

PAPEL DOS GLICOCORTICÓIDES NO TRATAMENTO DE NEOPLASIAS MALIGNAS



GLUCOCORTICIDES ROLE
IN THE TREATMENT OF MALIGNAN NEOPLASMS

Sofia Silva Pinto ¹
Igor Antunes Aguiar ¹
Leda Marília Fonseca Lucinda ²
Idelvânia dos Anjos Nonato ²
Flávia Diniz Valadares ¹
Carlos Augusto Mokdeci Khouri ²
Alex Fabrício de Oliveira ²

¹ Discente do curso de Medicina da FAGOC

² Docente do curso de Medicina da FAGOC

RESUMO

Introdução: Os hormônios esteróides, glicocorticoides (GC), desempenham ação antineoplásica, promovendo a apoptose em algumas células, além do seu papel já conhecido na inflamação e imunossupressão. A ativação da apoptose é um mecanismo importante das drogas citotóxicas, pois elimina células tumorais. No entanto, as alterações na apoptose oferecem resistência para essas células tumorais.

Desenvolvimento: Na inflamação, é importante que os GCs possam induzir a apoptose nas células inflamatórias, enquanto protegem as células teciduais circunjacentes de danos causados por citocinas e enzimas. Entretanto, em pacientes com câncer, especialmente aqueles com altos níveis de GCs, a habilidade dos GCs de proteger as células cancerosas da apoptose se torna um fator prejudicial. Foram relatadas respostas positivas com o uso de GCs no tratamento de neoplasia sólida, seu uso suprimiu o crescimento de câncer de próstata, possivelmente devido à inibição da angiogênese associada ao tumor, diminuindo o desenvolvimento de VEGF e IL-8 diretamente

através do receptor de glicocorticóides (GR), sendo importante receptor nuclear de esteróides nos cânceres hormonais dependentes. A ativação GR encontra-se variada, de acordo com o tipo de tecido. Enquanto a ativação do GR em neoplasias malignas hematológicas foi associada com aumento da apoptose, a ativação do GR em células tumorais epiteliais inibe a apoptose.

Considerações finais: Os GC estão envolvidos na indução de resistência a apoptose na maioria dos tumores sólidos de pacientes submetidos ao tratamento com drogas anticancerígenas e/ou radioterapia. Dessa forma, é de suma importância a avaliação de pacientes com tumores sólidos em uso de GC.

Palavras-chave: Glicocorticóide. Apoptose. Câncer.

ABSTRACT

Steroid hormones, glucocorticoids (GC), play an antineoplastic action, promoting apoptosis in some cells, in addition to their already known role in inflammation and immunosuppression. The activation of apoptosis is an important mechanism of the cytotoxic drugs, once this drugs can eliminate tumor cells. However, alterations in apoptosis mechanisms could lead to a resistance of tumoral cells. In inflammation it is important that GCs induce apoptosis in inflammatory cells, while protecting tissue cells from the inflammatory destruction caused by many cytokines and enzymes. However, in cancer patients, especially those with high levels of GCs, the ability of GCs to protect cancer cells from apoptosis becomes a detrimental factor. Positive responses with

the use of GCs in the treatment of solid tumor have been reported that, their use suppressed the growth of prostate cancer, possibly due to inhibition of tumor-associated angiogenesis, decreasing the development of VEGF and IL-8 via glucocorticoid receptor pathway (GR). The GR is an important nuclear steroid receptor in hormone-dependent cancers, its activation is differently according to the tissue type. While GR activation in hematologic malignancies was associated to increased apoptosis, the activation of GR in epithelial tumor cells inhibits apoptosis. GCs are involved in the induction of apoptosis resistance in the majority of solid tumors of patients submitted to antitumor drugs and/or radiotherapy treatment. In this way is extremely important the evaluation of patients with solid tumors under Gcs therapy.

Keywords: Glucocorticoid. Apoptosis. Cancer.

INTRODUÇÃO

Os Glicocorticóides (GCs) são uma classe de hormônios esteróides que exercem um amplo papel na atividade antiinflamatória, imunossupressora e antineoplásica e têm habilidade de induzir a apoptose em uma variedade de células, incluindo linfócitos T e B (Tuckermann et al., 2005).

A apoptose é definida como uma série de eventos moleculares e imunológicos, envolvendo perda da membrana mitocondrial, condensação de cromatina, fragmentação do DNA e geração de vesículas apoptóticas. Mediado por caspases, esse processo culmina em um desarranjo orquestrado da célula e fagocitose da célula morta (Hengartner, 2000).

A apoptose de linfócitos induzida por GCs sintéticos é um importante componente para protocolos terapêuticos usados no tratamento de várias formas de linfomas e leucemias (Wang et al., 2006). Segundo Redondo et al. (2007), a dexametasona é rotineiramente dada as mulheres com câncer de mama antes que elas recebam quimioterapia, entretanto dados demonstraram efeitos anti-apoptóticos dos GCs nas células de

carcinoma, prevenindo a citotoxicidade induzida por radiação e quimioterápicos que conduziriam a morte celular (Rutz, Herr, 2002). Portanto, os GCs conferem resistência a apoptose em pacientes com câncer sólidos (não hematológicos), e esse efeito pode prejudicar a resposta ao tratamento em pacientes com câncer.

O conhecimento dos mecanismos de indução de apoptose por GCs deve ser investigado mais amplamente, visto que sua utilização pode modular a resposta de linfócitos T e interferir na indução da morte celular por apoptose em pacientes em uso de radioterapia e quimioterápicos.

Este trabalho se propõe, através de uma revisão bibliográfica, a avaliar os mecanismos pelos quais os GCs interferem no tratamento com antineoplásicos, considerando sua capacidade de induzir resistência a apoptose em alguns cânceres.

DESENVOLVIMENTO

Glicocorticóides (Gcs) e Câncer

Os GCs são de grande valor no tratamento de desordens inflamatórias, principalmente crônicas, tais como reumatismo, artrite reumatóide, asma e dermatites, doenças autoimunes, doença de Chron. Essas propriedades têm feito desse medicamento uma das drogas mais prescritas mundialmente, além de ser usado como co-medicação em terapia contra o câncer. Os GCs possuem habilidade de matar células linfóides, o que levou a sua inclusão em todos os protocolos de quimioterapia para linfomas, sendo também utilizados como co-terapia em cânceres sólidos (Rutz, 2004; Mattern et al., 2007).

Na luta contra o câncer, os quimioterápicos, as radiações e as cirurgias são ferramentas importantes, entretanto muitas vezes são mal toleradas pelos pacientes. Além de seus efeitos colaterais, podem causar náuseas e vômitos severos que resultam em fraqueza, desidratação, o que dificulta os pacientes darem continuidade à terapia. O risco emético relativo de agentes quimioterápicos foi categorizado e publicado

pela American Society of Clinical Oncology. As categorias variam de alta probabilidade (> 90%), ficando a cisplatina no topo desse intervalo, a mínima probabilidade (<10%), que inclui agentes como vincristina e rituximab. Vários agentes são usados para melhorar esses efeitos, incluindo: bloqueadores dopaminérgicos; antagonistas dos inibidores do receptor de serotonina tipo 3; inibidores do receptor NK1; e doses baixas de glicocorticóides como dexametasona e metilprednisolona. Sendo assim, os GCs são eficientes para tratar os efeitos colaterais dos antineoplásicos, pois estimulam o apetite, reduzem os distúrbios eletrolíticos, previnem náusea, vômito e reações tóxicas causadas pela citotoxicidade (Puffal, 2015).

Em estudo de revisão realizado em 2015 por Puffal, foi relatado que a importância maior do GCs no tratamento das leucemias é mais bem demonstrada em pacientes que fizeram uso de dexametasona e prednisona. Ambas são derivadas do cortisol, a dexametasona difere pela adição de um α flúor na posição C9, um grupo metilo na posição C16. Essas diferenças a tornam mais específica para o receptor de glicocorticóide, sendo 10 a 16X mais potente. Em estudos clínicos randomizados, a substituição da prednisona pela dexametasona em pacientes com leucemia linfóide aguda de alto risco melhorou o resultado esperado em 10% (sobrevivência de 81 para 94%), apesar de ambas induzirem uma doença residual mínima indistinguível após a indução. Isso indica que a resposta aos GCs não apenas é preditiva do resultado final, mas também um determinante importante do resultado esperado. Apesar dos benefícios de usar GCs potentes em alta dose no tratamento da leucemia, os efeitos colaterais e os efeitos tardios potenciais limitam sua administração. Embora, em crianças, a dexametasona seja muito mais eficaz do que prednisona, ela só é bem tolerada em menores de dez anos. Para crianças com mais de dez anos e adultos, ela apresenta um risco maior de causar necrose avascular, problemas psiquiátricos, perda muscular e mortalidade. Os efeitos tardios, ou efeitos que surgem anos após a cessação do tratamento, também são uma preocupação como fadiga muscular, a osteoporose e os efeitos

metabólicos dos GCs que podem persistir após o término do tratamento, e os eventuais efeitos neuropsiquiátricos são grandes motivos de preocupação.

Foi demonstrado que drogas antiinflamatórias como os GCs são capazes de suprimir a proliferação celular e induzir a apoptose em diferentes tipos de células, afetando principalmente o ciclo celular e os fatores pró-apoptóticos (Weinstein et al., 1998; Zhang et al., 2000; Corroyer et al., 2002)). Na inflamação é importante que os GCs possam induzir a apoptose nas células inflamatórias, enquanto protegem as células dos tecidos circunjacentes. Entretanto, em pacientes com câncer, especialmente aqueles com altos níveis de GCs, a habilidade dos GCs de proteger as células cancerosas da apoptose se torna um fator prejudicial (Ma et al., 2008). Porém, respostas positivas com o uso de GCs no tratamento de neoplasia sólida foram relatadas por Akihiro Yano et al., 2006, seu uso suprimiu o crescimento de câncer de próstata, possivelmente devido à inibição da angiogênese associada ao tumor, diminuindo o desenvolvimento de VEGF e IL-8 diretamente através do receptor de glicocorticóides (GR).

Além de influenciar negativamente no tratamento de alguns cânceres, os GCs podem causar um impacto negativo sobre o tecido ósseo, uma vez que diminuem a formação óssea podendo levar a osteoporose. Um dos mecanismos responsáveis pela indução de osteoporose pelos GCs seria a indução prematura de apoptose das células osteoblásticas e de osteócitos. (Weinstein et al., 1998).

Apoptose e Câncer

Embora o câncer exiba características muito heterogêneas, todos os tumores malignos adquiriram a propriedade de crescer além dos limites impostos às células normais. A expansão clonal de uma célula transformada depende de um descontrole de sua capacidade proliferativa e de uma crescente incapacidade de morrer por apoptose. Portanto, apesar de enorme variabilidade do câncer, evidências demonstram que a resistência a apoptose é uma

das características mais marcantes da maioria dos tumores malignos (Okada, Mak, 2004; Grivicich et al., 2007).

É de grande interesse científico e clínico a influência da apoptose na sensibilidade de tumores ao tratamento contra o câncer. A maior razão para esse interesse é influenciada positiva ou negativamente por uma variedade de genes que sofrem mutações ou não estão funcionando no câncer humano. Entre os mais importantes estão o gene supressor p53 e os genes da família Bcl-2 (Brown, Wouters, 1999). Algumas mutações permitem que as células resistam ao estímulo de morte, estas células em um tumor em desenvolvimento, precisam evitar a morte celular que é induzida não somente pela expressão não regulada de oncogenes, como também pela limitação de fatores de crescimento, oxigênio ou nutrientes. Somente superando estas ameaças as células cancerígenas podem sobreviver e se tornarem invasivas e metastáticas. Os genes anti-apoptóticos Bcl-2 e p53 têm demonstrado a importância de as células cancerígenas superarem a apoptose. A ativação da Bcl-2 pode levar a sobrevivência dos linfomas, uma vez que a atividade oncogênica pode depender da atividade anti-apoptose do gene Bcl-2 (Okada, Mak, 2004). O gene de supressão tumoral p53 é importante na regulação da apoptose e sua deficiência acelera a tumorigênese (Vousden, Lu, 2002).

Além desses genes citados anteriormente, o gene Fas regula o sistema imune através de sua função pró-apoptótica (Nagata, 1999). A interrupção deste mecanismo leva a linfoproliferação em cânceres hematopoiéticos (Straus et al., 2001). Portanto, existem diferentes rotas para a inativação dos mecanismos de sinalização pró-apoptótica no processo de tumorigênese.

A resistência a apoptose é um importante mecanismo no processo de tumorigênese, assim como no desenvolvimento de resistência de drogas antitumorais. Muitas pesquisas sobre terapias para o câncer têm se focalizado em desenvolver mecanismos para superar a resistência a apoptose pelas células tumorais (Roninson et al., 2001). A análise da tumorigênese revela que a capacidade de resistir à morte pode ser adquirida

por diferentes mecanismos e acontecer em vários momentos do desenvolvimento tumoral. Entre estes, a resistência à morte por apoptose em células que escaparam do controle do crescimento e da diferenciação normais exercidos por fatores solúveis ou por contatos célula-célula ou célula-matriz extracelular, até aquelas induzidas por lesões do DNA, por hipóxia ou por espécies reativas do oxigênio (Zörnig et al., 2001).

A elucidação de alguns mecanismos moleculares da apoptose abriram perspectivas da modulação desses processos. As estratégias se baseiam em induzir a morte nas células tumorais através do bloqueio de genes oligonucleotídeos antisense e drogas convencionais, ou ainda a substituição de função desses genes com o uso de moléculas recombinantes (Nicholson, 2000).

O receptor de glicocorticoide (GR) emergiu como um importante receptor nuclear de esteróides nos cânceres hormonais dependentes. GR está envolvido em muitos aspectos da fisiologia humana, incluindo a homeostase celular e desenvolvimento e regulação de função metabólica e imune. O efeito da ativação GR encontra-se variado de acordo com o tipo de tecido. Enquanto a ativação do GR em neoplasias malignas hematológicas foi associada com aumento da apoptose, a ativação do GR em células tumorais epiteliais inibe a apoptose. Como o termo está associado ao câncer endometrial agressivo e é expresso na maioria das lesões metastáticas, GR representa um novo alvo terapêutico no câncer de endométrio que deveria ser mais investigado (Ingvild et al., 2017).

Os glicocorticóides são eficazes para tratar linfoma e leucemia. O receptor de glicocorticoide α (GR α) correlacionou-se significativamente com câncer de colon. Embora este expressasse valor menor GR α em comparação ao linfoma, parte das células cancerosas do cólon expressaram GR α . O Gc dexametasona foi capaz de inibir o crescimento celular, induzindo apoptose e aumentando a quimiossensibilidade em células cancerígenas de cólon, ricos em GR α . Isso sugere que os glicocorticóides-GR podem ter potencial para o tratamento do câncer de cólon. (Jianming et al., 2017).

Atuação dos Glicocorticóides na Indução de Apoptose em Cânceres

Ma et al. (2008) tem descrito que os GCs induzem apoptose em linfócitos, enquanto protegem algumas células cancerígenas da apoptose, por um mecanismo ainda pouco conhecido. Esta classe de hormônios esteroidais tem efeito citotóxico sobre certos tipos de células, como os linfócitos, células de mielomas e células de linfomas (Frankfurt, Rosen, 2004). Entretanto, têm aumentaram as evidências de que os GCs podem proteger uma variedade de células da apoptose, como as células epiteliais das glândulas mamárias e células do folículo ovariano, assim como células do câncer gástrico (Moran et al., 2000).

As proteínas FOX são uma família de fatores de transcrição que desempenham um importante papel na regulação da expressão de genes envolvidos no crescimento celular, na proliferação, diferenciação e longevidade celular (Greer, Brunet, 2005). O Foxp3 é um fator de transcrição expresso em células T regulatórias (Treg), sendo necessário para o seu desenvolvimento e função (Marson et al., 2007). Além de ser expressa em células Treg, o Foxp3 é revelado também em células tumorais e sua localização nuclear desempenha um importante papel na formação de complexos nucleares com fatores nucleares de ativação de células T.

Os corticosteróides aumentam a expressão de Foxp3 assim como de IL-10 em células T CD4. Porém, o mesmo não foi observado em relação as células tumorais cultivadas na presença de hidrocortisona. Neste estudo, a expressão de Foxp3 foi a mesma na presença e na ausência de hidrocortisona nas células tumorais. Essa diferença na expressão de Foxp3 entre células tumorais e células TCD4 pode representar o mecanismo pelo qual as células tumorais escapam da morte regulada pelos GCs (Ricardi et al., 1999). O FOXO3A não fosforilado é a forma ativa de FOXO3A e pode ser translocado para o núcleo e induzir a transcrição de genes que codificam fatores pró-apoptóticos e anti-proliferativos como FasL; devido a isso, induzem à morte celular através de mecanismos apoptóticos mediados

pelo Fas (Kops et al., 2002). Quando o FOXO3A é fosforilado em múltiplos resíduos pelas proteínas quinases AKT e I κ K (inibitory kappa B kinase / inibidor de kappa B quinase), ela é excluída do núcleo, o que pode proteger a célula da apoptose. Wu et al. (2006) observaram que a ativação dos receptores de glicocorticóides é responsável pela fosforilização e inativação da FOXO3A. Várias linhagens de cânceres examinadas apresentaram aumento dos níveis de fosfo-FOXO3A após tratamento com dexametasona,

Já em cânceres linfóides, a dexametasona induz uma resposta de apoptose rápida; entretanto, os benefícios da terapia com GCs em cânceres hematológicos são limitados devido à aparição de resistência aos GCs, principalmente na leucemia mielóide aguda ou leucemia mielóide crônica (Lowenberg et al., 1999). Células de mieloma da linhagem RPMI8226 foram utilizados para testar a efetividade citotóxica de diferentes GCs (dexametasona, prednisolona, metil-1prednisolona); as células RPMI8226 têm alta expressão de CD38, que tem participação na adesão celular, observando-se redução na expressão de CD38 em células RPMI8226 resistentes a metil1-prednisolona e dexametasona (Genty et al., 2004).

A dexametasona leva a inibição de moléculas chave para o receptor de morte em células de carcinoma e da apoptose via mitocondrial, resultando no bloqueio da atividade das caspases (HERR et al., 2003). Essa droga também é capaz de inibir a apoptose induzida por 5-fluorouracil e cisplatina, que são agentes antineoplásicos, promovendo o crescimento de células de tumores sólidos. Em contraste, nas células de tumores linfóides, induz a apoptose e permite o efeito citotóxico dos quimioterápicos (Zhang et al., 2006).

Ainda em relação ao tratamento combinado de GCs e quimioterápicos, Zhang et al. (2007) observaram resistência ao tratamento com quimioterápico em 94% de células de linhagem tumoral, 100% em células de carcinoma de próstata e 85% de células originadas de tumores sólidos ressecados. A resistência pode se dever à inibição de apoptose, à promoção da viabilidade e à progressão celular. Apesar de a resistência ter

uma longa duração, ela se mostrou reversível com a cessação da terapia com glicocorticóide. Portanto, apesar de serem efetivos na indução de apoptose em tumores de células linfóides, a resistência pode se dever às alterações fenotípicas das células tumorais (Genty et al., 2004). Chen et al. (2009) relataram que os GCs causam aumento da adesão da matriz extracelular que proporciona um aumento na sinalização de integrina beta 1 e TGF-beta 1 ("transforming growth factor beta 1"/fator transformador de crescimento beta 1), que representam um importante papel na indução de quimiorresistência pelos GCs em células cancerígenas do ovário. Além do efeito de quimioresistência dos GCs, principalmente diminuindo a apoptose de células tumorais, eles são potentes imunossuppressores. A imunossupressão pode exacerbar o processo de metástase e acelerar o crescimento tumoral. Juntos, o efeito imunossupressor e a indução de resistência a apoptose em tumores sólidos podem contribuir no aumento do potencial de metástase em pacientes que recebem combinação de quimioterapia/radioterapia e uso de GCs (Zhang et al., 2006).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os GCs são amplamente administrados em altas doses na terapia de leucemias e linfomas, além de serem usados concomitantemente aos quimioterápicos. Todavia, estes medicamentos estão envolvidos na indução de resistência a apoptose na maioria dos tumores sólidos, submetidos ao tratamento com drogas anticancerígenas e/ou radioterapia. Dessa forma, é importante ser bem avaliada a utilização dos GCs no tratamento de pacientes com tumores sólidos.

REFERÊNCIAS

Akihiro Y, Yasuhisa F, Aki I, Yukio K, Kazunori K. Glucocorticoids suppress tumor angiogenesis and in vivo growth of prostate cancer cells. *Clin Cancer Res* 2006 maio 15;12(10).

Brown JM, Wouters BG. Apoptosis, p53, and tumor cell sensitivity to anticancer agents. *Cancer Research* 1999;59:1391-1399.

Corroyer S, Schittny JC, Djonov V, Burri PH, Clement A. Impairment of rat postnatal lung alveolar development by glucocorticoids: involvement of the p21CIP1 and p27KIP1 cyclin-dependent kinase inhibitors. *Pediatric Research*.2002;51:169-76.

Frankfurt O, Rosen ST. Mechanisms of glucocorticoid-induced apoptosis in hematologic malignancies. *Current Opinion in Oncology* 2004;16:553-563.

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Jul 25;347(4):284-7.

Genty V, Dine G, Deafer J. Phenotypical alterations induced by glucocorticoids resistance in RPMI 8226 human myeloma cells. *Leukemia Research* 2004;28:307-313.

Greer EL, Brunet A. F. Transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene* 2005;24: 7410-7425.

Grivicich I, Regner A, Rocha AB. Morte celular por apoptose. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2007; 55:335-343.

Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407:770-776.

Herr I, Ucur E, Herzer K, Okouoyo S, Ridder R, Krammer PH et al. Glucocorticoid induces apoptosis resistance toward cancer therapy in carcinomas. *Cancer Research* 2003; 63:3112-3120.

Ingvild L. et al. Expression of glucocorticoid receptor is associated with aggressive primary endometrial cancer and increases from primary to metastatic lesions. *Gynecologic Oncology* 2017.

Jianming H. et al. Dexamethasone affects cell growth/apoptosis/chemosensitivity of colon cancer via glucocorticoid receptor α /NF- κ B. *Oncotarget* 2017; 8(40): pp: 67670-67683.

Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, et al. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology update. *J Clin Oncol* 2006; 24(18):2932-47.

Kops GJ, Medema RH, Glassford J, Essers MA, Dijkers PF, Coffey PJ, et al. Control of cell cycle exit and entry by protein kinase B-regulated forkhead transcription factors. *Molecular and Cellular Biology* 2002;22: 2025-2036.

Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukaemia. *New England Journal of Medicine* 1999;34:105-1062.

Ma J, Xie Y, Shi Y, Qin W, Zhao B, Jin Y. Glucocorticoid-induced apoptosis requires FOXO3A activity. *Biochemical and Biophysical Research communications* 2008; 377:894-898.

Marson A, Kretschmer K, Frampton GM, Jacobsen ES, Polansky JK, Maclsaac KD et al. Foxp3 occupancy and regulation of key target genes during T-cell stimulation. *Nature* 2007;445:931-935.

Mattern J, Buchler MW, Herr I. Cell cycle arrest by glucocorticoids may protect normal tissue and solid tumors from cancer therapy. *Cancer Biology and therapy* 2007;6:1345-1354.

Moran TJ, Gray S, Mikosz CA, Conzen SD. The glucocorticoid receptor mediates survival signal in human mammary epithelial cells. *Cancer Research* 2000;60:867-872.

Nagata S. Fas ligand-induced apoptosis. *Annual Review of Genetics* 1999;33:29-55.

Nicholson DW. From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. *Nature* 2000;407:810-816.

Okada H, Mak TW. Pathways of apoptotic and non apoptotic death in tumour cells. *Nature Reviews Cancer* 2004;4:592-603.

Pufall MA. Glucocorticoids and cancer. *Adv Exp Med Biol* 2015; 872:315-333.

Redondo M, Téllez T, Roldan MJ, Serrano A, García-Aranda M, Gleave ME. Anticlustarin treatment of breast cancer cells increases the sensitivities of chemotherapy and tamoxifen and counteracts the inhibitory action of dexamethasone on chemotherapy-induced cytotoxicity. *Breast Cancer Research* 2007;9:R86.

Riccardi C, Cifone MG, Migliorati G. Glucocorticoid hormone-induced modulation of gene expression and regulation of T cell death: role of GITR and GILZ, two dexamethasone-induced genes. *Cell Death and Differentiation* 1999;6:1182-1189.

Roninson IB, Broude EV, Chang BD. If not apoptosis, then what? Treatment-induced senescence and mitotic catastrophe in tumor cells. *Drug Resistance Updates* 2001;4:303-313.

Rutz HP. Effects of corticosteroid use on treatment of solid tumours. *Lancet* 2002;360:1969-1970;274-282.

Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rösen-Wolff A et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001;98:194-200.

Tuckerman JP, Kleiman A, McPherson KG, Reichardt HM. Molecular mechanisms of glucocorticoids in the control of inflammation and lymphocyte apoptosis. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* 2005;42:71-104.

Vousden, K. H.; Lu, X. Live or let die: the cell's response to p53. *Nature Review Cancer* 2002; 2: 594-604.

Zhang C, Beckermann B, Kallifatidis G, Liu Z, Rittgen W, Edler L et al. Corticosteroids induce chemotherapy resistance in the majority of tumour cells from bone, brain, breast, cervix, melanoma and neuroblastoma. *International Journal of Oncology* 2006;29:1295-1301.

Zörnig M, Hueber A, Baum W, Evan G. Apoptosis regulators and their role in tumorigenesis. *Biochimica et Biophysica Acta* 2001; 1551: F1-37.

Wang HR, Gu CH, Zhu JY, Han JY, Zhong H, Chen FY et al. PNAS-2: a novel gene probably participating in leukemogenesis. *Oncology* 2006;71: 423-9.

Weinstein RS, Jilka RL, ParTTAM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *The Journal of Clinical Investigation* 1998; 102: 274-282.

Wu W, Zou M, Brickley DR, Pew T, Conzen SD. Glucocorticoid receptor activation signals through forkhead transcription factor 3a in breast cancer cells. *Molecular Endocrinology*, 2006;10: 2304-2314.