

Efek Genomik Glukokortikoid

Teuku Mamfaluti¹, Suhemi²

¹ Divisi Alergi Imunologi, Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD Zainoel Abidin, Banda Aceh

² Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, Banda Aceh

ABSTRAK

Kata Kunci:

Glukokortikoid,
Reseptor
glukokortikoid,
selective
glucocorticoid
receptor agonists,
transactivation,
transrepression

Glukokortikoid (GC), hormon steroid dengan aplikasi klinis luas sebagai agen anti-inflamasi dan immunosupresif pada berbagai penyakit, memediasi efek utamanya melalui pengikatan pada reseptor glukokortikoid sitosolik (GR), suatu faktor transkripsi nuklear yang diinduksi ligan. Aktivasi GR menimbulkan efek genomik berupa *transaktivasi* (peningkatan ekspresi protein pengatur, termasuk anti-inflamasi) dan *transrepresi* (penekanan ekspresi protein proinflamasi). Secara kritis, *transaktivasi* dikaitkan dengan efek samping GC, sedangkan *transrepresi* bertanggung jawab atas khasiat terapetik yang diinginkan. Pemahaman mendalam mengenai mekanisme genomik GR ini mendorong pengembangan *selective glucocorticoid receptor agonists* (SEGRAs) yang bertujuan memisahkan efek transrepresi (menguntungkan) dari transaktivasi (merugikan). Selain efek genomik, GC juga memengaruhi sel melalui mekanisme non-genomik cepat. Elucidasi menyeluruh mekanisme kerja GC, terutama aspek genomiknya, sangat penting untuk pengembangan terapi yang lebih aman dan efektif bagi penyakit inflamasi dan autoimun.

Korespondensi: mamfaluti@usk.ac.id (T. Mamfaluti)

ABSTRACT

Keywords:

Glucocorticoids,
Glucocorticoid
receptor,
selective
glucocorticoid
receptor agonists,
transactivation,
transrepression

Glucocorticoids (GCs), steroid hormones widely used clinically as anti-inflammatory and immunosuppressive agents for various diseases, mediate their primary effects through binding to the cytosolic glucocorticoid receptor (GR), a ligand-inducible nuclear transcription factor. Activation of GR induces genomic effects including transactivation (upregulation of regulatory proteins, including anti-inflammatory proteins) and transrepression (suppression of pro-inflammatory protein expression). Critically, transactivation is associated with GC side effects, whereas transrepression accounts for the desired therapeutic efficacy. A thorough understanding of the genomic mechanisms of GR has driven the development of selective glucocorticoid receptor agonists (SEGRAs), which aim to separate the beneficial transrepression effects from the harmful transactivation effects. In addition to genomic effects, GCs also influence cells via rapid non-genomic mechanisms. Comprehensive elucidation of GC mechanisms, particularly genomic aspects, is essential for the development of safer and more effective therapies for inflammatory and autoimmune diseases.

PENDAHULUAN

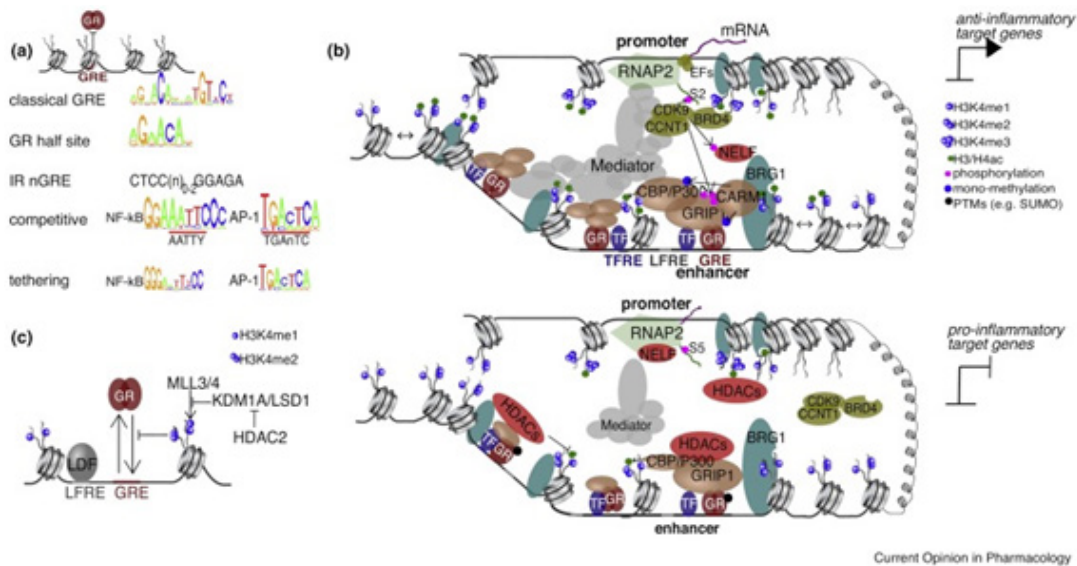
Glukokortikoid (GC) memiliki sejarah panjang dalam dunia medis, yang berawal dari pengamatan klinis Thomas Addison pada abad ke-19. Ia mencatat perbaikan gejala seperti kelelahan kronis dan penurunan berat badan pada pasien dengan insufisiensi adrenal setelah diberikan ekstrak korteks adrenal.¹ Penyakit yang kini dikenal sebagai penyakit Addison tersebut menjadi landasan awal eksplorasi hormon adrenal. Kemajuan signifikan terjadi pada tahun 1946 ketika Edward Calvin Kendall berhasil mengisolasi empat senyawa steroid dari korteks adrenal, termasuk kortisol (senyawa E), yang kemudian disintesis secara kimiawi oleh Lewis H. Sarett.^{1,2}

Glukokortikoid memediasi efek fisiologis dan farmakologisnya melalui pengikatan spesifik pada reseptor glukokortikoid (GR), anggota kunci dari famili reseptor nuklir (nuclear receptor). Famili reseptor ini, yang juga mencakup reseptor estrogen (ER), progesteron (PR), dan androgen (AR), berfungsi sebagai faktor transkripsi yang bergantung pada ligan.^{2,3}

Pada dosis farmakologis, GC secara efektif membatasi peradangan dengan menginterferensi

ekspresi gen yang mengkode mediator pro-inflamasi dan meningkatkan ekspresi gen anti-inflamasi.⁴ Aksi ini melibatkan pengikatan kompleks GR yang teraktivasi pada sekuens DNA spesifik yang disebut elemen respons glukokortikoid (*glucocorticoid response elements/GREs*) pada promotor dan enhancer gen target.⁵ embryonic and postembryonic development, and the stress response. From the biomedical perspective, GC have garnered a tremendous amount of attention as highly potent anti-inflammatory and immunosuppressive medications indispensable in the clinic. GC signal through the GC receptor (GR

Selain itu, spesifisitas kontrol gen oleh GR bergantung pada berbagai faktor, termasuk konteks seluler dan fisiologis, isoform GR, modifikasi pasca-translasi (*post-translational modifications/PTMs*), lokalisasi subseluler, dan rekrutmen kofaktor (*co-regulator*) yang spesifik.⁷ Interaksi dinamis GR dengan protein koregulator ini memengaruhi remodeling kromatin dan aparatus transkripsi. Model klasik menunjukkan bahwa aktivasi gen target dimediasi oleh pengikatan langsung GR ke GRE dan rekrutmen ko-aktivator, sedangkan represi gen diperantarai oleh penambatan (*tethering*) GR ke faktor transkripsi lain.^{5,6}



Gambar 1. Regulasi Gen Konteks-Spesifik oleh GR.⁸but underlying transcriptional mechanisms remain enigmatic.

Pengikatan GR bergantung pada aksesibilitas GRE (*glucocorticoid response elements*), sekuens motif tempat pengikatannya, dan sekuens motif individual. (b) Sekuens motif tempat pengikatan dan status metilasi H3K4 pada *enhancer* menentukan kinetika pengikatan GR. (c) Keluaran transkripsional setelah pengikatan GR dimediasi oleh rekrutmen dan pelepasan koregulator secara lokus-spesifik (Gambar 1).^{7,8}

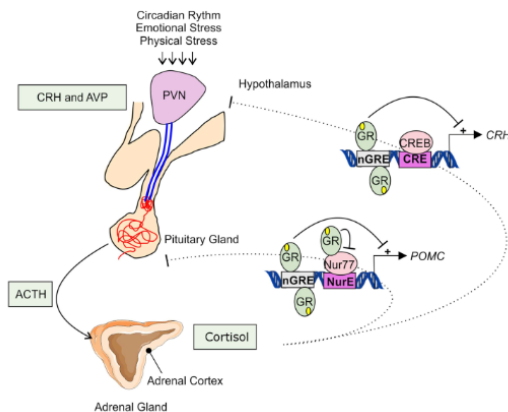
SINTESIS, REGULASI, DAN BIOAVAILABILITAS BIOLOGIS GLUKOKORTIKOID

Glukokortikoid (GC) adalah hormon steroid esensial yang memainkan peran fundamental dalam mengatur berbagai proses fisiologis mamalia. Peran tersebut meliputi metabolisme, respons imun, fungsi kardiovaskular, kognisi, reproduksi, serta perkembangan. Secara umum, glukokortikoid disintesis di korteks adrenal bersama dengan mineralokortikoid (aldosteron) dan prekursor androgen/estrogen (dehidroepiandrosteron/DHEA). Ketiga hormon ini berasal dari kolesterol yang diubah melalui jalur enzimatik spesifik di zona glomerulosa, fasikulata, dan retikularis.²

Sekresi glukokortikoid diatur secara ketat oleh aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA). Pada kondisi basal, glukokortikoid dilepaskan dalam ritme sirkadian/ultradian dengan puncak pada fase aktif. Ketika terjadi stres, aktivasi aksis HPA memicu pelepasan corticotropin-releasing hormone (CRH) dan arginine vasopressin (AVP) dari nukleus paraventricular hipotalamus. Pelepasan ini kemudian menstimulasi reseptor CRH-R1 dan V1B di pituitari anterior yang menyebabkan sekresi adrenocorticotrophic hormone (ACTH). ACTH inilah yang kemudian merangsang sintesis kortisol di kelenjar adrenal.¹⁰ Mekanisme ini terdiri dari dua jalur utama:

- **Mekanisme Genomik:** Glukokortikoid akan berikatan dengan reseptornya (GC-GR). Kompleks ini kemudian merepresi ekspresi gen *CRH*, *CRH-R1*, dan *POMC* (prekursor ACTH) melalui elemen respons glukokortikoid negatif (nGREs) dan interaksi dengan faktor transkripsi Nur77.²
- **Mekanisme Non-Genomik:** Mekanisme ini dimediasi oleh endokannabinoid dan GABA yang bekerja dengan menekan neurotransmisi

eksitatorik dan/atau inhibitorik pada neuron CRH.2



Gambar 2. Aksis hipotalamus-pituitari-adrenal

Aktivitas aksis hipotalamus-pituitari-adrenal (HPA) dikendalikan oleh ritme sirkadian dan dapat diinduksi oleh stres fisiologis dan emosional. Glukokortikoid (GC) memiliki sifat lipofilik yang memungkinkannya berdifusi secara bebas melintasi membran sel. Namun, ketersediaan GC di sitoplasma diatur oleh keseimbangan antara bentuk aktif dan tidak aktif, yang dikatalisis oleh dua isoenzim: 11 β -hidroksisteroid dehidrogenase (11 β -HSD). Enzim 11 β -HSD1 mengonversi kortison (bentuk tidak aktif) menjadi kortisol (bentuk aktif), sementara 11 β -HSD2 berfungsi menginaktivasi GC.^{5,7,8}

MEKANISME AKSI KLASIK GLOKOKORTIKOID

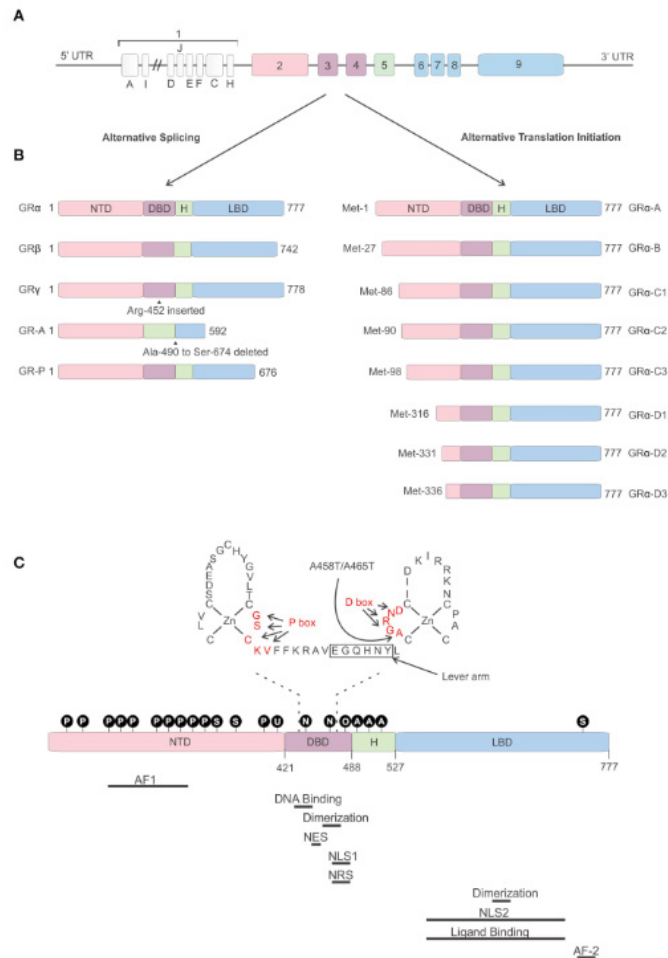
Gen dan Struktur Protein Reseptor Glukokortikoid

Gen manusia yang mengkode reseptor glukokortikoid (GR) adalah gen NR3C1 (*nuclear receptor subfamily 3 group c member 1*), yang terletak di kromosom 5 (5q31.3). Gen ini terdiri dari 9 ekson, dengan ekson 1 membentuk daerah 5' UTR (*untranslated region*) dan ekson 2 hingga 9 mengkode protein GR. Protein GR sendiri merupakan protein modular yang terbagi menjadi empat domain utama: domain amino-terminal (NTD), domain pengikat DNA (DBD), daerah engsel (*hinge region*), dan domain

pengikat ligan (LBD). NTD, yang dikode oleh ekson 2, mengandung fungsi aktivasi AF1, sementara DBD (ekson 3 dan 4) penting untuk pengikatan DNA dan dimerisasi. Daerah engsel dan LBD, yang dikode oleh ekson 5–9, berperan dalam fleksibilitas protein, pengikatan ligan, dan fungsi aktivasi AF-2. Selain itu, sinyal-sinyal lokalisasi dan ekspor nukleus (NLS, NES, NRS) juga telah diidentifikasi pada protein GR, yang mengatur distribusinya di dalam sel.⁹

Eksresi gen GR diatur melalui penggunaan 13 varian promotor ekson 1 yang berbeda, yang terletak sekitar 5 kb di hulu situs awal transkripsi. Promotor-promotor ini memiliki situs pengikatan untuk berbagai faktor transkripsi, termasuk GR itu sendiri, yang memungkinkan regulasi ekspresi secara otoregulasi. Varian ekson 1 ini juga dipengaruhi oleh regulasi epigenetik, seperti metilasi DNA dan modifikasi histon. Keberadaan atau ketiadaan modifikasi epigenetik tersebut telah terbukti memengaruhi tingkat ekspresi gen GR, resistensi terhadap glukokortikoid (GC) pada kanker, perkembangan kanker, dan kesehatan mental. Regulasi tambahan terjadi pada tingkat pascakranskripsi, di mana stabilitas mRNA GR dikendalikan oleh elemen kaya adenin uridilat (ARE) di 3' UTR serta oleh microRNA seperti miR-124.^{10,11}

Keberadaan berbagai isoform protein GR adalah hasil dari *alternative splicing* dan penggunaan delapan situs inisiasi translasi yang berbeda. Isoform GR α adalah bentuk klasik, sedangkan isoform GR β , yang dihasilkan dari *splicing* pada ekson 9, memiliki LBD yang lebih pendek dan tidak dapat mengikat GCs. GR β secara konstitutif berada di nukleus dan berfungsi sebagai antagonis GR α , bersaing untuk situs pengikatan dan koregulator, serta membentuk heterodimer yang tidak aktif.^{12,13} Selain itu, GR β juga dapat meregulasi transkripsi gen secara independen dari GR α dan GC, serta berperan dalam resistensi GC pada beberapa penyakit. Selain GR α dan GR β , varian sambatan lain seperti GR γ , GR-A, dan GR-B juga telah diidentifikasi, meskipun semuanya menunjukkan aktivitas yang lebih rendah dibandingkan GR α . Pada tingkat translasi, delapan varian inisiasi translasi GR α (A, B, C1-3, D1-3) menunjukkan perbedaan



Gambar 3. Gen dan protein reseptor glukokortikoid.²

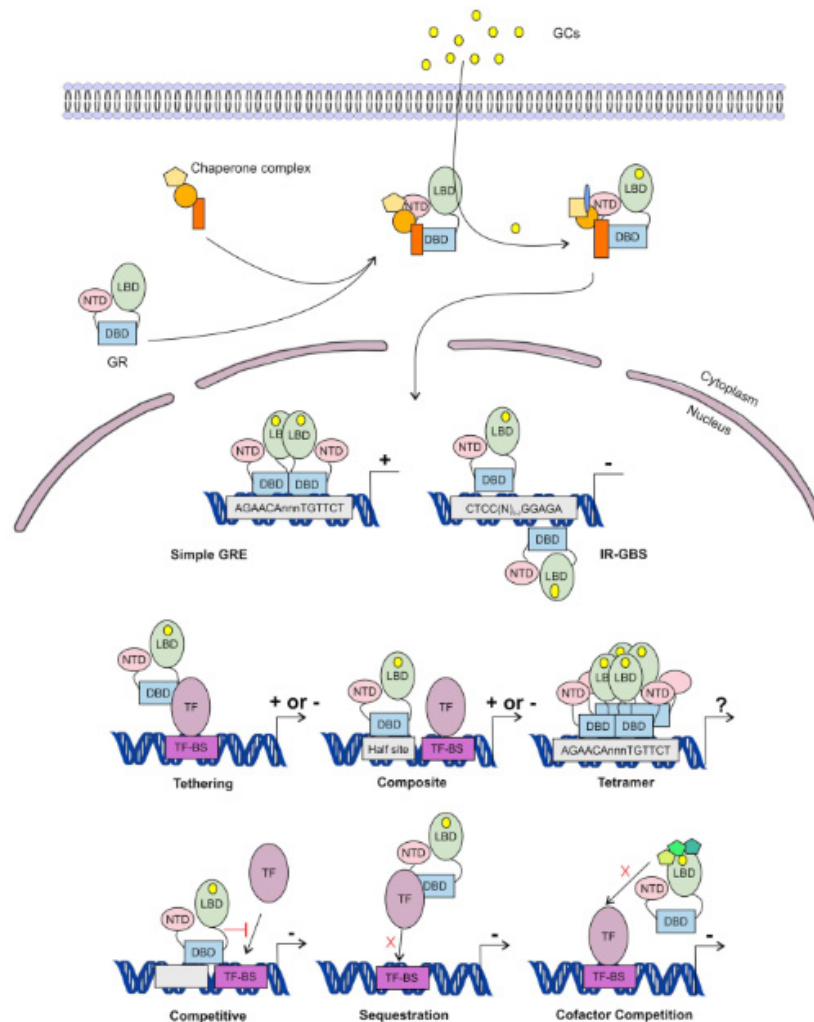
(A) Struktur genomik gen reseptor glukokortikoid (GR). (B) Varian hasil *splicing* alternatif dan inisiasi translasi protein GR. (C) Struktur protein GR yang terdiri dari domain N-terminal (NTD), domain pengikat DNA (DBD), wilayah *hinge* (H), dan domain pengikat ligan (LBD)

dalam panjang N-termini, lokalisasi subseluler, dan kemampuan untuk meregulasi program transkripsi yang berbeda, termasuk pada proses apoptosis.^{2,14}

Aktivasi dan Translokasi Nukleus Reseptor Glukokortikoid

Pada kondisi tidak adanya glukokortikoid (GC) bioaktif intraseluler, reseptor glukokortikoid (GR) berada sebagai monomer di dalam sitoplasma dalam bentuk kompleks multiprotein. Kompleks *chaperone* ini memegang peranan penting dalam pematangan GR, pengikatan ligan, translokasi nukleus, dan

aktivasi.¹⁵ Komposisi kompleks *chaperone* ini mengalami perubahan selama tahapan pematangan dan aktivasi GR yang berbeda. Setelah translasi GR, molekul GR akan berikatan dengan Hsp70, suatu interaksi yang dipercepat oleh ko-*chaperone* Hsp40. Setelah proses pelipatan (folding) selesai, GR dipindahkan dari Hsp40/Hsp70 ke Hsp90, sebuah transfer yang dimediasi oleh Hop. Rekrutmen p23 dan FKBP51 ke kompleks multiprotein ini selanjutnya mematangkan kompleks GR-*chaperone* menjadi konformasi yang memiliki afinitas sangat tinggi terhadap ligan GR. Setelah berikatan dengan GC,



Gambar 5. Aktivasi dan fungsi reseptor glukokortikoid.

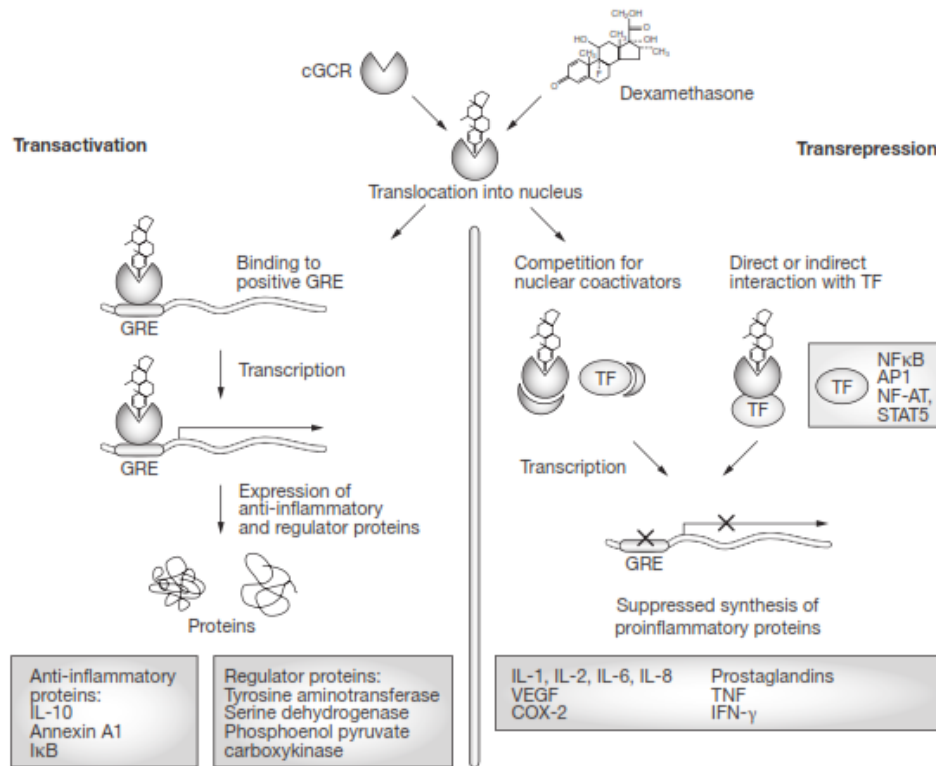
kompleks GR-*chaperone* mengalami reorganisasi (FKBP51 digantikan oleh FKBP52) dan menginduksi perubahan konformasi GR yang menyebabkan tereksposnya dua sinyal lokalisasi nukleus (NLS) pada GR. Sinyal ini selanjutnya diikat oleh nukleoporin dan importin yang akan membawa GR melalui kompleks pori nukleus menuju inti sel.^{15,16}

Setelah berada di dalam nukleus, GR yang telah teraktivasi dapat menjalankan fungsinya atau dapat diangkut kembali ke sitoplasma, yang akan menghambat aktivitas. Transkripsionalnya. Eksport nukleus GR diatur oleh eksportin dan calreticulin (CRT) yang berikatan dengan sinyal eksport nukleus (NES) GR, sehingga mengganggu ikatan GR-DNA.^{17,18}

Plastisitas Fungsional Reseptor Glukokortikoid (GR)

Fungsi reseptor glukokortikoid (GR) bersifat spesifik sel dan bergantung pada konteks, tidak hanya karena adanya isoform protein GR yang berbeda, tetapi juga karena adanya sinyal modulasi yang memengaruhi aktivitas GR. Empat jenis sinyal utama telah diidentifikasi yang memengaruhi fungsi GR:

1. Sinyal dari DNA: DNA berperan sebagai regulator alosterik bagi GR. Sekuens elemen respons glukokortikoid (GRE) yang hanya berbeda satu pasangan basa dapat memengaruhi konformasi dan aktivitas regulasi GR. Selain itu, perubahan alosterik yang dipicu oleh satu *half-site* dapat



Gambar 6. Efek genomik glukokortikoid mencakup transaktivasi dan transrepresi.¹⁹

ditransmisikan melalui “lengan pengungkit” (*lever arm*) GR (terletak di antara kotak P dan D) dan kotak D ke pasangan dimer, yang selanjutnya memengaruhi aktivitas transkripsional GR.¹⁸

2. (2) Sinyal dari Ligan: Sinyal kedua yang memengaruhi hasil transkripsional GR berasal dari ligan yang berikatan dengan domain pengikatan ligan (LBD). Setelah pengikatan ligan, heliks 12 GR terekspos, dan kofaktor direkrut ke domain aktivasi transkripsi 2 (AF2) di LBD. Konformasi LBD yang berbeda, tergantung pada ligan yang terikat, akan menarik kofaktor yang berbeda, sehingga memengaruhi hasil transkripsional GR. Prinsip ini menjadi dasar penelitian untuk “Agonis dan Modulator GR Selektif” (*Selective GR Agonists and Modulators* atau SEGRAM).⁶
3. Modifikasi Pasca-Translasi (PTM): GR mengalami modifikasi pasca-translasi (PTM) yang intensif. Beberapa situs fosforilasi, ubiquitinasi, sumoilasi,

asetilasi, dan nitrosilasi telah diidentifikasi yang memengaruhi lokalisasi, stabilitas, pengikatan DNA, respons ligan, dan aktivitas regulasi GR.⁶

4. Interaksi dengan Molekul Lain: Hasil transkripsional GR juga dipengaruhi oleh molekul-molekul yang berinteraksi dengannya.⁶

TERAPI GLUKOKORTIKOID: KETERBATASAN DAN UPAYA OPTIMALISASI

Glukokortikoid (GC) terutama digunakan dalam terapi karena efek anti-inflamasi dan immunosupresifnya. Efek ini merupakan hasil dari induksi transkripsional beberapa gen yang mengkode protein anti-inflamasi, seperti TSC22D3 (mengkode *glucocorticoid-induced leucine zipper* atau GILZ) dan DUSP1 (mengkode *Map Kinase Phosphatase 1* atau MKP1), (RA), *multiple sclerosis*, dan *systemic lupus erythematosus* (SLE).²⁰

Terapi GC, meskipun memiliki kapasitas anti-inflamasi yang kuat, dibatasi oleh dua kendala utama: (1) Efek Samping (Efek Merugikan): Glukokortikoid dikenal luas karena efek sampingnya, terutama saat diberikan dalam dosis tinggi atau dalam jangka waktu lama. Osteoporosis, hiperglikemia, penyakit kardiovaskular, dan infeksi merupakan empat efek merugikan yang paling mengkhawatirkan bagi klinisi. (2) Resistensi Glukokortikoid (GCR): Sebagian pasien tidak responsif terhadap terapi dan mengalami resistensi GC. Resistensi ini dapat bersifat genetik, yang umumnya disebabkan oleh mutasi pada gen *NR3C1*, atau diperoleh.^{20,21}

TERAPI GLUKOKORTIKOID PADA INFLAMASI AKUT DAN KRONIS

Selama beberapa tahun terakhir, pandangan lama dalam penelitian glukokortikoid (GC) yang mengklaim bahwa efek anti-inflamasi GC dapat dipisahkan dari efek sampingnya dengan hanya memisahkan transrepresi (TR) GR dari transaktivasi (TA) GR tidak lagi dapat dipertahankan secara ketat. Pandangan lama ini didasarkan pada asumsi bahwa TR utamanya dimediasi oleh fungsi GR monomerik, sementara TA didorong oleh fungsi homodimer GR. Penelitian pada tikus GRDim menunjukkan bahwa tidak semua efek samping yang diinduksi GC bergantung pada dimer GR, dan dengan demikian, GR monomerik juga terlibat dalam setidaknya beberapa efek samping tersebut. Faktanya, tikus GRDim teramati mengalami osteoporosis dan atrofi otot, meskipun mereka tidak memiliki efek yang bergantung pada dimer GR.^{8,22}

KESIMPULAN

Berdasarkan tinjauan menyeluruh mengenai efek genomik glukokortikoid, dapat disimpulkan bahwa mekanisme aksi glukokortikoid (GC) melalui reseptor glukokortikoid (GR) bersifat kompleks dan konteks-spesifik. Efek terapeutik GC sebagai agen anti-inflamasi dan imunosupresif terutama dimediasi oleh dua mekanisme genomik: transrepresi (TR) yang menekan ekspresi

gen pro-inflamasi (misalnya, melalui inhibisi NF- κ B/AP-1), dan transaktivasi (TA) yang menginduksi gen anti-inflamasi (seperti *GILZ* dan *MKP1*). Namun, paradigma awal yang menyatakan bahwa TR semata bertanggung jawab atas manfaat klinis sedangkan TA menyebabkan efek samping (seperti osteoporosis dan hiperglikemia) ternyata terlalu disederhanakan. Penelitian mutakhir pada model tikus GRDim (yang tidak mampu membentuk homodimer GR) mengungkap bahwa dimer GR justru esensial untuk perlindungan terhadap inflamasi akut (misalnya, pada sindrom respons inflamasi sistemik/SIRS), sementara efek samping tertentu tetap terjadi meski tanpa dimerisasi.

Keterbatasan terapi GC konvensional—seperti efek samping sistemik dan resistensi glukokortikoid (GCR)—mendorong pengembangan strategi baru. Konsep SEGRAM (*Selective Glucocorticoid Receptor Agonists and Modulators*) kini berevolusi menjadi dua pendekatan berbeda berdasarkan konteks penyakit:

1. SEMOGRAM (*Selective GR Monomer Agonists and Modulators*): Diutamakan untuk penyakit inflamasi kronis (misalnya RA atau SLE) guna meminimalkan efek samping dengan mengoptimalkan TR tanpa menginduksi dimerisasi GR yang berpotensi memicu resistensi.
2. SEDIGRAM (*Selective GR Dimer Agonists and Modulators*): Diarahkan untuk inflamasi akut (seperti SIRS) guna mempertahankan perlindungan kritis yang dimediasi dimer GR, termasuk induksi gen pelindung (*DUSP1/MKP1*, *TSC22D3/GILZ*).

Selain itu, alternatif seperti *drug targeting* spesifik jaringan (konjugat antibodi/peptida) sedang dieksplorasi. Dengan demikian, pemahaman mendalam tentang plastisitas GR—yang dipengaruhi oleh ligan, konformasi DNA, kofaktor, dan modifikasi pasca-translasi—menjadi kunci pengembangan terapi GC yang lebih aman dan presisi di masa depan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maclaren N. Addison 's Disease 2001. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):2909–22.
2. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A general introduction to glucocorticoid biology. *Front Immunol*. 2019;10(JULY).
3. Gustafsson JA. Historical overview of nuclear receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2016;157:3–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.03.004>
4. Ronchetti S, Migliorati G, Bruscoli S, Riccardi C. Defining the role of glucocorticoids in inflammation. *Clin Sci*. 2018;132(14):1529–43.
5. Sacta MA, Chinenov Y, Rogatsky I. Glucocorticoid Signaling: An Update from a Genomic Perspective. *Annu Rev Physiol*. 2016;78:155–80.
6. Bain DL, Yang Q, Connaghan KD, Robblee JP, Miura MT, Degala GD, et al. Glucocorticoid receptor-DNA interactions: Binding energetics are the primary determinant of sequence-specific transcriptional activity. *J Mol Biol* [Internet]. 2012;422(1):18–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2012.06.005>
7. Weikum ER, Knuesel MT, Ortlund EA, Yamamoto KR. Glucocorticoid receptor control of transcription: Precision and plasticity via allostery. *Nat Rev Mol Cell Biol* [Internet]. 2017;18(3):159–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrm.2016.152>
8. Syed AP, Greulich F, Ansari SA, Uhlenhaut NH. Anti-inflammatory glucocorticoid action: genomic insights and emerging concepts. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2020;53:35–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.03.003>
9. Taves MD, Gomez-Sanchez CE, Soma KK. Extra-adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids: Evidence for local synthesis, regulation, and function. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2011;301(1).
10. Spiga F, Walker JJ, Terry JR LS. HPA axis-rhythms. *Compr Physiol* 2014. 2014;Jul;4(3):1.
11. Hammond GL. Plasma steroid-binding proteins: Primary gatekeepers of steroid hormone action. *J Endocrinol*. 2016;230(1):R13–25.
12. Buchwald P BN. Soft glucocorticoid design: structural elements and physicochemical parameters determining receptor-binding affinity. *Pharmazie*. 2004;May;59(5):
13. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: Potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(3):372–80.
14. Vandevyver S, Dejager L, Libert C. Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor. *Endocr Rev*. 2014;35(4):671–93.
15. Argentieri MA, Nagarajan S, Seddighzadeh B, Baccarelli AA, Shields AE. Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development. *EBioMedicine* [Internet]. 2017;18:327–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.03.044>
16. Nagy Z, Acs B, Butz H, Feldman K, Marta A, Szabo PM, et al. Overexpression of GR β in colonic mucosal cell line partly reflects altered gene expression in colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2016;155:76–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.10.006>
17. Echeverría PC, Mazaira G, Erlejman A, Gomez-Sanchez C, Pilipuk GP, Galigniana MD. Nuclear Import of the Glucocorticoid Receptor-hsp90 Complex through the Nuclear Pore Complex Is Mediated by Its Interaction with Nup62 and Importin β . *Mol Cell Biol*. 2009;29(17):4788–97.
18. Presman DM, Ganguly S, Schiltz RL, Johnson TA, Karpova TS, Hager GL. DNA binding triggers tetramerization of the glucocorticoid

- receptor in live cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(29):8236–41.
19. Stahn C, Buttgereit F. Genomic and nongenomic effects of glucocorticoids. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4(10):525–33.
 20. Chow CC, Stoney Simons S. An approach to greater specificity for glucocorticoids. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(MAR).
 21. Strehl C, Bijlsma JWW, De Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: Viewpoints from an EULAR task force. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):952–7.
 22. Stock T, Fleishaker D, Wang X, Mukherjee A, Mebus C. Improved disease activity with fosdagrocorat (PF-04171327), a partial agonist of the glucocorticoid receptor, in patients with rheumatoid arthritis: a Phase 2 randomized study. *Int J Rheum Dis*. 2017;20(8):960–70.