

Receptor glucocorticoide humano y sus mecanismos génicos

The human glucocorticoid receptor and its genetic mechanisms

Ángela Mojica Rojas⁽¹⁾; Robin Rada Escobar⁽²⁾; Azucena Martínez Caballero⁽¹⁾; Jaime Montaña López⁽³⁾; Oswaldo Rincón Sierra⁽⁴⁾

RESUMEN

Los glucocorticoides (GC) realizan sus acciones a través de la unión a un receptor intracitoplasmático específico, llamado receptor glucocorticoide humano (HGR), el cual pertenece a la superfamilia de receptores hormonales nucleares de factores de transcripción activados por ligando (5), su expresión está regulada por el gen NR3C1 localizado en el brazo corto del cromosoma 5 (5q31.3), que genera dos isoformas del receptor altamente homólogas entre sí denominadas α y β (6,7) (15) (14). Al igual que todos los miembros de esta superfamilia, el HGR en su estado dimérico, media la transactivación de genes diana mediante su unión a "Elementos de respuesta a glucocorticoides" (GRE) específicos en una región promotora del DNA (26), y su interacción con determinados coactivadores, darán lugar a los dos mecanismos de acción génica: transactivación (inducción de la transcripción génica) o transrepresión (represión de la transcripción génica) (30), controlando de esta forma la expresión de genes vinculados con procesos de inflamación, respuesta a estrés, homeostasis de la glucosa y del metabolismo lipídico (5). Además, el complejo HGR:GRE tiene otros efectos como por ejemplo, la interacción con el NF-KB para bloquear su actividad transcripcional y evitar la transcripción de citoquinas (IL-8), quimioquinas, moléculas de adhesión celular (selectina E), factores del complemento, y la ciclooxigenasa 2 (31). Las actualizaciones sobre estos mecanismos, así, como nuevos efectos sobre el proceso inflamatorio mediado por los glucocorticoides (GC) y la causa de la insensibilidad de respuesta a los glucocorticoides en los tejidos específicos en diferentes trastornos, como: el asma (22), la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, el Lupus eritematoso sistémico, la leucemia linfocítica crónica y los pólipos nasales resistentes a glucocorticoides, será el objetivo de este artículo.

Palabras clave: glucocorticoides (GC), receptor glucocorticoide humano (HGR), elementos de respuesta a los glucocorticoides (GRE).

ABSTRACT

Glucocorticoids (GC) carry out their actions by binding to a specific intracytoplasmic receptor, called the human glucocorticoid receptor (hGR). This receptor belongs to the superfamily of nuclear hormone receptors of ligand-activated transcription factors (5). Their expression is regulated by the NR3C1 gene, which is localized in the short arm of chromosome 5 (5q31.3). This gene gives origin to two highly homologous (6,7) (15)(14). Like all members of and isoforms of the receptor, called this superfamily, hGR in its dimeric state mediates the transactivation of target genes by uniting with specific "glucocorticoid response elements" (GREs) in a promoting region of DNA (26). Its interaction with certain coactivators gives place to one of two mechanisms of gene action: transactivation (induction of gene transcription) or transrepression (repression of gene transcription) (30), thus controlling the expression of genes linked to inflammatory processes, response to stress, glucose homeostasis, and lipid metabolism (5). Moreover, the hGR:GRE complex has other effects such as interacting with NF-KB to block its transcription activity, and avoiding the transcription of cytokines (IL-8), chemokines, cell adhesion molecules (E-selectin), complement factors, and cyclooxygenase-2 (31). The aim of this review is to give an update on these mechanisms and on new GC-mediated effects and the cause of inadequate response to glucocorticoids in specific tissues in disorders such as asthma (22), rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus, chronic lymphocytic leukemia, and glucocorticoid-resistant nasal polyps.

Key words: glucocorticoids (GC), human glucocorticoid receptor (hGR), glucocorticoid response elements (GREs).

Rev Colomb Neumol 2011; 23(1): 9-15.

⁽¹⁾ Estudiante de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

⁽²⁾ Internista Neumólogo, Hospital Militar Central. Jefe de Clínicas Médicas, Coordinador de pre y posgrado de medicina interna, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

⁽³⁾ Residente de Medicina Interna, Universidad Militar Nueva Granada, Hospital Militar Central. Bogotá, Colombia.

⁽⁴⁾ Internista Endocrinólogo, Hospital Militar Central. Profesor Asociado, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Correspondencia: Doctora Ángela Mojica, correo electrónico: angelitamr@hotmail.com y Doctor Robin Rada Escobar, correo electrónico: robinrada1@hotmail.com

Recibido: 10 de enero de 2011. **Aceptado:** 20 de febrero de 2011.

ESTRUCTURA RECEPTOR DEL GLUCOCORTICOIDE HUMANO

El receptor del glucocorticoide humano (HGR) (Figura 1) pertenece a la superfamilia de hormonas esteroideas con acción a nivel nuclear, donde actúa como factor de transcripción regulado por ligando que al acoplarse a éste sufre un cambio a nivel conformacional con posterior activación que le permite reconocer y unirse a una secuencia específica de nucleótidos, estas secuencias específicas en el ADN son conocidas como elementos de respuesta hormonal (HREs). Cuando los complejos ligadores de receptores interactúan con el ADN, alteran el nivel de transcripción (las respuestas pueden ser de activación o represión) del gen asociado, controlando de esta forma la expresión de genes vinculados con procesos de inflamación, respuesta a estrés, homeostasis de la glucosa y del metabolismo lipídico (5).

Gen del receptor del glucocorticoide humano, empalme de variantes y translocación de sus múltiples isoformas (GR α y GR β)

El gen que regula la expresión del receptor del glucocorticoide humano denominado NR3C1 (de la subfamilia de receptores nucleares 3, grupo C, miembro 1) está localizado en el brazo corto del cromosoma 5 (5q31.3) y consta de 9 exones que genera dos isoformas del receptor altamente homólogos entre sí

denominados α y β (6,7), que son idénticas en 727 aminoácidos pero divergen en otros aminoácidos no homólogos dentro de los cuales están 50 aminoácidos de la isoforma HGR α (receptor de glucocorticoide humano isoforma α) y 15 aminoácidos de la isoforma HGR β (receptor de glucocorticoide humano isoforma β); los pesos moleculares de estas isoformas son de 97 y 94 kilodalton respectivamente. La isoforma HGR α reside principalmente en el citoplasma que funciona como un factor de transcripción dependiente de ligando. El HGR β ejerce un efecto dominante negativo sobre la actividad transcripcional de HGR α (8), los cuales se abordarán a continuación.

Isoforma HGR α : clásico

La isoforma α del receptor del glucocorticoide humano (HGR α) contiene 777 aminoácidos y tiene tres dominios principales funcionalmente distintos que son: el dominio N-terminal o dominio inmunogénico (NTD), el dominio de unión al ADN (DBD) y el dominio de unión al ligando (LDB). La HGR α se encuentra principalmente en el citoplasma en ausencia del ligando a glucocorticoides como parte de los complejos hetero-oligoméricos que contienen proteínas de choque térmico (HSP) 90, 70, 50, 20 (9).

El dominio N-terminal (NTD) de la isoforma HGR α contiene un dominio de transactivación denominado función de activación ((AF)-1), que se encuentra localizado

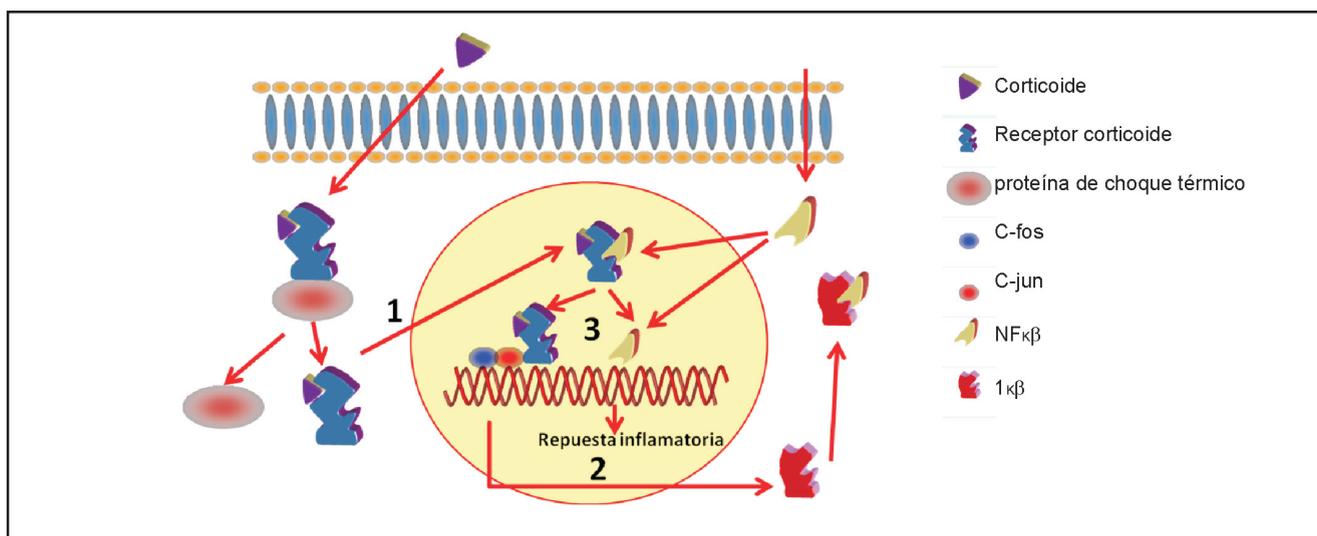


Figura 1. Los glucocorticoides ejercen su efecto antiinflamatorio por varios mecanismos. Los corticoides se unen con el receptor corticoide induciendo cambios conformacionales que lo disocian de la proteína de shock térmico y permiten su migración hacia el núcleo donde se unen a motivos específicos en asociación con un complejo coactivador que comprende c-fos y c-jun; los corticoides ejercen su acción induciendo la expresión del inhibidor del factor nuclear κB impidiendo las acciones de este, el complejo corticoide-receptor también puede ligar directamente el NF κB , por último el complejo corticoide-receptor corticoide puede competir con el NF κB por la disponibilidad de coactivadores limitando sus acciones.

entre los aminoácidos 77 y 262, región que es independiente del ligando y juega un papel importante en la interacción del receptor con las moléculas necesarias para la iniciación de la transcripción mediante coactivadores, moduladores de cromatina y factores basales de transcripción como la ARN polimerasa II, proteína vinculante TATA (TBP) entre otras proteínas asociadas (10).

El dominio LDB de 12 α hélices (que se arreglan en un sándwich de 3 capas, las hélices 1-3 forman la capa exterior del sándwich, las hélices 6, 7, 10 forman la capa externa y 4 hélices 5, 8, 9 forman la capa media del sándwich, creando una cavidad para la unión del ligando en la mayoría de los receptores) y 4 hojas β , las hélices 3, 4, 12, 11 que forman un bolsillo de unión al para el anclaje al glucocorticoide, después de unirse al ligando el GR α sufre un cambio conformacional, se disocia con las proteínas de choque térmico y se dimeriza a través del polo nuclear, dependiente de ATP; proceso mediado por las señales de localización nuclear NL-1 que se encuentra en el sitio de unión del DBD y NL-2. (11)

El dominio de unión al ADN (DBD) de la isoforma HGR α corresponde a los aminoácidos 420-480 que contiene dos enlaces de zinc a través de los cuales el HGR α se une a secuencias específicas del ADN, este dominio se encuentra altamente conservado en el receptor de esteroides. El DBD del HGR también contiene secuencias importantes para la dimerización del receptor y translocación nuclear. La región de bisagra o la región D es una región flexible entre el ADN y el ligando del dominio de unión, su extremo amino-terminal es una parte importante del DBD y participa en su dimerización; de igual forma contiene un dominio de transactivación denominado (AF)-2 que es ligando dependiente y tiene importancia en la dimerización del receptor, la translocación nuclear, la unión a proteínas de choque térmico y la interacción con coactivadores (12).

Además de la transactivación de los genes, la isoforma HGR α modula otras cascadas de transducción de señales a través de interacciones proteína-proteína con factores de transcripción específicos, que pueden ser especialmente importantes en la supresión de la inflamación y de la respuesta inmune por los glucocorticoides (13), influyendo en su capacidad para estimular o inhibir la transcripción.

Isoforma HGRb: variante de empalme

Al igual que la isoforma HGR α , la isoforma original HGR β es ubicua y se encuentra expresada en la mayoría de los tejidos. Esta isoforma se identificó a nivel experimental en la zebra y el pez (14) pero no en los ratones (15). En los humanos puede encontrarse tanto el núcleo

como en el citoplasma y al igual que en la zebra y el pez el gen consta de 9 exones que produce las proteínas zGR α y zGR β que contienen 746 y 739 aminoácidos, que al unirse a los glucocorticoides ejercen una actividad negativa sobre ellos (14).

La isoforma HGR β en humanos contiene 742 aminoácidos, de ellos los primeros 727 aminoácidos comparten el extremo N-terminal de la isoforma HGR α , el HGR β codifica para una serie de aminoácidos no homólogos en el C terminal que a nivel nuclear carecen total o parcialmente del dominio de ligando (LBD) y en su lugar contiene una secuencia de empalme variante específica de aminoácidos C-terminal. Se ha demostrado un total de 13 variantes en vertebrados y al menos nueve de ellos se produce en los humanos, pero ninguno de ellos parece ser ligandos endógenos, estos solamente se unen para inducir la transcripción de los promotores que contienen el elemento de respuesta para la variante respectiva de estos receptores; curiosamente 10 de estas variantes de empalme C-terminal muestra una actividad dominante negativa sobre las propiedades de transactivación de su equivalente (16).

EL EFECTO DOMINANTE NEGATIVO DEL GR β EN GRA INDUCIDA POR LA ACTIVIDAD TRANSCRIPCIONAL

En contraste con el GR α que tiene numerosas y diversas acciones, las acciones del GR β no se habían puesto de manifiesto hasta que se describió su efecto dominante negativo inducido por la transcripción sobre el GR β , casi una década después de la identificación original de esta isoforma del receptor (17).

La actividad dominante negativa del GR β se demostró por primera vez en la transfección transitoria de ensayos en genes impulsores del GR (receptor de glucocorticoides); con posterior confirmación en genes endógenos que respondían a glucocorticoides activados por mitógenos, donde se destacan las proteínas quinasa fosfatasa-1 (MPK-1), miocilina y fibronectina. Además, se demostró que el GR β tiene la capacidad de atenuar la represión inducida por los glucocorticoides de genes que codifican para el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la interleuquina-6 (IL-6) (18)

De igual forma, se confirmó el efecto negativo del GR β en GR α mediada por la transrepresión en análisis de microarrays (19), varios mecanismos han sido reportados, entre los cuales destacan: 1.) la competencia por la unión a través de sus GRE compartida con el DBD, 2.) heterodimerización con GR α y 3.) coactivación a través del dominio AF-1 (20, 21); todos ellos parecen ser eficaces en función de los promotores dentro de los tejidos afectados por esta isoforma GR, varias investiga-

ciones sugieren que el GR β es responsable del desarrollo a la insensibilidad de respuesta a los glucocorticoides en los tejidos específicos donde se expresan, y han sido descritos en diferentes trastornos, la mayoría de ellos asociados a la desregulación de la respuesta inmune, por ejemplo en patologías como: el asma (22), la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, el lupus eritematoso sistémico, la leucemia linfocítica crónica y los pólipos nasales resistentes a glucocorticoides.

En estos estudios se ha visto que las células inmunitarias expresan niveles elevados de GR β , que se correlaciona con una menor sensibilidad a los glucocorticoides. Los niveles elevados de FNT- α , IL-1, 2, 4, 7, 8 y 18 podrían ser responsables en la mayor expresión de las células de GR β en pacientes con condiciones patológicas (23, 24) anteriormente citadas. Igualmente, la presencia de un polimorfismo de nucleósido único en la región no traducida 3' de ARNm del HGR β , aumenta la estabilidad del ARNm y, por lo tanto, causa elevación del GR β lo que se ha asociado a una mayor incidencia de patologías como: hipertensión arterial (25), artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedades isquémicas del corazón, que posiblemente sea explicado por el efecto de la regulación negativa anteriormente mencionada.

MECANISMOS DE ACCIÓN GÉNICOS DE LOS GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides (GC) realizan sus acciones a través de la unión a un receptor intracitoplasmático específico, llamado receptor glucocorticoide humano (RG). El RG es un miembro de la superfamilia de receptores hormonales nucleares de factores de transcripción activados por ligando. Al igual que todos los miembros de esta superfamilia, el RG en su estado dimerico, media la transactivación de Genes Diana mediante su unión a "elementos de respuesta a glucocorticoides" específicos en una región promotora del DNA (26).

De esta manera, se ha tratado de crear un modelo donde al dividir el receptor en dominios, se facilita la comprensión de su mecanismo de acción; este modelo ha dividido al RG en tres dominios: el primero, dominio de unión al ADN (DBD), constituye una zona central corta común en todos los receptores, flanqueada por el segundo dominio o extremo Nterminal (o aminoterminal), el cual contiene la región AF-1 (o independiente de la hormona), que se ha relacionado con la actividad transcripcional y la unión con proteínas coactivadoras y factores transcripcionales, y un extremo C-terminal (o carboxiterminal) relativamente variable, llamado dominio de unión al ligando (LBD), donde se encuentra la región

AF-2, responsable de la unión a la hormona; aunque existen crecientes evidencias de la posible capacidad de esta región para interactuar con otros factores y coactivadores implicados en la transcripción genética. Tanto la interacción entre GCs y RGs como la activación del complejo de iniciación de la transcripción, directamente relacionado con las interacciones entre AF-1/AF-2 y los co-reguladores específicos, generan una actividad génica específica y coordinada. En una primera aproximación, este modelo conceptual es útil, pero no explica hechos, tales como el papel de las modificaciones post-transcripcionales (27).

En ausencia de ligando en RG inactivo, se encuentra en el citoplasma formando un complejo proteico que incluye las proteínas Hsp90 (90 kDa heat shock protein) y Hsp70 (70 kDa heat shock protein), unidas a través del extremo C-terminal (28); formando que se conoce como complejo de receptores heteroméricos (interacción entre el RG y las Hsps), el cual es de gran relevancia ya que se ha demostrado que posee una secuencia llamada "señal de localización nuclear" necesaria en la posterior migración nuclear del RG activado. Dichos resultados demuestran que la eficiencia de importación nuclear se rige por la relativa estabilidad de los complejos de receptores heteroméricos (29). Una vez se une el RG a la hormona, se libera de sus interacciones con las Hsp90 o Hsp70 induciendo un cambio en la conformación del receptor, así su activación (26).

Una vez en el núcleo, el RG a través de su dominio central, se vincula a lugares de unión al ADN (secuencias palindrómicas de 15 pares de bases 5-GGT ACA NNN TGT TCT-3) conocidas como "elementos de respuesta a los glucocorticoides" (GRE), quienes están situados en la región 5' promotora de los genes Diana. La interacción de los dímeros de RG-GC con la doble hélice de ADN en estas regiones y su interacción con determinados coactivadores, darán lugar a los dos mecanismos de acción génica: transactivación (inducción de la transcripción génica) o transrepresión (represión de la transcripción genética) (30).

Represión de la transcripción de genes inflamatorios

Aunque todavía no se conocen con exactitud los aspectos más críticos de las propiedades antiinflamatorias de los GC, parece claro que los efectos inhibitorios sobre la síntesis de citocinas y quimiocinas son particularmente importantes (26). Uno de los mecanismos de transrepresión se realiza mediante "elementos de respuesta a glucocorticoides negativos" o nGRE, los cuales se presume pueden bloquear la transcripción por la unión directa con la maquinaria transcripcional (proteína

de unión o promotora de la caja TATA y ARN polimerasa II), sin embargo, los sitios nGRE actualmente no tienen un completo consenso científico (32). Los genes de la POMC (pro-opiomelanocortina), la prolactina y otros genes neuroendocrinos, cuya represión antes considerada mediada por nGRE, más recientemente ha sido atribuida al bloqueo de reguladores transcripcionales positivos (factores de transcripción) (30). Por lo tanto, el efecto inhibitorio de los GC parece ser en gran medida secundario a interacciones proteína-proteína entre un GR activado y factores de transcripción nuclear, tipo AP-1, NF- κ B o algunas proteínas STAT (signal transducer and activator of transcription) como la STAT-3, STAT-5 y STAT-6 (31).

Acetilación de histonas y la transcripción génica

Estudios recientes apuntan a que los GC pueden tener efectos sobre la estructura de la cromatina del ADN. En la célula en reposo el ADN está firmemente enrollado alrededor de los residuos de histona del núcleo y durante la activación celular, este compacto e inaccesible ADN se hace accesible a los factores de transcripción iniciando la transcripción génica, la cromatina está compuesta de nucleosomas, que están formados por un octómero de 4 histonas, las cuales contienen lisinas altamente conservadas (K) en sus extremos N-terminales, que son los sitios de acetilación. La acetilación de los residuos K se correlaciona con la activación de la transcripción y está regulada por enzimas como la histona acetiltransferasa (HAT) y por la histona deacetilasa (HDAC) (33). El aumento de la transcripción de genes está directamente asociado a un aumento en la acetilación de las histonas, mientras que hipoacetilación se correlaciona con la transcripción reducida o silenciamiento génico (31).

La interacción entre los factores de transcripción proinflamatorios y el GRC puede dar lugar a diferentes efectos en la acetilación de las histonas/desacetilación, a través de uno de los varios mecanismos que probablemente no son exclusivos. La acción represiva de los glucocorticoides puede ser debido a la competencia activa por el sitio de unión con varias moléculas, tales como las proteínas de los receptores nucleares-1 y el correceptor receptor nuclear-1, que se asocian con las proteínas que tienen diferentes actividades histona deacetilasa (34).

Varios factores de transcripción como el NF- κ B y el AP-1 se unen a grandes moléculas de coactivación, como la proteína de fijación CREB (CBP), la cual tiene actividad intrínseca de HAT y forma un puente con la

maquinaria de transcripción basal y la ARN polimerasa II para iniciar la transcripción, por lo tanto los factores de transcripción unidos a la CBP llevan a la acetilación de la histona e incrementan la transcripción genética (37). El RG puede competir con los sitios de unión de otros factores de transcripción en la CBP o, alternativamente, activar moléculas correceptoras de la transcripción que tienen actividad HDAC (35). Ito y colaboradores han demostrado que los GC inhiben la actividad HAT de la fracción p65 del NF- κ B y que el RG recluta HDAC para inhibir la acetilación de la histona H4 en las lisinas 8 y 12 inducida por IL-1 β y TNF- α y de esa forma realizar represión de genes pro-inflamatorios (39).

Igualmente, la unión de complejos GC:RG a GREs en la región promotora de los genes sensibles a glucocorticoides, lleva a la concentración y activación de moléculas co-activadoras transcripcionales como PFC, SCR-1 o de otros cofactores que tiene actividad intrínseca HAT, el proceso resulta en la activación de genes que codifican proteínas antiinflamatorias, como el inhibidor de la secreción de leucoproteasa (SLPI), receptores β 2 adrenérgicos y CD163, hay que aclarar que esta unión es transitoria y de corta duración (35). Es decir, los GC ejercerían su acción antiinflamatoria por un doble mecanismo: inhibiendo la acetilación de las histonas mediada por los factores transcripcionales con actividad intrínseca HAT y reclutando HDAC a los sitios de transcripción (26).

MECANISMOS QUE AFECTAN DE MANERA INDIRECTA LA EXPRESIÓN GÉNICA ANTIINFLAMATORIA MEDIANA POR LOS GLUCOCORTICOIDES

El complejo RG:GRE también interacciona físicamente con NF- κ B para bloquear su actividad transcripcional, se cree que aumenta la proteína llamada inhibidor I κ B α , que lo secuestra en el citoplasma en su estado inactivo, y evita la transcripción de citoquinas (IL-8), quimioquinas, moléculas de adhesión celular (selectina E), factores del complemento, y la cicloxigenasa 2, al impedir la unión del NF- κ B a secuencias de ADN llamados elementos de NF- κ B (31). Otros mecanismos no genómicos propuestos incluyen el antagonismo de factores de transcripción dependientes de la vía de señales JNK (C-Jun N-terminal kinasas), como demuestra el bloqueo de la cascada de activación de las señales JNK mediante la inhibición de la fosforilación en la serina 63/73 por el RG (38). El RG también inhibe la síntesis de proteínas reduciendo la vida media del ARN mensajero mediante una mayor transcripción de ribonucleasas específicas que tienen como diana las regiones ricas en AU de algunos genes, como los que regulan el GM-CSF o la cicloxigenasa (32).

Represión postranscripcional

La represión postranscripcional se lleva a cabo por deadenilación y desacetilación del ARNm, se ha descrito que elementos ricos en AU (adenina-uridina) (ARE), en las regiones 3' no traducidas de los ARNm inestable puede mediar tanto de la señal de estabilización o de desestabilización por los glucocorticoides, además se conoce que, la unión de tristetraprolin a los AREs, promueve la deadenilación y la desestabilización del ARNm, para numerables citoquinas como la IL-1 β , TNF- α y MCP-1 (41). Otro mecanismo probable de acción de los corticoides es la inhibición de la transducción del ARNm en los ribosomas, en este sentido, se ha demostrado la inhibición de síntesis de proteínas ribosomales y factores de iniciación de la transducción (32).

Transactivación de genes antiinflamatorios

La unión del homodímero al DNA, en el GRE, aumentando la expresión de genes, se denomina "transactivación trascricional" y se denomina mecanismo de acción tipo I. La mayor parte de las acciones metabólicas de los corticoides y por consiguiente sus efectos secundarios se basan en este mecanismo (31). Los GC también pueden realizar su efecto inhibitorio sobre la inflamación incrementando la síntesis de proteínas antiinflamatorias, como la lipocortina 1 o anexina -1, la SLPI (serum leukoprotease inhibitor), IL-10 o el antagonista de los receptores de IL-1, así como el de los receptores β 2. Los glucocorticoides incrementan la expresión de los receptores B2 por aumento en la tasa de transcripción de los mismos, a nivel de varios tipos celulares, principalmente a nivel de células del epitelio bronquial, lo cual previene el down regulación que se puede dar en los pacientes asmáticos que reciben en forma crónica B2 de acción prolongada (34). La inducción de la síntesis de estas proteínas es generalmente lenta, por lo que parecen tener un papel en el efecto antiinflamatorio a largo plazo (30).

Otras acciones antiinflamatorias por activación de génica: acciones proinflamatorias se deben a la activación del MAPK (Mitogen activated protein Kinasa) juega un rol central en la inflamación, varios noxas activan MAPK el cual fosforila JUN kinasa activando por medio de esta vía la transcripción de genes para la inflamación. Los glucocorticoides activan la MAPK fosfatasa 1 la cual defosforila e inactiva la JUN kinasa bloqueando la cascada inflamatoria por esta vía. La activación de la MAPK fosfatasa también tiene efectos inhibitorios sobre la actividad de la fosfolipasa A2 lo cual contribuye al efecto antiinflamatorio (33).

El RG también puede incrementar la transcripción genética mediante su unión a factores coactivadores como la CBP, que actúa como puente para la activación

de la ARN polimerasa II, y dar lugar así a la formación de ARN mensajero. Esta unión entre un RG activado y CBP también origina una mayor acetilación de las histonas nucleares, lo cual es esencial para la activación de la ARN polimerasa II. Por ejemplo, concentraciones elevadas de GC aumentan la secreción de SLPI en células epiteliales, lo cual se asocia a una acetilación selectiva de los residuos de lisina 5 y 16 de la histona H4 (32).

Los GC también han sido implicados en el incremento de I κ B α (inhibidor de NF- κ B), que puede inducir una inhibición del NF- κ B en los linfocitos, aunque esto no se ha demostrado en otras líneas celulares (31). La lipocortina 1 y la p11/calpactina, tienen efectos inhibitorios sobre el PLA2 y, por tanto, inhibe la producción de mediadores lipídicos como los leucotrienos, prostaglandinas y factor activador de plaquetas en células epiteliales y leucocito (40). Otro ejemplo de proteína antiinflamatoria incrementada por los GC es la IL-10, que está reducida en los macrófagos alveolares de pacientes con asma y cuya síntesis aumenta con el tratamiento esteroideo, o el antagonista del receptor de IL-1, que inhibe la unión de la proteína inflamatoria IL-1 a su receptor celular (31).

REFERENCIAS

1. Pyter LM, Adelson JD, Nelson RJ. Short days increase hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsiveness. *Endocrinology* 2007; 148(7): 3402-9. Epub 2007 Mar 29.
2. Brown R, Seckl J. Glucocorticoid action in development *Current Opinion in Endocrinology and Diabetes* 2005; 12: 224-32.
3. Jakie?a B, Bochenek G, Sanak M. Glucocorticoid receptor isoforms in steroid-dependent asthma. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120(6): 214-22.
4. Jauregui-Huerta F, Ruvalcaba-Delgadillo Y, Gonzalez-Castañeda R. Responses of glial cells to stress and glucocorticoids. *Curr Immunol Rev* 2010; 6(3): 195-204.
5. Gross KL, Cidlowski JA. Tissue-specific glucocorticoid action: a family affair. *Trends Endocrinol Metab.* 2008 Nov; 19(9): 331-9. Epub 2008 Sep 19.
6. Yudit MR, Cidlowski JA. The glucocorticoid receptor: coding a diversity of proteins and responses through a single gene. *Mol Endocrinol* 2002; 16(8): 1719-26.
7. Turner JD, Muller CP. Structure of the glucocorticoid receptor (NR3C1) gene 5' untranslated region: identification, and tissue distribution of multiple new human exon 1. *J Mol Endocrinol* 2005; 35(2): 283-92.
8. Oakley RH, Jewell CM, Yudit MR, Bofetiado DM. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor beta isoform. Specificity and mechanisms of action. *J Biol Chem* 1999; 274(39): 27857-66.
9. Kino T, Chrousos GP. Glucocorticoid and mineralocorticoid resistance/hypersensitivity syndromes. *J Endocrinol* 2001; 169(3): 437-45.
10. Davies L, Karthikeyan N, Lynch JT. Cross talk of signaling pathways in the regulation of the glucocorticoid receptor function. *Mol Endocrinol* 2008; 22(6): 1331-44. Epub 2008 Mar 12.

11. Savory JG, Hsu B, Laquian IR. Discrimination between NL1- and NL2-mediated nuclear localization of the glucocorticoid receptor. *Mol Cell Biol* 1999; 19(2): 1025-37.
12. Nicolaides NC, Galata Z, Kino T, Chrousos GP, Charmandari E. The human glucocorticoid receptor: molecular basis of biologic function. *Steroids* 2010; 75(1): 1-12. Epub 2009 Oct 7.
13. Reichardt HM, Tuckermann JP, Göttlicher M. Repression of inflammatory responses in the absence of DNA binding by the glucocorticoid receptor. *EMBO J* 2001; 20(24): 7168-73.
14. Schaaf MJ, Champagne D, van Laanen IH. Discovery of a functional glucocorticoid receptor beta-isoform in zebrafish. *Endocrinology* 2008; 149(4): 1591-9. Epub 2007 Dec 20.
15. Otto C, Reichardt HM, Schütz G. Absence of glucocorticoid receptor-beta in mice. *J Biol Chem* 1997; 272(42): 26665-8.
16. Van der Vaart M, Schaaf MJ. Naturally occurring C-terminal splice variants of nuclear receptors. *Nucl Recept Signal* 2009; 7: e007.
17. Bamberger CM, Bamberger AM, de Castro M. Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J Clin Invest* 1995; 95(6): 2435-41.
18. Li LB, Leung DY, Hall CF, Goleva E. Divergent expression and function of glucocorticoid receptor beta in human monocytes and T cells. *J Leukoc Biol* 2006; 79(4): 818-27. Epub 2006 Feb 3.
19. Kino T, Manoli I, Kelkar S, Wang Y, Su YA. Glucocorticoid receptor (GR) beta has intrinsic, GRalpha-independent transcriptional activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 381(4): 671-5. Epub 2009 Feb 25.
20. Bamberger CM, Bamberger AM, de Castro M, Chrousos GP. Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J Clin Invest* 1995; 95(6): 2435-41.
21. Charmandari E, Chrousos GP, Ichijo T. The human glucocorticoid receptor (hGR) beta isoform suppresses the transcriptional activity of hGRalpha by interfering with formation of active coactivator complexes. *Mol Endocrinol* 2005; 19(1): 52-64. Epub 2004 Sep 30.
22. Goleva E, Li LB, Eves PT. Increased glucocorticoid receptor beta alters steroid response in glucocorticoid-insensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(6): 607-16. Epub 2005 Dec 30.
23. Leung DY, Hamid Q, Vottero A. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. *J Exp Med* 1997; 186(9): 1567-74.
24. Tliba O, Damera G, Banerjee A. Cytokines induce an early steroid resistance in airway smooth muscle cells: novel role of interferon regulatory factor-1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008; 38(4): 463-72. Epub 2007 Oct 18.
25. Chung CC, Shimmin L, Natarajan S. Glucocorticoid receptor gene variant in the 3' untranslated region is associated with multiple measures of blood pressure. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(1): 268-76. Epub 2008 Oct 14.
26. De Bosscher K, Haegeman G. Minireview: Latest Perspectives on Antiinflammatory Actions of Glucocorticoids. *Mol Endocrinol* 2009; 23(3): 281-91.
27. Kumar R, Calhoun WJ. Differential regulation of the transcriptional activity of the glucocorticoid receptor through site-specific phosphorylation. *Targets & Therapy* 2008; 2(4): 845-54.
28. Webster JL. The Glucocorticoid Receptor: A Revisited Target for Toxins. *Toxins* 2010; 2: 1357-80.
29. Defranco DB. Role of molecular chaperones in subnuclear trafficking of glucocorticoid receptors. *Kidney International* 2000; 57: 1241-9.
30. Newton R, Holden NS. Separating Transrepression and Transactivation: A Distressing Divorce for the Glucocorticoid Receptor? *Mol Pharmacol* 2007; 72: 799-809.
31. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids - New Mechanisms for Old Drugs. *N Engl J Med* 2005; 353: 1711-23.
32. Adcock IM, Ito K, Barnes PJ. Glucocorticoids Effects on Gene Transcription. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 247-54.
33. Kelly A, Bowen H, Jee YK, Mahfiche N, Soh C, Lee T, et al. The glucocorticoid receptor beta isoform can mediate transcriptional repression by recruiting histone deacetylases. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(1): 203-208. e1. Epub 2007 Oct 29
34. Kagoshima M, Wilcke T, Ito K, Tsaprouni L, Barnes PJ, Punchard N, et al. Glucocorticoid-mediated transrepression is regulated by histone acetylation and DNA methylation. *Eur J Pharmacol* 2001; 429(1-3): 327-34.
34. Kagoshima M, Ito K, Cosio B, Adcock IM; Glucocorticoid suppression of nuclear factor-kappa B: a role for histone modifications; *Biochem Soc Trans.* 2003 Feb;31(Pt 1):60-5.
35. Adcock IM. Glucocorticoid-regulated transcription factors. *Pulm Pharmacol Ther* 2001; 14(3): 211-9.
36. Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, Cosio B, Ito M, Barnes PJ, et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-kappaB suppression. *J Exp Med* 2006; 203(1): 7-13. Epub 2005 Dec 27.
37. De Bosscher K, van den Berghe W, Haegeman G. The Interplay between the Glucocorticoid Receptor and Nuclear Factor-(kappa)B or Activator Protein-1: Molecular Mechanisms for Gene Repression. *Endocr Rev* 2003; 24: 488-522.
38. Tasker GJ, Di S, Malcher-Lopes R. Rapid Glucocorticoid Signaling via Membrane-Associated Receptors; *Endocrinology* 2006; 147: 5549-56.
39. Kim SH, Kim DH, Lavender P, Seo JH, Kim YS, Park JS, et al. Repression of TNF-alpha-induced IL-8 expression by the glucocorticoid receptor-beta involves inhibition of histone H4 acetylation; *Exp Mol Med* 2009; 41(5): 297-306.
40. Castro-Caldas M. Annexin-1: 2nd messenger of the anti-inflammatory actions of glucocorticoids. *Acta Reumatol Port* 2006; 31(4): 293-302.
41. Smoak K, Cidlowski JA. Glucocorticoids Regulate Tristetraprolin Synthesis and Posttranscriptionally Regulate Tumor Necrosis Factor Alpha Inflammatory Signaling. *Molecular and Cellular Biology* 2006; *FALTA VOLUMEN Y NÚMERO*: 9126-35.
42. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids -New Mechanisms for Old Drugs *nejm* 353;16
43. Black JL, Oliver BG, Michael. Molecular Mechanisms of Combination Therapy With Inhaled Corticosteroids and Long-Acting - Agonists *Chest* 2009; 136: 1095-1100.