticancer research**, v. 31, n. 5, p. 1607–1617, 2011.

GULDENPFENNIG, C.; TEIXEIRO, E.; DANIELS, M. NF-κB's contribution to B cell fate decisions. **Frontiers in immunology**, v. 14, 2023.

JONES, J. T. et al. Glutathione S-transferase pi modulates NF-κB activation and pro-inflammatory responses in lung epithelial cells. **Redox biology**, v. 8, p. 375–382, 2016.

KABE, Y.; ANDO, K.; HIRAO, S.; et al. Redox Regulation of NF-κB Activation: Distinct Redox Regulation Between the Cytoplasm and the Nucleus. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 7, n. 3-4, p. 395–403, 2005.

KAGEYAMA, K. et al. Overexpression of Calreticulin Modulates Protein Kinase B/Akt Signaling to Promote Apoptosis during Cardiac Differentiation of Cardiomyoblast H9c2 Cells. v. 277, n. 22, p. 19255–19264, 31 maio 2002.

LAFONT, O. [Life and death of free radicals]. **Revue D'histoire De La Pharmacie**, v. 54, n. 352, p. 475–478, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17575842/>. Acesso em: 30 jul. 2024.

LAWRENCE, T. The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation. **Cold Spring Harbor perspectives in biology**, v. 1, n. 6, p. a001651, 2009.

LEUNG, T. H. et al. Topical hypochlorite ameliorates NF-κB-mediated skin diseases in mice. **The journal of clinical investigation**, v. 123, n. 12, p. 5361–5370, 2013.

LI, C. et al. TREM2 inhibits inflammatory responses in mouse microglia by suppressing the PI3K/NF-κB signaling. **Cell biology international**, v. 43, n. 4, p. 360–372, 2019.

LI, S. et al. RSL3 drives ferroptosis through NF-κB pathway activation and GPX4 depletion in glioblastoma. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2021, n. 1, p. 2915019, 2021.

LINGAPPAN, K. NF-κB in oxidative stress. **Current Opinion in Toxicology**, v. 7, p. 81–86, 2018.

LIU, T. et al. NF-κB signaling in inflammation. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 2, n. 1, p. 1–9, 2017.

LIU, Z. et al. Advanced oxidation protein products induce microglia-mediated neuroinflammation via MAPKs-NF-κB signaling pathway and pyroptosis after secondary spinal cord injury. **Journal of neuroinflammation**, v. 17, n. 1, p. 90, 2020.

LOUKILI, N. et al. Oxidants positively or negatively regulate nuclear factor kappaB in a context-dependent manner. **The journal of biological chemistry**, v. 285, n. 21, p. 15746–15752, 2010.

MANNA, S. K.; SAH, N. K.; AGGARWAL, B. B. Protein Tyrosine Kinase p56lckIs Required for Ceramide-induced but Not Tumor Necrosis Factor-induced Activation of NF-κB, AP-1, JNK, and Apoptosis. **Journal of Biological Chemistry**, v. 275, n. 18, p. 13297–13306, 28 abr. 2000.

MENG, T.; SUN, W.; SU, X.; et al. The optimal dose of oxidants in UV-based advanced oxidation processes with respect to primary radical concentrations. **Water Research**, v. 206, p. 117738, 2021.

MEYER, M.; SCHRECK, R.; BAEUERLE, P. A. H₂O₂ and antioxidants have opposite effects on activation of NF-kappa B and AP-1 in intact cells: AP-1 as secondary antioxidant-responsive factor. **The EMBO Journal**, v. 12, n. 5, p. 2005–2015, maio 1993.

NAKAJIMA, S.; KITAMURA, M. Bidirectional regulation of NF-κB by reactive oxygen species: a role of unfolded protein response. **Free radical biology & medicine**, v. 65, p. 162–174, 2013.

NIKI, E. Antioxidant capacity of foods for scavenging reactive oxidants and inhibition of plasma lipid oxidation induced by multiple oxidants. **Food & Function**, v. 7, n. 5, p. 2156–2168, 2016.

OLIVEIRA-MARQUES, V. et al. A quantitative study of the cell-type specific modulation of c-Rel by hydrogen peroxide and TNF-α. **Redox biology**, v. 1, n. 1, p. 347–352, 2013.

PAN, G. J. et al. A pivotal role for NF-κB in the macrophage inflammatory response to the myeloperoxidase oxidant hypothiocyanous acid. **Archives of biochemistry and biophysics**, v. 642, p. 23–30, 2018.

PANTANO, C. et al. Redox-Sensitive Kinases of the Nuclear Factor-κB Signaling Pathway. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 8, n. 9-10, p. 1791–1806, 20 set. 2006.

RAI, K. K.; KAUSHIK, P. Free Radicals Mediated Redox Signaling in Plant Stress Tolerance. **Life**, v. 13, n. 1, p. 204, 2023.

ROSSI, A. et al. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of IκB kinase. **Nature**, v. 403, n. 6765, p. 103–108, 6 jan. 2000.

SCHLEIN, L. J.; THAMM, D. H. Review: NF-κB activation in canine cancer. **Veterinary Pathology**, v. 59, n. 5, p. 724–732, 2022.

SIES, H.; BELOUSOV, V. V.; CHANDEL, N. S.; et al. Defining roles of specific reactive oxygen species (ROS) in cell biology and physiology. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 23, n. 7, p. 499–515, 2022.

SMALE, S. T. Dimer-specific regulatory mechanisms within the NF-κB family of transcription factors. **Immunological Reviews**, v. 246, n. 1, p. 193–204, 2012.

SONG, L. et al. Icariin-induced inhibition of SIRT6/NF-κB triggers redox mediated apoptosis and enhances anti-tumor immunity in triple-negative breast cancer. **Cancer science**, v. 111, n. 11, p. 4242–4256, 2020.

SUN, X. et al. Gnaq protects PC12 cells from oxidative damage by activation of Nrf2 and inhibition of NF-κB. **Neuromolecular medicine**, v. 22, n. 3, p. 401–410, 2020.

WENG, Y. et al. Trem2 mediated Syk-dependent ROS amplification is essential for osteoclastogenesis in periodontitis microenvironment. **Redox biology**, v. 40, n. 101849, p. 101849, 2021.

YEE, Y. H. et al. Sustained IKK β phosphorylation and NF-κB activation by superoxide-induced peroxynitrite-mediated nitrotyrosine modification of B56 γ 3 and PP2A inactivation. **Redox biology**, v. 41, n. 101834, p. 101834, 2021.

YI, S.-J. et al. TMBIM6 deficiency leads to bone loss by accelerating osteoclastogenesis. **Redox biology**, v. 64, n. 102804, p. 102804, 2023.

YOU, B. et al. Vascular peroxidase 1 mediates hypoxia-induced pulmonary artery smooth muscle cell proliferation, apoptosis resistance and migration. **Cardiovascular research**, v. 114, n. 1, p. 188–199, 2018.