

Rola selektywnych modulatorów receptorów glikokortykosteroidowych w praktyce klinicznej

The role of selective modulators of glucocorticosteroid receptors in clinical use

Marcin Szczepanik, Oliwia Bochniak

Katedra i Zakład Fizjologii, Wydział Medycyny i Stomatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Streszczenie

Glikokortykosteroidy (GKS) są bardzo ważnymi substancjami w ludzkim organizmie. Stosowanie ich w wielu jednostkach chorobowych poprawia stan kliniczny pacjentów. Niestety glikokortykosteroidy wykazują też wiele działań niepożądanych, jak: osteoporoza czy jaskra. W poniższym artykule przedstawiamy mechanizmy działania glikokortykosteroidów, a w szczególności rolę związków SEGRM (Selektywne Modulatory Receptora Glikokortykosteroidowego), substancji o profilu działania bardzo podobnym do GKS, lecz ze zmniejszoną liczbą i nasileniem działań niepożądanych. (*Farm Współ* 2023; 16: 193-199) doi: 10.53139/FW.20231615

Słowa kluczowe: glikokortykosteroidy, modulatory, SEGRM

Abstract

Glucocorticoids (GCs) are essential substances in the human body. Using them in a therapeutic form in many diseases brings quite reliable results. Unfortunately, glucocorticoids also have many adverse effects, such as osteoporosis or glaucoma. In the following article, we present the mechanisms of action of glucocorticosteroids in the human body, particularly the role of SEGRM compounds ((Selective Glucocorticoid Receptor Modulators) which are substances with an action profile similar to GCs, but with a reduced number and severity of adverse effects. (*Farm Współ* 2023; 16: 193-199) doi: 10.53139/FW.20231615

Keywords: glucocorticosteroids, modulators, SEGRM

Wstęp

Glikokortykosteroidy są hormonami wytwarzanymi w korze nadnerczy i wydzielanymi w różnej ilości w zależności od pory dnia. Produkcję reguluje oś podwzgórze-przysadka-nadnercza. Związki te warunkują wydzielanie hormonu uwalniającego kortykotropinę (ang. *corticotropin-releasing hormone*, CRH) z podwzgórza do układu wrotnego przysadki mózgowej. CRH stymuluje z kolei uwalnianie hormonu adrenokortykotropowego (ang. *adrenocorticotropic hormone*, ACTH) z przedniego płata przysadki, a następnie w warstwie siatkowatej kory nadnerczy zachodzi synteza i wydzielanie glikokortykosteroidu jakim jest kortyzol. GKS aktywują receptor glikokortykosteroidowy (ang. *glucocorticoid receptors*, GKR), który jest czynnikiem transkrypcyjnym

z nadrodziny receptorów jądrowych. Wraz z postępem badań odkryto związki SEGRM (selektywne modulatory receptora glikokortykosteroidowego), substancje, które dawały perspektywę na uzyskanie efektów pożądanых w zakresie zbliżonym do standardowych glikokortykosteroidów, za to z dużo mniejszym nasileniem działań niepożądanych. Jednak dalsze badania wykazały pewną niedoskonałość związków SEGRM oraz w pewnych przypadkach ich niską skuteczność [1].

Receptory glikokortykosteroidowe Struktura receptora glikokortykosteroidowego

GKS jako związki lipofilne [2] łatwo przemieszczają się przez błonę komórkową i wiążą się z receptorami glikokortykosteroidowymi (GKR) obecnymi w cytoplazmie komórki. Te jądrowe receptory hormonalne

składają się z wielu elementów: N-końcowa domena transaktywacyjna (NTD), domena transkrypcyjna, region zawiasowy, domena wiążąca DNA (DBD) oraz C-końcowa domena wiążąca ligand (LBD). Receptory te, działają jako czynniki transkrypcyjne aktywowane przez ligandy. Istnieją różne ich izoformy: GKR α , GKR β , GKR γ , GKR-A oraz GKR-P. Najczęściej spotykana to forma GKR α , ona i forma GKR γ , mają zdolność do wiązania hormonów i regulacji ekspresji genów. Izofорма GKR β nie jest w stanie wiązać hormonów i wywiera efekt dominująco-negatywny w stosunku do GKR α [3].

Mechanizm działania receptorów glikokortykosteroidowych

Pobudzenie GKR powoduje aktywację określonych genów, ale także represję innych. Powstają efekty niegenomowe mające pośredni wpływ na transkrypcję genów. To z kolei prowadzi do zmniejszenia ilości białek zapalnych i wzrostu ilości białek przeciwzapalnych. W stanie nieaktywnym natywny GKR znajduje się w cytoplazmie jako część kompleksu wielobiałkowego. Kiedy następuje wiązanie liganda, GKR ulega zmianie konformacyjnej i przechodzi do jądra komórkowego. Jądrowy GKR ma możliwość regulacji ekspresji genów zależnych od GKS poprzez wiązanie się z sekwencją wiążącą GKR w elementach, odpowiadających na działanie glikokortykosteroidów (ang. *glucocorticoid response elements*, GRE) [4]. Istnieje jeszcze ścieżka niegenomowa, dzięki której GKR może wpływać na wiele kaskad sygnałowych [2].

Mechanizmy molekularne Pobudzanie transkrypcji genów

Stymulacja ekspresji genów polega na przyłączeniu czynnika transkrypcyjnego (trans-regulatorowego) do elementów cis-regulatorowych w pobliżu promotora. Następnie swoje działania rozpoczynają polimerazy RNA, które syntetyzują mRNA [5].

Wymienione mechanizmy odpowiadają w rezultacie za wystąpienie efektów niepożądanych w terapii GK, na przykład: cukrzyca albo jaskry [6].

Transaktywacja jest mechanizmem powiązany w terapii GKS z działaniami niepożądanymi [7]. Związek SEGRM, Compound A (CpdA) nie powoduje dimeryzacji GKR i nie następuje wiązanie GKR z GRE, czyli nie występuje transaktywacja [8,9]. Mimo rosnącego stężenia GKR, które pozwala na dimeryzację niezależną od ligandu, GKR w połączeniu z CpdA pozostaje w stanie monomerycznym [10].

Tabela I. Mechanizmy stymulacji ekspresji genów
Table I. Mechanisms of gene expression stimulation

Mechanizmy stymulacji ekspresji genów	GKR ulega dimeryzacji i łączy się z palindromicznym GRE, powoduje to aktywację promotora.
	GKR ulega związaniu z DNA razem z czynnikiem transkrypcyjnym, zwiększa to poziom ekspresji genu.
	GKR może oddziaływać z czynnikami transkrypcyjnymi bez interakcji z samym DNA (tethering).

Hamowanie transkrypcji genów

Transrepresja odpowiada w większości za hamowanie wytwarzania związków prozapalnych. Znalezienie związku o aktywności transrepresyjnej, w połączeniu z mniejszą aktywnością transaktywacyjną, może dać lepszy efekt terapeutyczny [11]. Odpowiedzią na to zagadnienie są niektóre związki SEGRM, na przykład: CpdA [8] i Mapracorat [12,13]. Badania *in vivo* wykazały problemy ze stabilnością CpdA, potencjałem alkilującym i wąskim zakresem terapeutycznym. Te cechy sprawiają, że mimo tłumienia zapalenia przez CpdA, związek ten jest mniej skuteczny od deksametazonu po podaniu w tej samej dawce [14]. Za to Mapracorat podawany miejscowo kawiom domowym z wyindukowanym alergicznym zapaleniem spojówek powodował większą apoptozę eozynofili niż deksametazon, czyli wykazywał większy efekt terapeutyczny [15].

Tabela II. Mechanizmy hamowania transkrypcji genów

Table II. Mechanisms of gene transcription inhibition

Inhibicja transkrypcji genów	GKR reaguje z czynnikiem transkrypcyjnym, następuje hamowanie tego czynnika i represja transkrypcji. W zdecydowanej większości procesów transrepresji występuje właśnie ten mechanizm. Za jego pomocą hamowane są NF- κ B i AP-1 [6,16].
	GKR wiąże się z negatywnym GRE (nGRE) i następuje represja transkrypcji [6,17].

Potranslacyjne modyfikacje GKR

Białko GKR ulega modyfikacji w różnych procesach, takich jak ubikwitynacja (przyłączenie ubikwintyny do związku), acetylacja (przyłączenie grupy acetylowej do związku), nitrozyłacja (przyłączenie grupy nitrozyłowej do związku) [18]. Receptor ten podlega także fosforegulacji, która wpływa na powinowactwo ligandów GKR, lokalizację subkomórkową i okres półtrwania. W rezultacie GKR zmienia zdolność do transaktywacji i transrepresji. Standardowy poziom fosforylacji jest niski, jednak dodanie agonisty GKR powoduje hiperfosforylację. Wciąż trwają badania nad tym jak stopień fosforylacji wpływa na GKR, ale niektóre odkrycia mogą wskazywać na związek stopnia fosforylacji z występowaniem niektórych chorób, na przykład astmy [18]. Fosforylacji ulegają reszty S211 i S226, z czego ta pierwsza jest cechą wyróżniającą procesu transaktywacji GKR [19]. Po zastosowaniu CpdA nie zaobserwowano wzrostu fosforylacji wymienionych wyżej reszt w przeciwieństwie do klasycznych GKS [8,19].

Istnieje związek pomiędzy mocą transaktywacji i jej skutecznością, a stanem fosforylacji S211 i S226 wywołanym przez ligand. Fosforylacja S226 hamuje maksymalną skuteczność transaktywacji, za to ufosforylowany S211 potrzebny jest do jej maksymalnej skuteczności. Z kolei fosforylacja obu reszt w niewielkim stopniu hamuje maksymalną skuteczność transrepresji zależnej od GKR, która jest aktywowana przez GKS na promotorze AP-1 i NF- κ B [19].

Ścieżka niegenomowa

Występują również niegenomowe mechanizmy regulacji, które powodują indukcję kaskad sygnałowych, zmiany w stężeniu wapnia, sodu i potasu w cytoplazmie oraz wzrost produkcji reaktywnych form tlenu.

Wpływ SEGRM nie został jeszcze całkowicie zbadany, ale w przypadku CpdA stwierdzono blokowanie kinaz białkowych aktywowanych mitogenami (ang. *mitogen-activated protein kinase*, MAPK) w synowocytach fibroblastopodobnych reumatoidalnego zapalenia stawów u ludzi. Proces ten odbywa się w sposób niezależny od GKR [20].

Związki SEGRM oraz GKS

Działanie niepożądane GKS

GKS są bardzo powszechnie wykorzystywane w terapii wielu schorzeń autoimmunologicznych (RZS, astma) albo w celu zapobiegania odrzuceniu tkanek

po przeszczepie. Jednak długotrwałe stosowanie GKS powyżej dwóch tygodni niesie za sobą ryzyko działań niepożądanych takich jak: zanik mięśni, zahamowanie wzrostu u dzieci, osteoporoza, jaskra albo cukrzyca [21,22]. W większości są one rezultatem transaktywacji, jednak niektóre powikłania są wywoływane na drodze transrepresji, czego przykładem jest podatność na infekcje. Za niektóre działania niepożądane odpowiada transaktywacja i transrepresja jednocześnie, takim przykładem jest osteoporoza [6,23]. Badania nad SEGRM CpdA [8], Mapracorat [12], PF-802 [24], AL-438 [25], ZK 216348 [26] wykazały, *in vivo* zwiększoną aktywność przeciwzapalną i mniej nasilone działania niepożądane.

Etiopatogeneza osteoporozy polega na zmniejszeniu proliferacji osteoblastów i zwiększenia aktywności osteoklastów. GKS powoduje spadek wchłaniania Ca^{2+} w przewodzie pokarmowym i zwiększa wydalanie tego pierwiastka w moczu. Spadek stężenia Ca^{2+} w surowicy jest równoważony przez wzrost stężenia PTH (ang. *parathormone*), co może prowadzić do objawów wtórnej nadczynności przytarczyc. Podczas stosowania GKS następuje wzrost ekspresji genu kodującego RANKL (ang. *receptor activator of nuclear factor κ B ligand*) oraz obniżenie surowiczego stężenia OPG (ang. *osteoprotegerin*), która jest inhibitorem RANKL. RANKL jest niezbędny do wzrostu osteoklastów. W rezultacie stosunek tych dwóch substancji przesuwają się w stronę resorpcji kości. Glikokortykosteroidy powodują także spadek liczby osteoblastów i wydłużają czas życia osteoklastów [27].

Oporność na glikokortykoidy

Kolejnym ważnym aspektem, który utrudnia stosowanie GKS jest ich oporność, występująca u niektórych pacjentów. Wrodzona oporność jest w większości przypadków spowodowana mutacją GKR co prowadzi do jego alternatywnego *splicingu*, zmniejszonej ekspresji, zmniejszonego powinowactwa wiązania ligandu oraz zaburzonej translokacji jądrowej [28].

CpdA nie obniża regulacji białka GKR w przeciwieństwie do deksametazonu [19,29,30]. Wyżej wymieniony SEGRM utrzymuje swój potencjał przeciwzapalny nawet przy długotrwałym podawaniu [29]. Mechanizm molekularny jest ciągle badany. Występują zmiany konformacji GKR wywołanej przez CpdA, co powoduje, że nie jest on oznaczany do ubikwitynacji. Drugim aspektem jest brak fosforylacji GKS. Oznaczałoby to regulację na etapie potranslacyjnym

[29]. Trzeci mechanizm zachodzi na poziomie przed-translacyjnym, jest to niezdolność do tworzenia przez białko GKR kompleksu represyjnego NCoR1 [30].

Zalety zastosowania związków SEGRM w terapii

Przewagą CpdA nad klasycznymi GKS jest zdolność do zachowania różnicowania osteoblastów, a w rezultacie brak zmiany gęstości mineralnej kości [31].

AL-438 w modelach zapalenia stawów u szczurów nie hamował aktywności osteoblastów w istocie gąbczastej kości oraz wykazał zmniejszoną supresję tworzenia kości we fragmencie korowym [25]. Nie zaobserwowano także spadku syntezy proteoglikanów w chondrocytach, co odróżnia go od deksametazonu i prednizolonu [32].

Dla ZK 216348 badania *in vitro* wykazały supresję OPG, jednak występuje ona w mniejszym stopniu niż w przypadku deksametazonu lub prednizolonu [33].

W przypadku PF-802 nie zaobserwowano hamowania ekspresji osteokalcyny w takim samym stopniu co po zastosowaniu prednizolonu [24]. Taką samą właściwość wykazuje AL-438 [25].

Jedną z substancji, której udział rozważa się jest leptyna. Odgrywa ona rolę w patogenezie choroby zwyrodnieniowej stawów. Klasyczne glikokortykosteroidy powodują wzrost stężenia leptyny i jej receptora (Ob-R) [34]. Podawanie CpdA nie indukuje wzrostu ekspresji leptyny i jej receptora [35]. Działaniem niepożądanym długotrwałego stosowania GKS jest również zanik mięśni, poprzez stymulację degradacji białek i hamowanie ich syntezy. Nasilenie degradacji białek może być rezultatem transaktywacji genów kodujących elementy szlaku ubikwitynoproteasomu. W reakcji pośredniczy receptor GKR. Innym działaniem niepożądanym jest zanik skóry z powodu zmniejszonej proliferacji keratynocytów i fibroblastów skóry, a także spadku tworzenia białek przez fibroblasty skórne. Interakcja pomiędzy GKR a czynnikiem transkrypcyjnym Smad3, który jest niezbędny do transkrypcji genu COL1A2, kodującego kolagen typu I i powoduje zmniejszenie syntezy kolagenu typu I [31]. Maprakorat [12] i ZK 216348 [26] indukują atrofię skóry w mniejszym stopniu niż klasyczne GKS po leczeniu miejscowym. ZK 216348 i CpdA nie hamują również odnawiania się komórek nabłonka jelitowego *in vitro* [36].

Związki SEGRM nie powinny wywoływać hiperglikemii albo hiperinsulinemii ze względu na brak możliwości indukcji ekspresji genów karboksykinazy

fosfoenolopirogronianowej i 6-fosfatazy glukozy [8]. Takie obserwacje poczyniono po przeprowadzeniu badań na myszach i szczurach, u których poziom glukozy po podaniu CpdA nie wzrastał w przeciwieństwie do klasycznych GKS [9,37]. Model zapalenia stawów wywołany kolagenem oraz autoimmunologicznego zapalenia mózgu nie wykazał hiperinsulinemii spowodowanej przez CpdA [9,38]. Badania te wskazują, że CpdA może chronić przed rozwojem cukrzycy o podłożu immunologiczno-zapalnym u myszy [39].

PF-802 w porównaniu z prednizolonem wykazuje mniejszą indukcję karboksykinazy fosfoenolopirogronianowej i aminotransferazy tyrozynowej w ludzkich hepatocytach. Występuje mały wpływ na metabolizm glukozy [24].

Kolejnym powikłaniem powodowanym przez GKS jest nadciśnienie tętnicze wywołane zwiększeniem retencji Na⁺. Syntetyczne GKS mogą zwiększać aktywność nabłonkowych kanałów Na⁺ (ENaC) za pomocą receptora mineralokortykoidowego. W tym przypadku, zwiększa się też transkrypcja kinazy SGK, która fosforyluje ENaC [40]. LGD-5552 w niskich dawkach (1-3 mg/kg) nie wywołuje wzrostu ciśnienia tętniczego krwi u szczurów w przeciwieństwie do prednizolonu [41].

Perspektywy terapii związkami SEGRM

Badania nad SEGRM dostarczają wielu nowych informacji na temat mechanizmów działania GKR, jednak nie wyjaśniają ich w wystarczającym stopniu. Nie wszystkie efekty pożądane wynikają z transrepresji, a efekty niepożądane z transaktywacji [1,42]. Wykazano, że jednym z mechanizmów działania przeciwzapalnego GKR jest wywoływany przez indukowany glikokortykosteroidami zamek leucynowy (ang. *glucocorticoid-induced leucine zipper*, GILZ) [43]. Odnośnie związku DUSP (ang. *Dual Specificity Phosphatases*) udowodniono, że związek ten odgrywa rolę w regulowanej przez glikokortykosteroidy transrepresji [44]. Efekt przeciwzapalny wywoływany jest przez inaktywację MAPK przez obydwa, wyżej wymienione białka [6,43,45], hamowanie Cox-2 przez DUSP1 [46], hamowanie NF-κB przez GILZ i negatywny wpływ na funkcję makrofagów, limfocytów T i komórek dendrytycznych przez GILZ [6,43,45].

W wyniku rosnącej liczby dowodów na rolę w organizmie GILZ i DUSP1, korzyści płynące ze strategii terapeutycznych opartych na hipotezie transrepresji przestały być traktowane jako bezdyskusyjne

[47]. Dla niektórych związków sposób wpływania na ekspresję genów został zbadany (na przykład RU 24858 pobudzała ekspresję GILZ pomimo defektu w mechanizmie transaktywacji zależnej od GRE). W związku z tym można przypuszczać, że istnieje inna ścieżka niż klasyczna zależna od GRE, albo aktywacja odbywa się dzięki niepełnemu potencjałowi dysocjacyjnemu, który jest zależny od tkanki i genu docelowego [48]. Badania przeprowadzone nad ZK 218348 oraz LGD 5552, wykazały ich działanie przeciwzapalne, które było wprost proporcjonalne do ich zdolności do indukowania ekspresji DUSP1 [46]. Mutant GRdim stymulowany deksametazonem jest zdolny do pobudzania ekspresji DUSP1 w komórkach COS-7 i makrofagach szpiku kostnego myszy [49,50].

W przeciwieństwie do wymienionych SEGRM, CpdA nie ma możliwości indukowania ekspresji DUSP1 i GILZ [30,35,51,52]. Działanie Mapracoratu i pozostałych związków w tym aspekcie nie zostało jeszcze zbadane.

Bardziej prawdopodobne jest to, że istnieje złożony system ekspresji genów zależny od GKR. Doświadczenia wykazały także, że tylko CpdA [8] i PF-802 [24] mogą utrzymywać profil zdysocjowany w największym stopniu. Pozostałe SEGRM wykazuje jedynie zmniejszenie liczby transaktywacji GKR.

W niektórych modelach mysich pełne ustąpienie zapalenia, zależne było także od transaktywacji, jak na przykład przy alergii kontaktowej [53]. W oparciu o hipotezę transrepresji, przeprowadzono badanie kliniczne i fazy oceniając bezpieczeństwo ogólnoustrojowego stosowania zdysocjowanego modulatora GKR Fosdagrocoratu. Stwierdzono, że miał on mniejszy

wpływ na osteokalcynę oraz podobny wpływ na biomarkery aktywności GKR [54].

Podsumowanie

Dotychczas obserwowane działania niepożądane przy stosowaniu SEGRM są mniej liczne oraz mniej nasilone niż te obserwowane przy stosowaniu GKS. Jednak problemy, które mogą pojawić się w związku z podawaniem ogólnoustrojowym, nie są obecnie w spektrum badań nad SEGRM. Potencjał przeciwzapalny badanych związków w większości jest mniejszy niż spodziewany. Jednak selektywny sposób działania powoduje mniejszą liczbę działań niepożądanych. Potrzebne są dalsze badania nad mechanizmem działania GKR oraz przyłączanymi do niego ligandami. Być może, pozwoli to na znalezienie związków o bardziej specyficznym sposobie działania, na przykład powodujących wyłącznie transaktywację DUSP [1]. Inną strategię działania może dać związek AZD7594, który jest eliminowany z krążenia ogólnoustrojowego w szybkim tempie [55].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Oliwia Bochniak

Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie,
Katedra i Zakład Fizjologii, Wydział Medycyny
i Stomatologii

Al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin

☎ (+48 91) 466 16 11

✉ oliwia.bochniak@pum.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Sundahl N, Bridelance J, Libert C, et al. Selective glucocorticoid receptor modulation: New directions with non-steroidal scaffolds. *Pharmacol Ther.* 2015;152:28-41.
2. Smith LK, Cidlowski JA. Glucocorticoid-induced apoptosis of healthy and malignant lymphocytes. *Prog Brain Res.* 2010;182:1-30.
3. Oakley RH, Cidlowski JA. Cellular processing of the glucocorticoid receptor gene and protein: new mechanisms for generating tissue-specific actions of glucocorticoids. *J Biol Chem.* 2011;286:3177-18.
4. Kino T, Charmandari E, Chrousos GP. Glucocorticoid receptor: implications for rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29:S32-S41.
5. Ferrier DR. *Biochemia*. Chlubek D, redaktor. Wrocław: Edra Urban&Partner; 2018.
6. Beck IM, Vanden Berghe W, Vermeulen L, et al. Crosstalk in inflammation: the interplay of glucocorticoid receptor-based mechanisms and kinases and phosphatases. *Endocr Rev.* 2009;30:830-82.
7. Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol.* 2011;163:29-43.
8. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Beck IM, et al. A fully dissociated compound of plant origin for inflammatory gene repression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:15827-32.
9. Dewint P, Gossye V, De Bosscher K, et al. A plant-derived ligand favoring monomeric glucocorticoid receptor conformation with impaired transactivation potential attenuates collagen-induced arthritis. *J Immunol.* 2008;180:2608-15.

10. Robertson S, Rohwer JM, Hapgood JP, et al. Impact of glucocorticoid receptor density on ligand-independent dimerization, cooperative ligand-binding and basal priming of transactivation: a cell culture model. *PLoS One* 8. 2013;8(5):e64831.
11. van Lierop MJ, Alkema W, Laskewitz AJ, et al. Org 214007-0: a novel non-steroidal selective glucocorticoid receptor modulator with full anti-inflammatory properties and improved therapeutic index. *PLoS One* 7. 2012;7(11):e48385.
12. Schacke H, Zollner TM, Docke WD, et al. Characterization of ZK 245186, a novel, selective glucocorticoid receptor agonist for the topical treatment of inflammatory skin diseases. *Br J Pharmacol*. 2009;158:1088-103.
13. Cavet ME, Volhejn S, Harrington KL, et al. Anti-allergic effects of mapracorat, a novel selective glucocorticoid receptor agonist, in human conjunctival fibroblasts and epithelial cells. *Mol Vis*. 2013;19:1515-25.
14. Rauner M, Thiele S, Sinning K, et al. Effects of the selective glucocorticoid receptor modulator compound A on bone metabolism and inflammation in male mice with collagen-induced arthritis. *Endocrinol*. 2013;154:3719-28.
15. Baiula M, Bedini A, Baldi J, et al. Mapracorat, a selective glucocorticoid receptor agonist, causes apoptosis of eosinophils infiltrating the conjunctiva in late-phase experimental ocular allergy. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:745-57.
16. De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. Cross-talk between nuclear receptors and nuclear factor kappaB. *Oncogene*. 2006;25:6868-86.
17. Stahn C, Buttgerit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:525-33.
18. Vandevyver S, Dejager L, Libert C. Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor. *Endocr Rev*. 2014;35:671-93.
19. Avenant C, Ronacher K, Stubrud E, et al. Role of ligand-dependent GR phosphorylation and half-life in determination of ligand-specific transcriptional activity. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;327:72-88.
20. Gossye V, Elewaut D, Bougarne N, et al. Differential mechanism of NF-kappaB inhibition by two glucocorticoid receptor modulators in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2009;60:3241-50.
21. Ito K, Getting SJ, Charron CE. Mode of glucocorticoid actions in airway disease. *Scientific World Journal*. 2006;6:1750-69.
22. Reichardt SD, Weinlage T, Rotte A, et al. Glucocorticoids induce gastroparesis in mice through depletion of l-arginine. *Endocrinol*. 2014;155:3899-908.
23. Baschant U, Lane NE, Tuckermann J. The multiple facets of glucocorticoid action in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8:645-55.
24. Hu X, Du S, Tunca C, et al. The antagonists but not partial agonists of glucocorticoid receptor ligands show substantial side effect dissociation. *Endocrinol*. 2011;152:3123-34.
25. Coghlan MJ, Jacobson PB, Lane B, et al. A novel antiinflammatory maintains glucocorticoid efficacy with reduced side effects. *Mol Endocrinol*. 2003;17:860-9.
26. Schacke H, Schottelius A, Dock WD, et al. Dissociation of transactivation from transrepression by a selective glucocorticoid receptor agonist leads to separation of therapeutic effects from side effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:227-32.
27. Sewerynek E, Bajon K, Stuss M. Osteoporoza wtórna w przebiegu przewlekłej steroidoterapii. *Przegląd Menopauzalny*. 2007; 6:336-43.
28. van Rossum EF, Lamberts SW. Glucocorticoid resistance syndrome: A diagnostic and therapeutic approach. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:611-26.
29. Gossye V, Elewaut D, Van Beneden K, et al. A plant-derived glucocorticoid receptor modulator attenuates inflammation without provoking ligand-induced resistance. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:291-6.
30. Drebert Z, Bracke M, Beck IM. Glucocorticoids and the non-steroidal selective glucocorticoid receptor modulator, compound A, differentially affect colon cancer-derived myofibroblasts. *J Steroid Mol Biol*. 2015;149:92-105.
31. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002;96:23-43.
32. Owen HC, Miner JN, Ahmed SF, et al. The growth plate sparing effects of the selective glucocorticoid receptor modulator, AL-438. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;264:164-70.
33. Humphrey EL, Williams, JH, Davie MW, et al. Effects of dissociated glucocorticoids on OPG and RANKL in osteoblastic cells. *Bone*. 2006;38:652-61.
34. Relic B, Zeddou M, Desoroux A, et al. Genistein induces adipogenesis but inhibits leptin induction in human synovial fibroblasts. *Lab Invest*. 2009;89:811-22.
35. Malaise O, Relic B, Charlier E, et al. The glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ) protein is involved in corticosteroid-induced leptin production by human osteoarthritis synovial fibroblasts in vitro. *Osteoarthr Cartil*. 2015;22:S449-S450.
36. Reuter KC, Loitsch SM, Dignass AU, et al. Selective non-steroidal glucocorticoid receptor agonists attenuate inflammation but do not impair intestinal epithelial cell restitution in vitro. *PLoS One* 7. 2012;7(1):e29756.
37. Zhang Z, Zhang ZY, Schluesener HJ. Compound A, a plant origin ligand of glucocorticoid receptors, increases regulatory T cells and M2 macrophages to attenuate experimental autoimmune neuritis with reduced side effects. *J Immunol*. 2009;183:3081-91.
38. van Loo G, Sze M, Bougarne N, et al. Antiinflammatory properties of a plant-derived nonsteroidal, dissociated glucocorticoid receptor modulator in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Mol Endocrinol*. 2010;24:310-22.
39. Saksida T, Vujicic M, Nikolic I, et al. Compound A, a selective glucocorticoid receptor agonist, inhibits immunoinflammatory diabetes, induced by multiple low doses of streptozotocin in mice. *Br J Pharmacol*. 2014;171:5898-909.

40. Boyd C, Naray-Fejes-Toth A. Steroid-mediated regulation of the epithelial sodium channel subunits in mammary epithelial cells. *Endocrinol.* 2007;148:3958-67.
41. López FJ, Ardecky RJ, Bebo B, et al. LGD-5552, an antiinflammatory glucocorticoid receptor ligand with reduced side effects, in vivo. *Endocrinol.* 2008;149:2080-9.
42. Silny W, Czarnecka-Operacz M. Działania niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w dermatologii. *Postępy Dermatol i Alergol.* 2003;XX(1):30-6.
43. Ayroldi E, Riccardi C. Glucocorticoid-induced leucine zipper (GILZ): a new important mediator of glucocorticoid action. *FASEB J.* 2009;23:3649-58.
44. Shah S, King EM, Chandrasekhar A. Roles for the mitogenactivated protein kinase (MAPK) phosphatase, DUSP1, in feedback control of inflammatory gene expression and repression by dexamethasone. *J Biol Chem.* 2014;289:13667-79.
45. Newton R. Anti-inflammatory glucocorticoids: changing concepts. *Eur J Pharmacol.* 2014;724: 231-6.
46. Joanny E, Ding Q, Gong L, et al. Antiinflammatory effects of selective glucocorticoid receptor modulators are partially dependent on up-regulation of dual specificity phosphatase 1. *Br J Pharmacol.* 2012;165:1124-36.
47. Clark AR, Belvisi MG. Maps and legends: the quest for dissociated ligands of the glucocorticoid receptor. *Pharmacol Ther.* 2012;134:54-67.
48. Chivers JE, Gong W, King EM, et al. Analysis of the dissociated steroid RU24858 does not exclude a role for inducible genes in the anti-inflammatory actions of glucocorticoids. *Mol Pharmacol.* 2006;70:2084-95.
49. Abraham SM, Lawrence T, Kleiman A, et al. Antiinflammatory effects of dexamethasone are partly dependent on induction of dual specificity phosphatase 1. *J Exp Med.* 2006;203:1883-9.
50. Tchen CR, Martins JR, Paktiawal N, et al. Glucocorticoid regulation of mouse and human dual specificity phosphatase 1 (DUSP1) genes: unusual cis-acting elements and unexpected evolutionary divergence. *J Biol Chem.* 2010;285:2642-52.
51. Reber LL, Daubeuf F, Plantinga M, et al. A dissociated glucocorticoid receptor modulator reduces airway hyperresponsiveness and inflammation in a mouse model of asthma. *J Immunol.* 2012;188:3478-87.
52. De Bosscher K, Beck IM, Dejager L, et al. Selective modulation of the glucocorticoid receptor can distinguish between transrepression of NF-kappaB and AP-1. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:143-63.
53. Tuckermann JP, Kleiman A, Moriggl R, et al. Macrophages and neutrophils are the targets for immune suppression by glucocorticoids in contact allergy. *J Clin Invest.* 2007;117:1381-90.
54. Stock T, Fleishaker D, Mukherjee A, et al. Evaluation of safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a selective glucocorticoid receptor modulator (SGRM) in healthy volunteers. *Arthritis Rheum.* 2009;60:420.
55. Hemmerling M, Nilsson S. Selective Nonsteroidal Glucocorticoid Receptor Modulators for the Inhaled Treatment of Pulmonary Diseases. *J Med Chem.* 2017;60(20):8591-605.