



Editorial

Resistencia a glucocorticoides: una pieza más para el puzzle[☆]

Resistance to Glucocorticoids: Another Piece of the Jigsaw

David Ramos-Barbón

Servei de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

El desarrollo actual de nuevos fármacos se basa en la investigación previa de mecanismos fisiopatológicos de enfermedad, cuyo conocimiento en el plano de la biología celular y molecular apunta a potenciales dianas terapéuticas. En la denominada «fase de descubrimiento» en términos de la industria farmacéutica, extensas baterías de moléculas se someten a escrutinio para analizar su capacidad de antagonizar un receptor en particular, bloquear la actividad de cierta enzima implicada en una determinada vía de señalización, etc. Solamente una selección limitada de dichas moléculas candidatas a fármacos pasa a estadios posteriores de desarrollo, donde sus efectos se estudian ampliamente a lo largo de una trayectoria que, selectivamente, abre la puerta al desarrollo clínico del potencial medicamento. Se trata de una estrategia de desarrollos terapéuticos en la que el mecanismo de acción del potencial fármaco, de diseño y por lo tanto conocido, es dirigido sobre una profunda base fisiopatológica. Solamente la tecnología reciente nos ha facilitado este tipo de abordaje «anterógrado», es decir, del conocimiento de un mecanismo de función o enfermedad hacia su manipulación farmacológica. Sin embargo, no mucho tiempo atrás, las soluciones terapéuticas tenían en gran parte un origen empírico en el que para un compuesto se descubrían propiedades beneficiosas (y efectos no deseados) sin conocerse su mecanismo de acción. Para un buen número de medicamentos con este tipo de origen, desde el ácido acetilsalicílico hasta la teofilina, su vida útil ha alcanzado nuestros días sin agotamiento y sus mecanismos de acción han sido sin embargo aprendidos con gran posterioridad a su utilización terapéutica, y aún de forma incompleta. En este proceso «retrógrado», de la aplicación terapéutica hacia el aprendizaje de sus mecanismos de acción, son paradigmáticos los glucocorticoides. Siguiendo los primeros usos clínicos de la cortisona en los años cuarenta del siglo pasado^{1,2} y durante un ya muy largo trecho de nuestra historia hasta nuestros días, los glucocorticoides nos han acompañado como el tratamiento antiinflamatorio más efectivo disponible para un gran espectro de afecciones de base inmunológica, sea autoinmunitaria o alérgica, desde la artritis reumatoide y la enfermedad intestinal inflamatoria hasta la rinitis

atópica y el asma. Durante su recorrido más reciente como parte de nuestro arsenal terapéutico, los glucocorticoides se han diversificado extensamente, tanto farmacológicamente como en cuanto a procedimientos de administración, y se han producido avances significativos en el conocimiento de sus mecanismos de acción. Sin embargo, los glucocorticoides presentan un puzle adicional más allá de su complejo mecanismo de acción: los mecanismos de resistencia a glucocorticoides, cuyo comportamiento y variabilidad son escasamente comprendidos. De entrada, distintas enfermedades con base inflamatoria constituyen en su comportamiento general diferentes categorías de respuesta o de resistencia. Los glucocorticoides inhalados son piedra angular del tratamiento del asma, la cual se controla con bajas dosis en un porcentaje importante de los pacientes. Sin embargo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la fibrosis quística o la fibrosis pulmonar intersticial son altamente resistentes. Como complicación adicional, existe resistencia a glucocorticoides en determinados individuos con enfermedades respondedoras *per se*. Aproximadamente un 10% de los pacientes con asma y un 30% de los pacientes con artritis reumatoide muestran una respuesta limitada frente a altas dosis de glucocorticoides³. Más allá de los mecanismos de acción terapéutica, el estudio de los mecanismos de resistencia es en consecuencia un campo de alto interés actual por su potencial para desvelar nuevas vías de control en los pacientes no respondedores, o incluso en enfermedades no respondedoras.

Tras la unión de los glucocorticoides a su receptor, de localización intracitoplasmática, se produce una traslocación del complejo formado por la molécula de glucocorticoide y el receptor activado al interior del núcleo celular donde, mediante su interacción con secuencias específicas de ADN y otros co-factores, activa la transcripción de genes que codifican mediadores inmunorreguladores y reprime la expresión de genes proinflamatorios. Asimismo, los glucocorticoides tienen la capacidad de facilitar en el citoplasma la degradación del ARN mensajero de ciertos mediadores inflamatorios. En conjunto, estos mecanismos y la subsiguiente cascada de efectos conducen a las acciones terapéuticas conocidas. Respecto de los mecanismos de resistencia a glucocorticoides, los datos actualmente disponibles sugieren que no existe una vía principal o «interruptor» crítico, sino que dichos mecanismos son diversos, actúan sobre distintos puntos de las vías de acción terapéutica, y probablemente se combinan de forma variable. El conocimiento

[☆] A la memoria del Dr. Manel Barbanj, director y vital impulsor del Centro de Investigación de Medicamentos (CIM) del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Correo electrónico: DRamosB@santpau.cat

recabado hasta la fecha a través de diversos trabajos nos presenta este panorama de complejidad. Pero nos indica asimismo que existen mecanismos identificables y por descubrir de resistencia a los glucocorticoides, y por lo tanto potenciales metas de intervención farmacológica trasladable a beneficios clínicos. En este número de *Archivos de Bronconeumología*, Embid et al⁴ investigan una de las posibles dianas de los mecanismos de resistencia, que es la traslocación nuclear del receptor de glucocorticoides activado como paso indispensable para su acción. Para ello emplearon una interesante estrategia de accesibilidad a tejido vivo humano cultivable, en un contexto de enfermedad con resistencia característica al tratamiento glucocorticoideo: la poliposis nasal. Aprovechando el hecho de la asociación entre asma, hipersensibilidad a aspirina y poliposis nasal, Embid et al fueron de este modo capaces de generar cultivos celulares de vía aérea superior en una población de estudio que ha incluido asmáticos de diferentes características, además de un grupo de sujetos control bajo indicación de cirugía nasal correctora. Al analizar en fibroblastos la capacidad de traslocación nuclear del receptor de glucocorticoides frente a dexametasona o budesonida, los autores no encontraron diferencia entre los asmáticos clasificados por categoría de gravedad según la *Global Initiative for Asthma Management* (GINA)⁵ o entre asmáticos y sujetos control, y tampoco entre asmáticos con o sin hipersensibilidad a aspirina. Los asmáticos en categoría leve mostraron una tendencia no estadísticamente significativa hacia una aceleración de la traslocación del receptor de glucocorticoides frente a budesonida (e interesante no frente a dexametasona) con respecto a los sujetos control y los sujetos con asma moderada-grave, siendo estos dos últimos grupos prácticamente superponibles. Considerando la posibilidad de que una falta de potencia estadística haya impedido detectar este resultado como significativo, se trata de un hallazgo de interés para la generación de hipótesis en una original dirección, por cuanto reflejaría un potencial mecanismo de favorecimiento activo de la respuesta a glucocorticoides al nivel de la traslocación del receptor en los asmáticos leves, más que una resistencia en los asmáticos de niveles superiores de gravedad, los cuales regresan con muy exacta aproximación a la línea de los sujetos control. Estos datos merecen especial atención por el hecho de que la escasa investigación previa en el terreno clínico sobre la traslocación nuclear del receptor de glucocorticoides en asmáticos de distinta gravedad se realizó con dexametasona exclusivamente^{6,7} o se llevó a cabo en ausencia de grupo control⁷, et al observan asimismo como novedoso hallazgo una disminución de la traslocación del receptor de glucocorticoides en los asmáticos atópicos frente a los no atópicos. Este resultado es consistente con una disminución de la afinidad del receptor observada en sujetos atópicos por otros autores⁸ y ofrece la particular relevancia de ser un hallazgo obtenido directamente sobre lesiones inflamatorias de la vía respiratoria.

En conjunto, el artículo de Embid et al contribuye a un avance significativo de conocimiento sobre el papel de la traslocación nuclear del receptor de glucocorticoides en la respuesta terapéutica de la vía respiratoria. Por una parte, el resultado sobre traslocación frente a budesonida sugiere una posible dirección a seguir en investigaciones subsiguientes que, de ser confirmatorias sobre el patrón de los datos aquí presentados, podrían originar un nuevo concepto de mecanismos activamente facilitadores de la respuesta a glucocorticoides específicos. ¿Se puede explicar enteramente la refractariedad a glucocorticoides a través de mecanismos de resistencia, o existen mecanismos facilitadores de respuesta a glucocorticoides como brazo regulador en ciertas fases o formas de respuesta inmunitaria? ¿Existe diversidad de comportamiento entre diferentes glucocorticoides sintéticos en este aspecto? Por otra parte, el novedoso hallazgo de una diferencia de respuesta de traslocación entre asmáticos atópicos y no atópicos proporciona una potencial herramienta en un contexto actual en el que se investiga activamente la forma de subclasificar a los asmáticos según fenotipos predictores de manejo y respuesta terapéutica⁹. La continuación de este tipo de investigaciones sobre mecanismos de sensibilidad o resistencia a los glucocorticoides puede aportar avances importantes con traslación clínica.

Bibliografía

1. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Adrenocortical hormone in arthritis: preliminary report. *Ann Rheum Dis*. 1949;8:97-104.
2. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, Polley HF. Effects of cortisone acetate and pituitary ACTH on rheumatoid arthritis, rheumatic fever and certain other conditions. *Arch Intern Med (Chic)*. 1950;85:545-666.
3. Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet*. 2009;373:1905-17.
4. Embid C, Fernández-Bertolín L, Pujols L, Alobid Isam, Mullol J, Picado C. Traslocación nuclear del receptor de glucocorticoides en fibroblastos de pacientes asmáticos con poliposis nasal insensible al tratamiento glucocorticoideo. *Arch Bronconeumol*. 2010;211:155-221.
5. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J*. 2008;31:143-78.
6. Matthews JG, Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Defective glucocorticoid receptor nuclear translocation and altered histone acetylation patterns in glucocorticoid-resistant patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1100-8.
7. Goleva E, Li LB, Eves PT, Strand MJ, Martin RJ, Leung DY. Increased glucocorticoid receptor beta alters steroid response in glucocorticoid-insensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:607-16.
8. Nimmagadda SR, Szeffler SJ, Spahn JD, Surs W, Leung DY. Allergen exposure decreases glucocorticoid receptor binding affinity and steroid responsiveness in atopic asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:87-93.
9. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368:804-13.