

Respuesta al tratamiento glucocorticoideo en el asma. Papel de las isoformas α y β del receptor glucocorticoideo

A. Torrego^{a,b}, L. Pujols^b y C. Picado^{a,b}

^aServei de Pneumologia. Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràctica. ^bIDIBAPS. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona.

Introducción

En los consensos médicos y directrices terapéuticas vigentes se considera que en el asma crónica, el empleo de los glucocorticoides (GC), principalmente de forma inhalada, es esencial para el control de la enfermedad¹. No obstante, no todos los individuos responden de la misma forma al tratamiento. En la actualidad se acepta que existe un espectro continuado de respuesta al tratamiento en el que en un extremo situaríamos a aquellos pacientes con una buena respuesta sintomática y funcional pulmonar incluso a dosis bajas de GC inhalados (*máxima corticosensibilidad*), mientras que en el extremo contrario se encuentran los pacientes que no responden en absoluto o muy pobremente al tratamiento con GC, incluso cuando son administrados a dosis elevadas y de forma sistémica (*asma corticorresistente*)^{2,3}. Además, los pacientes que presentan dependencia y/o resistencia al tratamiento esteroideo suponen un mayor reto tanto por los costes sanitarios como por las complicaciones clínicas que comporta el uso prolongado de dosis elevadas de GC, que suele provocar la aparición de importantes efectos secundarios sin que exista una mejoría significativa de la obstrucción de la vía aérea. Estos hechos explican el gran interés que tiene el estudio de las posibles causas tanto clínicas como moleculares de esta deficiente respuesta terapéutica y el hecho de que en los últimos años haya aumentado de forma espectacular el número de trabajos en los que se investigan los mecanismos que intervienen en la respuesta a los GC.

Receptor glucocorticoideo

Los GC están involucrados en la regulación de un gran número de procesos fisiológicos y además son la base terapéutica de muchas enfermedades inflamatorias entre las que se encuentra el asma. Los GC actúan regulando los genes que controlan la síntesis de sustancias que intervienen en las reacciones alérgicas e inflamatorias. Para ello el GC endógeno (cortisol) o el exógeno administrado con finalidad terapéutica (prednisona, de-

xametasona) deben atravesar la membrana celular para unirse a su receptor específico (RG) que se encuentra en el citoplasma. El receptor está en forma inactiva, gracias a su unión a unas proteínas activadas por estrés calórico (*heat shock proteins*), de las cuales se libera cuando entra en contacto con el GC. Posteriormente, el complejo RG-GC penetra en el núcleo y actúa sobre diferentes genes uniéndose a ellos en unas regiones llamadas elementos de respuesta glucocorticoidea intranucleares (*glucocorticoid response elements* [GRE]), y produciendo estimulación (GRE⁺) o inhibición (GRE⁻) de los genes que sintetizan el ARN mensajero (ARNm)

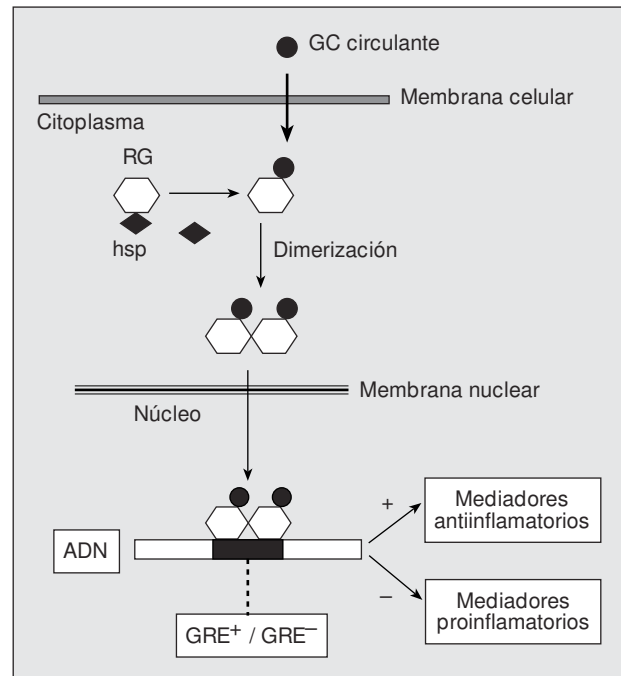


Fig. 1. Modelo del mecanismo de acción de los glucocorticoides (GC). El receptor del glucocorticoide (RG) permanece inactivo en el citoplasma celular ligado a un complejo proteico llamado hsp. Los GC entran en la célula y se unen al RG activándolo. Posteriormente los complejos formados por el RG y el GC se unen formando parejas (dímeros) y son trasladados al núcleo donde se unirán a las regiones promotoras de los genes diana (GRE). Los GRE positivos estimularán la síntesis de ARNm y proteínas de determinados mediadores antiinflamatorios, mientras que los negativos actuarán regulando o reprimiendo la aparición de algunas citocinas y mediadores inflamatorios.

Correspondencia: Dr. A. Torrego.
Servei de Pneumologia. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: atorrego@clinic.ub.es

Recibido: 22-11-2001; aceptado para su publicación: 18-12-2001.

(transcripción genética) responsable de transmitir la información necesaria para la posterior síntesis en los ribosomas celulares (traducción) de diferentes proteínas (citocinas, enzimas) que regulan la respuesta tisular a la inflamación⁴ (fig. 1).

Es bien conocido que los GC regulan, además, numerosos genes involucrados entre otros en el control de la glucosa, la presión arterial, el metabolismo fosfocálcico, etc., de ahí que el uso de glucocorticoides con finalidad antiinflamatoria conlleve la alteración de la función de muchos órganos y tejidos (hiperglucemia, hipertensión, osteoporosis, etc.).

Se han descrito diferentes mecanismos de regulación de la actividad del receptor de GC que hacen referencia a diferentes aspectos enzimáticos, de transporte transmembrana o de interacción con otras proteínas, siendo estos últimos los más conocidos. Así, son conocidas algunas proteínas como la proteína activadora 1 (AP-1) o el factor nuclear kappa B (NF- κ B), denominadas factores transcripcionales. Estas moléculas tienen la capacidad de influir en la síntesis de diferentes mediadores de la respuesta inflamatoria, para lo cual, al igual que los GC, tienen sitios de unión a genes a los que pueden activar como parte de la respuesta inflamatoria.

Estos factores no sólo actúan sobre los genes sino que incluso pueden interactuar y unirse directamente al RG, lo que conlleva una inhibición de la capacidad del GC para poder regular, por ejemplo, las respuestas antiinflamatorias al verse impedida la unión del RG activo a las zonas diana de los genes⁵. Dado que tanto el AP-1 como el NF- κ B aumentan su presencia en situaciones de inflamación, puede ocurrir que la misma inflamación pueda inducir la síntesis de moléculas, por ejemplo AP-1, que bloquean la acción del GC y con ello se potencie la perpetuación del proceso. De hecho uno de los posibles orígenes de una pobre respuesta a los GC en el asma se ha relacionado con una presencia exagerada de estos factores de transcripción que actuarían bloqueando el RG. Estos mecanismos reguladores y modificadores de la acción de los GC ya fueron tratados anteriormente por nuestro grupo⁴.

El presente artículo revisa un nuevo modo de enfocar la regulación de la respuesta a los GC a partir del descubrimiento de la existencia de dos isoformas del receptor. El hallazgo ha motivado una gran controversia sobre la importancia de su papel en la respuesta al tratamiento con GC de las enfermedades inflamatorias en general, y del asma en particular.

Isoformas del receptor glucocorticoideo

El RG puede presentarse en dos formas moleculares diferentes (isoformas α y β)⁶⁻⁹. Ambas isoformas se han encontrado juntas en casi todos los tejidos humanos⁶. La isoforma α (RG α) es la predominante y la única que tiene capacidad para unirse a la hormona y, por tanto, realizar funciones de activación o represión sobre los GRE. La isoforma β (RG β) se forma por un mecanismo alternativo de maduración (corte y empalme) del ARNm (*alternative splicing*), difiriendo de la forma activa tan sólo en los últimos aminoácidos del extremo carboxiterminal. Esta diferencia convertiría al RG β en

incapaz para unirse a la hormona y con la posible particularidad de poder inhibir la acción del RG α sobre los GRE como se puso de manifiesto en diferentes trabajos^{6,7,14}. La posibilidad de que un aumento en la presencia del RG β pueda actuar como potente inhibidor de la isoforma activa α , y con ello reducir la eficacia de los GC, ha generado un debate científico acerca del papel que la isoforma β del RG podría ejercer realmente en la respuesta a los GC.

Papel del RG β en la respuesta al tratamiento con GC

Los primeros trabajos publicados sobre la detección del ARNm que codificaba para el RG β mediante técnicas de RT-PCR pusieron de manifiesto la presencia de dicho ARNm en una amplia variedad de tejidos humanos adultos y fetales, así como en diversas líneas celulares^{6,7}, apareciendo también algunos artículos que demostraban una presencia significativa de la proteína del RG β ^{10,11}. En este sentido, es de destacar el trabajo de De Castro et al¹⁰, en el que usando técnicas de Western blot e inmunocitoquímica encontraron que el RG β estaba presente en una gran variedad de tejidos humanos y líneas celulares, y estaba en algunos casos, como en los neutrófilos, expresado en valores equiparables a los del RG α . No obstante, en otros estudios en los que se emplearon técnicas de Northern blot y RT-PCR semicuantitativa, para cuantificar los valores del ARNm de ambas isoformas del RG, se pudo demostrar que la cantidad de ARNm del RG β era de 300 a 600 veces menor que la del RG α , en diferentes líneas celulares⁷. Otros trabajos recientes como el de Honda et al¹³, realizado en pacientes con una colitis ulcerosa corticorresistente, el de Gagliardo et al¹², sobre individuos con asma corticodependiente, y el de Pujols et al¹⁶, que analiza la expresión y regulación de ambas isoformas en células humanas del epitelio respiratorio, han confirmado que la isoforma α se encuentra en valores mucho más elevados que la isoforma β . Estos datos demuestran la controversia que existe a la hora de atribuir un posible efecto negativo del RG β sobre el RG α .

Dado que la presencia de ARNm que codifica para RG β se ha detectado en diferentes tejidos, la importancia de saber en qué medida este ARNm tiene repercusión biológica es un tema de máximo interés, es decir, conocer cuándo y a qué concentraciones aparece la proteína del RG β . En ese sentido, diferentes laboratorios dedicaron esfuerzos para desarrollar anticuerpos específicos para la detección de ambas isoformas^{8,10,15}. La utilización de anticuerpos diferentes contra las dos isoformas parece ser, al menos en parte, la responsable de las discrepancias en los resultados obtenidos por diferentes grupos, ya que el grado de afinidad y especificidad de los anticuerpos empleados está directamente relacionado con la eficacia de las técnicas que se utilizan para la detección y cuantificación de ambas isoformas. Así, la utilización de un solo anticuerpo que reconociese las isoformas por su región común parece más apropiada a la hora de comparar las diferencias entre los niveles de ambas isoformas utilizando técnicas de detección de

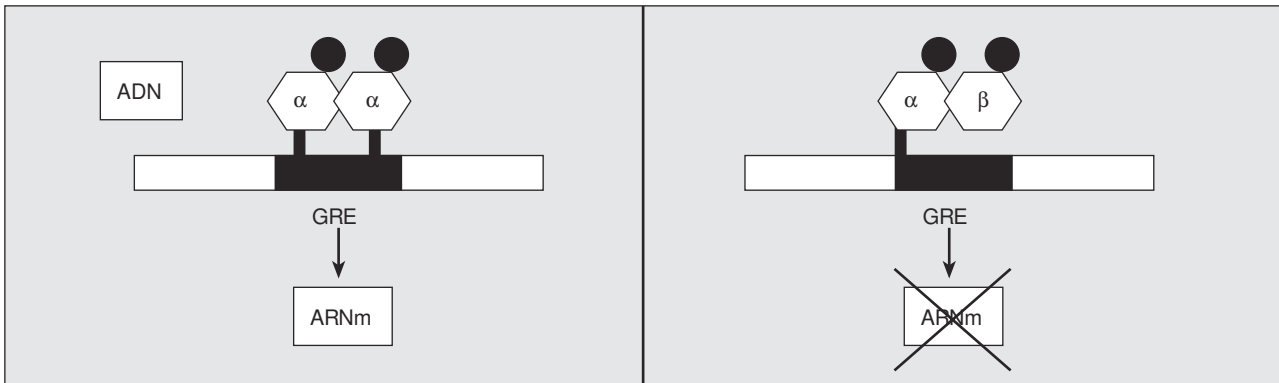


Fig. 2. Parte izquierda de la figura: los dimeros constituidos por dos complejos de RG + GC actúan sobre los genes en las regiones GRE regulando la síntesis de diversas proteínas. Parte derecha de la figura: cuando se forma un dímero heterogéneo debido a la presencia de la isoforma β del RG se produce un déficit en la unión al ADN y, por tanto, se ve alterada la acción biológica del GC.

proteínas como el Western blot, como así ha podido demostrarse en un reciente estudio de Webster et al²⁷, que encontró valores elevados de RG β en células HeLa-S3 estimuladas con citocinas (factor de necrosis tumoral [TNF] α o interleucina [IL] 1), permitiendo así establecer comparaciones *a priori* más adecuadas entre las dos isoformas.

Mecanismo de acción

Como se ha señalado anteriormente, tras unirse al GC en el citoplasma de las células, el RG y la hormona forman un complejo que se une con otro complejo homólogo formando dimeros^{17,18}.

Existen datos que sustentan la idea de que los dimeros formados por la asociación de formas α y β son incapaces de efectuar su acción reguladora sobre los GRE^{7,19} (fig. 2); sin embargo, otros autores consideran que todavía no está claramente demostrado que el RG β pueda ejercer un efecto dominante negativo sobre las acciones del RG α . Así, Bamberger et al⁶, utilizando una línea celular, las COS-7, transfectadas con un virus (MMTV-luciferasa) que introducía el RG β artificialmente, demostraron que un incremento en la producción del RG β podía actuar de forma negativa sobre los efectos de la hormona en las células, ejerciendo un efecto inhibitor del RG α . En concordancia con estos resultados, Oakley et al⁷ también demostraron los efectos negativos que el RG β era capaz de ejercer sobre los RG α en otra línea celular, la constituida por células HeLa-S3, situación en la que el RG β era más abundante que el α . Por otro lado, han aparecido trabajos que demostraban la influencia negativa que el RG β puede ejercer en la actividad antiinflamatoria del RG α , al comprobarse que un aumento de la isoforma β es capaz de reducir la potencia de la α para disminuir la actividad del factor de transcripción NF- κ B, un potente agente proinflamatorio cuya importancia ha sido comentada previamente. Estas observaciones se emplean para sostener la hipótesis de que el RG β puede reducir el efecto antiinflamatorio de los GC¹⁴.

A pesar de los resultados anteriormente expuestos, el mecanismo por el que el RG β ejercería su efecto regu-

lador negativo del RG todavía no ha sido aclarado. Por ejemplo, la formación de heterodimeros α y β , que por un simple mecanismo competitivo serían capaces de anular el efecto de los GC, se ha puesto en duda, dada la existencia de diversos trabajos que demuestran la marcada diferencia de concentraciones entre ambas isoformas, como ya se ha mencionado anteriormente. Además, han aparecido estudios discrepantes que han puesto de manifiesto la ausencia de efecto del RG β sobre los factores transcripcionales como el AP-1 o el NF- κ B^{20,21}.

Por otro lado, se han publicado otros trabajos en los que no se ha conseguido demostrar un efecto represor del RG β sobre el RG α , todo ello en diferentes modelos de células transfectadas como las Jurkat T, o las COS-7 y COS-1^{15,20-22}. Esta discrepancia de resultados se ha atribuido a diferentes hechos: en primer lugar, podrían existir diferencias en la técnica o en la especificidad de los vectores usados para la transfección de las células. En este sentido, parece crucial conseguir en el futuro un buen control de estas diferencias con el fin de conseguir una correcta interpretación de los resultados que se obtengan. Además, también se ha sugerido que el posible efecto represor podría ser de tipo específico de célula, o incluso que una sobreexpresión del RG β sería consecuencia de la misma respuesta inflamatoria²³. El trabajo de Sousa et al²⁴ está de acuerdo con esta última opinión, y también pone de manifiesto una mayor expresión del RG β en células inflamatorias extraídas de la piel tras una prueba de la tuberculina de asmáticos corticorresistentes en comparación con los corticosenesibles.

Con respecto a este último hecho, y aunque todavía no son bien conocidos los mecanismos que modificarían el proceso de *splicing* alternativo, varios trabajos relacionan la presencia del RG β con la reacción inflamatoria. En diferentes estudios se demuestra una relación entre la presencia de marcadores inflamatorios como la IL-2 o la IL-4, la existencia del RG β y el grado de respuesta a los GC^{12,24,26,29-32}. Asimismo, se ha podido demostrar que la intervención mediante estímulos proinflamatorios, como diversas citocinas o antígenos microbianos, es capaz de inducir una disminución de la acción de los GC sobre las células y, paralelamente, un incremento en la detección de la isoforma β del RG^{29,30,33}.

Papel de la isoforma β en la respuesta terapéutica a los glucocorticoides

Al repasar la bibliografía destaca que también han aparecido diferentes opiniones en cuanto al papel que el RG β puede ejercer en la respuesta clínica al empleo terapéutico de los GC en determinadas enfermedades como el asma. Las primeras dificultades aparecen a la hora de definir el concepto de corticorresistencia en el asma. De un modo operativo, la mayoría de los trabajos cataloga a estos pacientes como aquellos asmáticos que, partiendo de un volumen espiratorio máximo del primer segundo (FEV₁) basal inferior al 70-80% del valor de referencia, no consiguen una mejoría igual o superior al 15% de dicho valor tras la administración de una pauta oral de glucocorticoides, que suele ser 40 mg al día durante una o 2 semanas. Esta definición, o más bien criterio de selección de pacientes, no está exenta de diversas limitaciones, como el papel que pueden tener los GC inhalados, los otros efectos que los GC pueden ejercer en el organismo humano o la presencia de factores externos o internos al organismo, no controlados y que podrían hacer variar el patrón de respuesta al tratamiento. En relación con este último punto, Demoly et al²⁸ demostraron que el grado de resistencia al tratamiento esteroideo podía variar dentro de un mismo grupo de pacientes asmáticos durante un período de seguimiento de 6 meses, de modo que algunos pacientes clasificados previamente como *corticorresistentes*, de acuerdo con su respuesta a un tratamiento con GC, eran posteriormente considerados *corticosensibles*, al demostrar en una segunda prueba una respuesta considerada como normal o propia de un asmático *corticosensible*.

Existen diversos trabajos que han tratado de relacionar la presencia del GR β con la resistencia a los GC. Así, existen algunos trabajos que, mediante la utilización de técnicas de PCR y/o inmunohistoquímica, han demostrado un incremento del RG β en pacientes con asma corticorresistente^{24,25}. En esta línea está el estudio de Hamid et al²⁶, que demostraron mediante técnicas de inmunohistoquímica aplicadas en células T de lavado broncoalveolar y células mononucleares de sangre periférica de pacientes con asma *corticorresistente*, una presencia significativamente mayor de células positivas para el RG β con respecto a los mismos grupos celulares obtenidos de pacientes con asma *corticosensible* o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En este mismo trabajo también se ponía de manifiesto la presencia de una disminución de la relación entre las isoformas α y β de los pacientes corticorresistentes. No obstante, respecto a este último hallazgo, la utilización de dos anticuerpos diferentes en la detección de ambas isoformas ha sido motivo de polémica por las posibles diferencias de afinidad de los dos anticuerpos empleados y, por tanto, la imposibilidad de poder establecer comparaciones cuantitativas entre ambas isoformas.

Existen también otros trabajos realizados en pacientes que presentaban alteraciones en la respuesta a los GC que han puesto de manifiesto resultados que ponían en duda el papel del RG β en esta falta de respuesta al tratamiento. Así, utilizando técnicas de PCR y Western

blot, Gagliardo et al¹² encontraron un claro predominio del ARNm de la isoforma α del RG respecto a la β en las células mononucleares de sangre periférica de individuos normales, con asma intermitente y con asma corticodependiente. Además, en ninguno de los grupos expuestos pudo detectarse la proteína del RG β .

Existen otros trabajos realizados en otras enfermedades, como el de Honda et al¹³ llevado a cabo en pacientes con colitis ulcerosa corticorresistente o los efectuados en células de pólipos nasales por parte de Pujols et al (comunicación personal) y Hamilos et al³⁵. En ambos casos se ha podido detectar ARNm del RG β , llegando incluso a correlacionarse con el número de células inflamatorias del tejido analizado, pero siempre en unos valores significativamente menores que los del RG α y con una baja o nula presencia de la proteína.

Una de las críticas más habituales al posible papel del RG β en la inducción de corticorresistencia se basa en que su habitual presencia escasa difícilmente puede actuar como bloqueadora de la forma activa α , de ahí que se cuestione el papel del RG β en la respuesta terapéutica a los GC en el asma y en otras enfermedades inflamatorias.

Conclusiones

La base terapéutica de un gran número de enfermedades que, como el asma, desde un punto patogénico se sustentan sobre una base inflamatoria, se basa en el empleo de agentes con efecto antiinflamatorio, y más concretamente en el empleo de GC. Es bien conocido que la respuesta a los GC es variable de unos individuos a otros y existen algunos pacientes con una respuesta pobre o nula a estos agentes. Es precisamente este subgrupo de *asmáticos corticorresistentes* el que supone un mayor reto tanto clínico como científico, dadas las dificultades de tratamiento que plantea y la gran variedad de factores que pueden estar implicados en esta deficiente respuesta.

Uno de los campos y debates científicos abiertos durante los últimos años para intentar determinar algunas de las razones que justifiquen esta variabilidad se ha centrado en los mecanismos que regulan la unión, síntesis y acción del RG al que el GC se une para poder realizar posteriormente su acción en la regulación intranuclear de la síntesis de moléculas implicadas en la inflamación. Un descubrimiento reciente ha añadido más motivos de debate. Se trata de la descripción de las dos isoformas (α y β) del RG. La isoforma β , producto de una maduración alternativa del ARNm, podría actuar en contraposición a la α , que es la biológicamente activa, y con ello ejercer un efecto represor global sobre los GC.

Como se ha expuesto anteriormente, y a pesar de que diversos resultados aparecidos en la bibliografía apuntaban al RG β como posible responsable de la resistencia que algunos pacientes tenían a los GC, otros trabajos posteriores han intentado argumentar lo contrario basándose en las diferencias de valores de ambas isoformas en las células estudiadas. Existen discrepancias atribuibles a diferencias en los métodos empleados en los estudios por los diferentes grupos. Probablemente parte de estas dudas se vayan resolviendo con la aparición de nuevos

trabajos que sigan relacionando los hallazgos clínicos con el comportamiento celular y los mecanismos moleculares que los regulan. En este sentido, parece de máximo interés el desarrollo de líneas celulares o animales transgénicos que sobreexpresen el GR β , y que quizá en un futuro puedan contribuir a desarrollar técnicas de identificación temprana de estos pacientes.

En cualquier caso, y dadas la heterogeneidad y la complejidad de los mecanismos que regulan la respuesta a los GC, es de gran relevancia avanzar en este campo, ya que puede ser la clave para resolver el grave problema que representa el asma moderada y grave que no puede ser adecuadamente controlada al no responder o hacerlo pobremente al tratamiento con GC. Dado que los GC son el tratamiento más eficaz en el asma y al no contar hoy día con una terapia alternativa para los casos en los que estos fármacos fracasan, la posibilidad de conocer el origen del fracaso permitirá diseñar nuevas estrategias terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention. Global initiative for asthma. Bethesda: National Institutes of Health. National Heart, Lung and Blood Institute, 1998.
2. Durham SR, Assoufi B, Corrigan CJ. Patterns of response to corticosteroids. In: Szefer SJ, Leung D, editors. Severe asthma. Pathogenesis and clinical management. New York: Marcel Dekker, Inc., 1996; p. 243-52.
3. Lane SJ, Lee TH. Glucocorticoid-resistant asthma. In: Holgate ST, Boshey HA, Fabbri LM, editors. Difficult asthma. London: Martin Dunitz Ltd., 1999; p. 389-412.
4. Mullol J, Pujols L, Picado C. Mecanismos de acción de los glucocorticoides. Aplicación al tratamiento de la inflamación bronquial. Arch Bronconeumol 1996;32:527-34.
5. Di Croce L, Okret S, Kersten S, Guftafsson JA, Parker M, Wahli W, et al. Steroid and nuclear receptors. Villefranche-sur-Mer, France, May 25-27, 1999. EMBO J 1999;18:6201-10.
6. Bamberger CM, Bamberger AM, De Castro M, Chrousos GP. Glucocorticoid receptor β , a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. J Clin Invest 1995;95:2435-41.
7. Oakley RH, Sar M, Cidlowsky JA. The human glucocorticoid beta isoform. Expression, biochemical, properties and putative functions. J Biol Chem 1996;271:9550-9.
8. Oakley RH, Webster JC, Sar M, Parker C, Cidlowsky JA. Expression and subcellular distribution of the β -isoform of the human glucocorticoid receptor. Endocrinology 1997;138:5028-38.
9. Bamberger CM, Bamberger AM, Wald M, Chrousos GP, Schulte HM. Inhibition of mineralocorticoid activity by the beta-isoform of the human glucocorticoid receptor. J Steroid Biochem Mol Biol 1997;60:43-50.
10. De Castro M, Elliot S, Kino T, Bamberger C, Karl M, Webster E, et al. The non-ligand binding β -isoform of the human glucocorticoid receptor (hGR β): tissue levels, mechanism of action, and potential physiologic role. Mol Med 1996;2:597-607.
11. Shahidi H, Vottero A, Stratakis CA, Taymans SE, Karl M, Longui CA, et al. Imbalanced expression of the glucocorticoid receptor isoforms in cultured lymphocytes from a patient with systemic glucocorticoid resistance and chronic lymphocytic leukemia. Biochem Biophys Res Commun 1999;254:555-65.
12. Gagliardo R, Chanez P, Vignola AM, Bousquet J, Vachier I, Godard P, et al. Glucocorticoid receptor α and β in glucocorticoid dependent asthma. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:7-13.
13. Honda M, Orii F, Ayabe T, Imai S, Ashida T, Obara T, et al. Expression of glucocorticoid receptor β in lymphocytes of patients with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. Gastroenterology 2000;118:859-66.
14. Oakley RH, Jewell CM, Yudit MR, Bofetiado DM, Cidlowski JA. The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor beta isoform: specificity and mechanism of action. J Biol Chem 1999;274:27857-66.
15. Hecht K, Carlstedt-Duke J, Stierna P, Gustafsson J-A, Brönne-gard M, Wikström AC. Evidence that the β isoform of the human glucocorticoid receptor does not act as a physiologically significant repressor. J Biol Chem 1997;272:26659-64.
16. Pujols L, Mullol J, Pérez M, Roca Ferrer J, Juan M, Xaubert A, et al. Expression of the human glucocorticoid receptor α and β isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. Am J Respir Cell Mol Biol 2001;24:49-57.
17. Burnstein KL, Cidlowski JA. Regulation of gene expression by glucocorticoids. Annu Rev Physiol 1989;51:683-99.
18. Beato M. Gene regulation by steroid hormones. Cell 1989;56:335-44.
19. Giguere V, Hollenberg SM, Rosenfeld MG, Evans RM. Functional domains of the human glucocorticoid receptor. Cell 1986;46:645-52.
20. Bamberger CM, Else T, Bamberger AM, Beil FU, Schulte HM. Regulation of the human interleukine-2 gene by the alpha and beta isoforms of the glucocorticoid receptor. Mol Cell Endocrinology 1997;136:23-8.
21. De Lange P, Koper JW, Brinkmann AO, De Jong FH, Lamberts SW. Natural variants of the β isoform of the human glucocorticoid receptor do not alter sensitivity to glucocorticoids. Mol Cell Endocrinology 1999;153:163-8.
22. Brogan IJ, Murray IA, Cerillo G, Needham M, White A, Davis JR. Interaction of glucocorticoid receptor isoforms with transcription factors AP-1 and NF-kappa B: lack of effect of glucocorticoid receptor β . Mol Cell Endocrinology 1999;157:95-104.
23. Gagliardo R, Vignola AM, Mathieu M. Is there a role for glucocorticoid receptor beta in asthma? Respir Res 2001;2:1-4.
24. Leung D, Hamid Q, Vottero A, Szefer SJ, Surs W, Minshall A, et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor β . J Exp Med 1997;186:1567-73.
25. Sousa AR, Lane SJ, Cidlowski JA, Staynov DZ, Lee TH. Glucocorticoid resistance in asthma is associated with elevated in vivo expression of the glucocorticoid receptor beta-isoform. J Allergy Clin Immunol 2000;105:943-50.
26. Hamid Q, Wenzel S, Hauk PJ, Tscipoulos A, Wallaert B, Lafitte J, et al. Increased glucocorticoid receptor β in airway cells of glucocorticoid-insensitive asthma. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1600-4.
27. Webster JC, Oakley RH, Hewell CM, Cidlowsky JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative β isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. Proc Natl Acad Sci USA 2001;98:6865-70.
28. Demoly P, Jaffuel D, Mathieu M, Sahla H, Godard P, Michel FB, et al. Glucocorticoid insensitivity asthma: a one year clinical follow up pilot study. Thorax 1998;53:1063-5.
29. Leung DYM, Hamid Q, Vottero A, Szefer SJ, Surs W, Minshall E, et al. Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. J Exp Med 1997;196:1567-74.
30. Sher ER, Leung DYM, Surs W, Kam JC, Zieg G, Kamada AK, et al. Steroid-resistant asthma: cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. J Clin Invest 1994;93:33-9.
31. Leung DYM, Martin RJ, Szefer SJ, Sher ER, Ying S, Kay AB, et al. Dysregulation of interleukine 4, interleukine 5, and interferon gamma gene expression in steroid-resistant asthma. J Exp Med 1995;181:33-40.
32. Spahn JD, Szefer SJ, Surs W, Doherty DE, Nimmagadda SR, Leung DYM. A novel action of IL-13: induction of diminished monocyte glucocorticoid receptor-binding affinity. J Immunol 1996;181:33-40.
33. Hauk PJ, Hamid QA, Chrousos GP, Leung DYM. Induction of corticosteroid insensitivity in human PBMCs by microbial superantigens. J Allergy Clin Immunol 2000;105:782-7.
34. Lane SJ, Arm JP, Staynov DZ, Lee TH. Clinical mutational analysis of the human glucocorticoid receptor cDNA in glucocorticoid-resistant bronchial asthma. Am J Respir Cell Mol Biol 1994;11:42-8.
35. Hamilos DL, Leung DYM, Muro S, Kahn AM, Hamilos SS, Thawley SE, et al. GR β expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. J Allergy Clin Immunol 2001;108:59-68.