

Nuestra investigación se centra en comprender los mecanismos moleculares que median las acciones de los glucocorticoides (GCs) en la fisiopatología de la piel mediante el análisis funcional del receptor de GCs (GR) y el receptor de mineralocorticoides (MR), dos proteínas altamente relacionadas estructural y funcionalmente, que actúan como factores de transcripción dependientes de ligando. Nuestros datos previos demuestran que GR juega un papel central en el desarrollo de la piel; en la edad adulta, tanto GR como MR actúan como mediadores anti-inflamatorios en enfermedades cutáneas (Sevilla et al. 2013; Boix et al. 2016). No obstante, desconocíamos si los receptores ejercían funciones cooperativas o antagónicas en la epidermis.

Esta tesis doctoral se ha centrado en la generación y caracterización de ratones con inactivación específica en la epidermis de GR y MR (ratones *double knock-out* o DKO). Al nacer, los DKO mostraron un fenotipo cutáneo con diferenciación epidérmica defectuosa y un estado inflamatorio único caracterizado por infiltrados inmunes epiteliales y alteraciones en la expresión génica, similar a las lesiones psoriáticas. Este fenotipo fue mucho más severo que el de los KO individuales (ratones *GR epidermal KO* o GR^{EKO} y *MR epidermal KO* o MR^{EKO}), pero se resolvió espontáneamente a partir del día post-natal 3. En la edad adulta, la piel DKO mostró un aumento en el grosor epidérmico, similar al de los KO individuales. Todos los ratones KO mostraron una mayor susceptibilidad a la inflamación aguda respecto a los controles (CO), que no se contrarrestó de forma efectiva por un tratamiento tópico con GCs. Además, los ratones DKO mostraron una mayor susceptibilidad a la psoriasis inducida por imiquimod respecto a los KO individuales. El aumento de la respuesta inflamatoria en los DKO era consistente con un aumento significativo de la actividad de AP-1 y NF- κ B en queratinocitos DKO respecto a los CO o KO individuales. En conjunto, nuestros datos demuestran que GR y MR epidérmicos actúan de manera cooperativa para contrarrestar la inflamación de la piel, durante el desarrollo y la edad adulta, y que ambos son necesarios para una respuesta transcripcional óptima y una actividad terapéutica de los GCs.

Los tratamientos prolongados con dosis farmacológicas de GCs producen defectos como la atrofia cutánea, similar a la que tiene lugar durante el envejecimiento cronológico, que correlaciona con un aumento de los niveles locales endógenos de GCs. Este trabajo ha abordado las consecuencias fenotípicas de la pérdida epidérmica de MR durante el envejecimiento cronológico y los mecanismos involucrados. Los ratones MR^{EKO} de 13 meses de edad fueron resistentes a la atrofia epidérmica pero mostraron un menor grosor dérmico y depósito de colágeno, en parte debido a una disminución de la actividad SMAD2/3 respecto a la piel de ratones CO. Además, el tejido adiposo subcutáneo (dWAT) se engrosó 2.5 veces en MR^{EKO} vs CO a los 13 meses, con hiperplasia e hipertrofia de adipocitos. Estos cambios se desencadenaron, al menos en parte, a través de alteraciones en la señalización mediada por GCs, y la activación de WNT/ β -catenina inducida por señales paracrinas epidérmicas que condujeron al aumento de expresión de *Pparg*. Estos resultados demuestran un papel crucial

de MR epidérmico en la regulación del *cross-talk* entre compartimientos durante el envejecimiento cronológico de la piel.

Referencias:

Boix J, Sevilla LM, Sáez Z, Carceller E, Pérez P. Epidermal Mineralocorticoid Receptor Plays Beneficial and Adverse Effects in Skin and Mediates Glucocorticoid Responses. *J. Invest. Dermatol.* 2016;136(12):2417-2426

Sevilla LM, Latorre V, Sanchis A, Pérez P. Epidermal inactivation of the glucocorticoid receptor triggers skin barrier defects and cutaneous inflammation. *J. Invest. Dermatol.* 2013;133(2):361-370