

Doi: 10.31116/tsitol.2018.05.02

ЯДЕРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ NR4A И ИХ РОЛЬ В ПОДДЕРЖАНИИ КЛЕТОЧНОГО ГОМЕОСТАЗА И РАЗВИТИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© Т. С. Леонова,¹ А. А. Дакс,¹ О. Ю. Шувалов,¹ А. В. Петухов,^{1,2}
Е. А. Васильева,¹ Н. А. Барлев,^{1,*} О. А. Федорова¹

¹ Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064, и

² Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, 197341;

* электронный адрес: nick.a.barlev@gmail.com

Ядерные рецепторы представляют собой большую группу белковых транскрипционных факторов, которые являются продуктами генов раннего ответа на широкий спектр сигналов, включающих в себя пептидные гормоны, ростовые факторы, цитокины, жирные кислоты, нейротрансмиттеры, стресс и физические стимулы. Среди ядерных рецепторов выделяют группу орфанных (от англ. orphan) или так называемых сиротских рецепторов, для которых не обнаружены эндогенные лиганды. Орфанные рецепторы, так же как и другие представители суперсемейства ядерных рецепторов, играют важную роль в энергетическом метаболизме, росте, пролиферации и дифференцировке клеток, эмбриогенезе, органогенезе, иммунитете, циркадных ритмах, а также в возникновении и развитии множества заболеваний. Данный обзор посвящен группе орфанных ядерных рецепторов NR4A — NR4A1, NR4A2 и NR4A3. Рассмотрены структура и механизм работы рецепторов NR4A и их роль в поддержании клеточного гомеостаза и развитии заболеваний. Особое внимание уделено роли ядерных рецепторов NR4A в развитии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: ядерные рецепторы, орфанные рецепторы, NR4A, рак.

Регуляция экспрессии генов является важнейшим механизмом поддержания нормальной активности и общего гомеостаза клетки. Этот процесс может осуществляться на этапах транскрипции, трансляции, созревания мРНК и посттрансляционных модификаций.

Ядерные рецепторы представляют собой большую группу белковых транскрипционных факторов, которые являются продуктами генов раннего ответа на широкий спектр сигналов, включающих в себя пептидные гормоны, ростовые факторы, цитокины, жирные кислоты, нейротрансмиттеры, стрессорные и физические стимулы. В суперсемействе ядерных рецепторов можно выделить три семейства, различающиеся связываемыми лигандами (Safe et al., 2014). Первую группу составляют гормональные рецепторы, включающие в себя рецепторы стероидных гормонов и рецепторы, которые образуют гетеродимеры с рецептором ретиноидов X и способны связывать тиреоидные гормоны, ретиноиды и витамин D. Вторая группа включает в себя орфанные (orphan) или так называемые сиротские рецепторы, для которых не обнаружены эндогенные лиганды. Третью группу представляют экс-орфанные рецепторы, которые изначально после скрининга кДНК были идентифицированы как орфанные рецепторы, но затем для них были найдены эндогенные лиганды. К этой группе относятся рецепторы различных метаболитов, такие как рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPARs), фарнезоидный X-рецептор (FXR), печеночный рецептор X (LXR), прегнан-Х-рецептор

(PXR), рецептор ретиноидов X (RXR), конститутивный рецептор андростанов (CAR) (Safe et al., 2014) и др.

Орфанные рецепторы, так же как и другие представители суперсемейства ядерных рецепторов, играют важную роль в энергетическом метаболизме, росте, пролиферации и дифференцировке клеток, эмбриогенезе, органогенезе, иммунитете, циркадных ритмах, а также в возникновении и развитии множества заболеваний (Ranhotra, 2013).

Эта группа рецепторов включает в себя NR0B1, NR0B2, NR1D1/2, NR2C1, NR2C2, NR2E, NR2E3, NR2F1, NR2F2, NR2F6, NR4A1, NR4A2, NR4A3 и NR6A1 (Safe et al., 2016).

Спектр метаболически активных и энергетически зависимых тканей и клеток, в которых встречаются члены семейства NR4A (NR4A1, NR4A2 и NR4A3), очень широкий. К ним относятся скелетные мышцы, сердце, почки, Т-клетки, адипоциты, печень и мозг (Maxwell, Muscat, 2005).

Целью настоящего обзора является анализ современных данных литературы о структуре и механизме работы ядерных рецепторов семейства NR4A и их роли в поддержании клеточного гомеостаза и развитии заболеваний.

Структура и механизм работы рецепторов NR4A

Ядерные рецепторы, в том числе и принадлежащие к семейству NR4A, состоят из аминокотерминального домена, ДНК-связывающего домена, шарнира и лигандсвязыва-

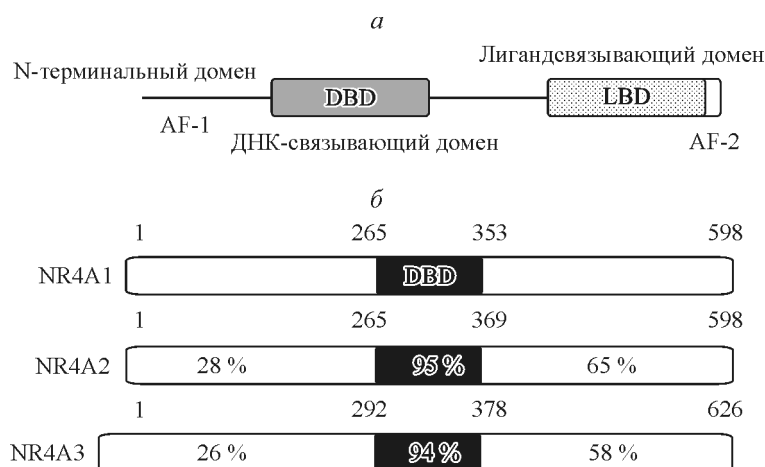


Рис. 1. Структура ядерных рецепторов семейства NR4A.

а — общая структура рецепторов NR4A, состоящих из аминотерминального домена, ДНК-связывающего домена (DBD) и лигандсвязывающего домена (LBD); б — сравнение аминокислотных последовательностей генов семейства NR4A и совпадение аминокислотных последовательностей (указано в %) в NR4A2 и NR4A3 относительно NR4A1. Цифрами над доменами указаны номера аминокислот.

вающего домена (рис. 1, а). ДНК-связывающий домен содержит два цинковых пальца, включающих в себя по 4 остатка цистеина и позволяющих взаимодействовать с ДНК. Лигандсвязывающий домен содержит район димеризации, который позволяет разным рецепторам димеризоваться между собой, что значительно расширяет спектр ДНК-мишеней и регуляторных функций. Этот домен состоит из 11—13 α-спиральных участков, которые образуют гидрофобный карман для связывания лиганда. Классическая модель регуляции с участием ядерных рецепторов предполагает, что при связывании лиганда происходит конформационный переход лигандсвязывающего домена, который приобретает способность привлекать кофакторы, функционирующие в качестве коактиваторов или корепрессоров транскрипции (Gallastegui et al., 2015). На амино-конце лигандсвязывающего домена располагается активационный домен AF-1 (activation factor 1), который способен участвовать в регуляции транскрипции независимо от связывания лиганда; карбокси-льно-терминальный участок содержит домен AF-2, который регулирует связывание лиганда с рецептором (Ranhotra, 2013).

Есть предположение о том, что рецепторы NR4A возникли из одного общего гена-предшественника, так как геномная структура этих рецепторов очень похожа (Saucedo-Cardenas et al., 1997). Представители семейства NR4A обладают высокой степенью сходства ДНК-связывающих доменов (~90—95 %) и карбокси-льно-терминальных лигандсвязывающих доменов (~60 %), в то время как их аминотерминальные участки очень различаются (рис. 1, б).

Лигандсвязывающие домены рецепторов NR4A обладают уникальной структурой и регуляторными возможностями. Отсутствие классического лигандсвязывающего кармана характерно для всех представителей NR4A. Таким образом, активность NR4A не зависит от лигандсвязывающего домена (Paulsen et al., 1992; Wansa et al., 2003). Было показано, что гидрофобный участок лигандсвязывающего домена взаимодействует с кофакторами и модулирует транскрипционную активность (Maxwell, Muscat, 2005). В отличие от лигандактивируемых ядерных рецепторов для орфанных рецепторов характерна

сложная регуляция активности генов. В действительности в отсутствие лигандов 12-я α-спираль домена AF-2 орфанных рецепторов находится в состоянии готовности к максимальной активации, тем самым облегчая взаимодействие между рецептором и узнаваемым кофактором. Таким образом, эти рецепторы очень чувствительны к связыванию и взаимодействию с корегуляторами. В настоящее время известно около 200 корепрессоров и коактиваторов ядерных рецепторов, для каждого из которых характерны свои особые паттерны экспрессии, ферментативной активности и специфичности взаимодействия с ядерными рецепторами (Ranhotra, 2013). Таким образом, возможность рецепторов NR4A функционировать независимо от лигандов позволяет предположить, что их активность модулируется за счет регуляции экспрессии, взаимодействия с корегуляторами транскрипции и посттрансляционных модификаций. Все три представителя NR4A могут быть фосфорилированы определенными киназами, в том числе JNK (c-Jun N-terminal kinase), киназой рибосомального белка S6 (RSK) и митогенактивируемыми протеинкиназами (MAPK) (Close et al., 2013).

Мономеры рецепторов семейства NR4A способны связываться с NGFI-β-акцепторным элементом (NBRE) молекулы ДНК, образуя гомо- и гетеродимеры с Nur-акцепторным элементом (NurRE), который присутствует в промоторе гена проопиомеланокортина. Гетеродимеры могут образовываться между членами семейства NR4A, а также между NR4A1 и NR4A2 (но не NR4A3) при связывании с рецептором ретиноидов X и взаимодействовать с DR5-мотивом (Maxwell, Muscat, 2005).

Транскрипционная активность и генетические мишени представителей семейства NR4A определяются локализацией внутри клетки, уровнем экспрессии генов, кодирующих эти рецепторы, посттрансляционными модификациями и белок-белковыми взаимодействиями. Специфика внутриклеточных сигнальных каскадов, модулирующих активность генов *Nr4a*, зависит от воздействующего стимула и типа клеток.

Индукция генов *Nr4a* происходит при увеличении продукции сАМР, активации протеинкиназы А (PKA), MAPK-сигнального пути и CREB-опосредованной транскрипции. При этом влияние сигнальных каскадов MAPK

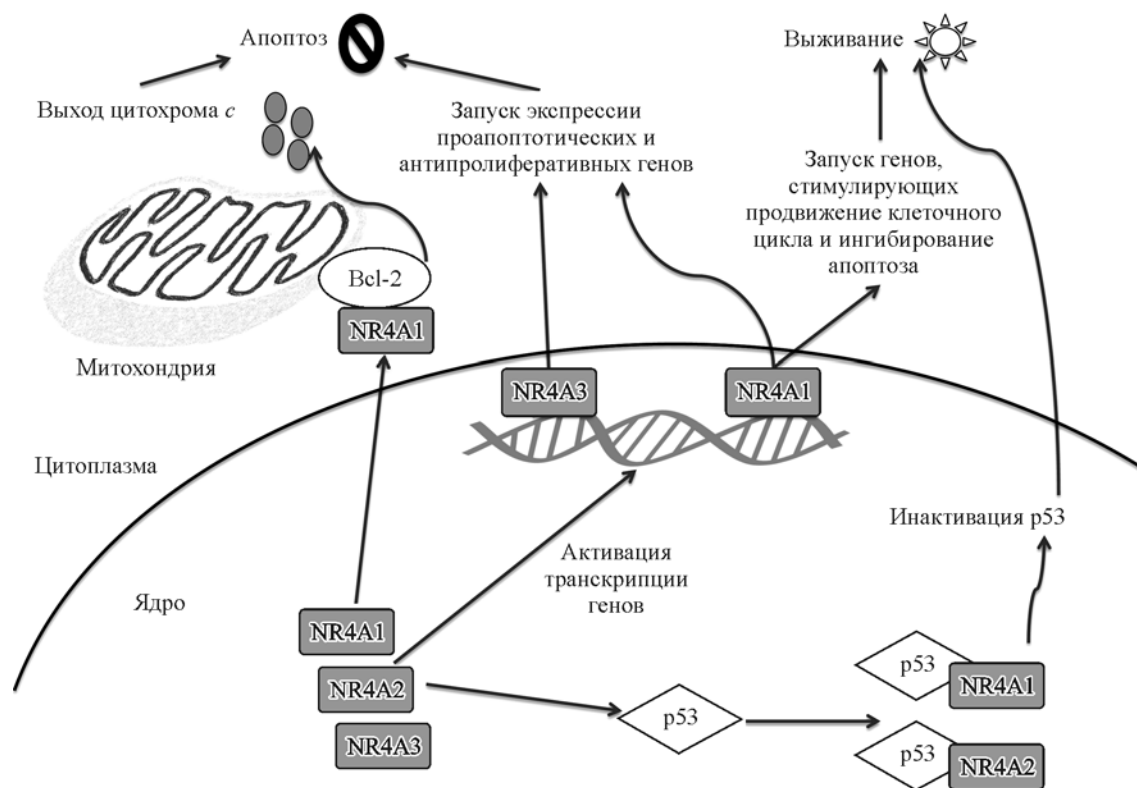


Рис. 2. Схема участия ядерных рецепторов NR4A в апоптозе.

Рецепторы NR4A могут способствовать как апоптозу, так и выживаемости клеток. NR4A2 ингибирует p53-опосредованную индукцию проапоптотических факторов семейства Bcl-2. NR4A1 может экспортироваться из ядра и стимулировать запуск апоптоза напрямую за счет взаимодействия с Bcl-2, вызывая его конформационные изменения, приводящие к выходу цитохрома c из митохондрий. В ядре NR4A1 также может оказывать проапоптотический эффект путем инициации транскрипции проапоптотических и антипролиферативных генов. NR4A1 может взаимодействовать и инактивировать p53, в результате чего стимулируется клеточный рост и выживание.

и NF-κB на активность генов *Nr4a* зависит от типа клеток и специфики сигнала, но путь cAMP—PKA—CREB обязателен для всех случаев индукции (Hawk, Abel, 2011).

Рецепторы NR4A во многих случаях дублируют функции друг друга, в результате чего затруднен анализ их специфической роли.

Участие ядерных рецепторов NR4A в иммунном ответе, кроветворении и регуляции работы сердечно-сосудистой системы

Транскрипционные факторы NR4A1-3 участвуют в регуляции пролиферации гемопоэтических стволовых клеток (Hamers et al., 2013). Одной из наиболее изученных функций рецепторов NR4A является их участие в развитии и активации Т-лимфоцитов. Было доказано участие NR4A1 в запуске апоптоза в Т-клеточных гибридомах и в негативной селекции тимоцитов, характеризующихся высокой аффинностью к собственным антигенам в тимусе, в ходе дифференцировки в зрелые Т-лимфоциты. Негативная селекция является ключевым процессом поддержания толерантности иммунных клеток к аутоантигенам. NR4A3 обладает похожей активностью, а его постоянная активность в тимоцитах приводит к массовому апоптозу. Также ядерные рецепторы NR4A способствуют

формированию популяции регуляторных Т-лимфоцитов Treg, так как комбинированный нокаут этих рецепторов приводит к нарушению развития этих клеток (Sekiya et al., 2013).

Функционирование NR4A необходимо для нормальной дифференцировки клеток миелоидного ряда в красном костном мозге, так как нарушение работы этих рецепторов приводит к развитию злокачественной трансформации клеток крови (см. ниже).

Моноциты представляют собой гетерогенную популяцию клеток, дифференцируемых в красном костном мозге. Как у человека, так и у мыши можно выделить два подмножества этих клеток. У мышей — это моноциты Ly6C⁺ (CD11b⁺ CD115⁺ MHCII⁺ CCR2⁺), способствующие развитию воспаления, и Ly6C⁻ (CD11b⁺ CD115⁺ MHCII⁺ CX3CR1^{hi}), принимающие участие в подавлении воспалительных процессов. NR4A1 обнаружен в высокой концентрации в патрулирующих моноцитах Ly6C⁻, но эти клетки отсутствуют у мышей с нокаутом NR4A1. При этом у мышей с нокаутом по гену NR4A1 выявляется нормальное количество клеток-предшественниц миелоидного ряда, что свидетельствует о нарушении дифференцировки моноцитов на ее поздних этапах (Hanna et al., 2012). Показано, что в отсутствие NR4A1 увеличивается активность фактора транскрипции NF-κB в моноцитах и макрофагах, из-за того что уменьшается экспрессия генов, кодирующих ингибитор этих факторов — IκBα.

По-видимому, снижение ингибирования NF-κB направляет миелоидные клетки на развитие воспалительного фенотипа (Hamers et al., 2013). Схожая функция NR4A1 описана при ингибировании воспалительных процессов в микроглии и астроцитах через подавление NF-κB.

По-видимому, транскрипционные рецепторы NR4A1-3 являются медиаторами воспалительных сигналов, так как они активируются под воздействием цитокинов широкого спектра. Было показано, что участие рецепторов NR4A в проведении сигналов от медиаторов воспаления происходит через активацию факторов NF-κB (Pei et al., 2006; McEvoy et al., 2017). Таким образом, рецепторы NR4A и фактор NF-κB оказывают взаимное влияние друг на друга, повышая или подавляя активность в зависимости от ткани, клеточного типа и контекста заболевания.

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) стимулирует экспрессию генов *Nr4a1-3*, поэтому эти ядерные рецепторы вовлечены в процесс ангиогенеза, т. е. формирования сосудов (Liu et al., 2003). Было описано, что NR4A1 модулирует проницаемость сосудов за счет увеличения экспрессии генов, кодирующих белки клеточных контактов, такие как клаудин-5 и VE-кадгерин (Zhao et al., 2011). Стоит отметить, что взрослые мыши с дефицитом NR4A1 имеют нормальные сосуды, из чего следует, что этот транскрипционный фактор не влияет на развитие сосудистой системы, но выполняет важную функцию в эндотелиальных клетках в патологических условиях.

Атеросклероз — это хроническое воспалительное заболевание сосудистых стенок, которое возникает в результате локальной активации эндотелиальных клеток, последующего накопления липидов и экстравазации воспалительных клеток в стенки сосудов. Моноциты и Т-клетки играют важную роль в формировании атеросклеротических повреждений; кроме того, гладкомышечные клетки являются дополнительным источником воспалительных факторов (Hamers et al., 2013). NR4A1 и NR4A2 ингибируют пролиферацию гладкомышечных клеток, в то время как NR4A3 выполняют митогенную функцию в этих клетках. Возможным объяснением различия функций рецепторов NR4A может быть тот факт, что NR4A3 действует как мономер, а NR4A1 и NR4A2 могут функционировать также в виде гомодимера и гетеродимера с рецептором ретиноидов X (RXR), что может влиять на экспрессию генов. Было показано, что дефицит NR4A1 в макрофагах значительно увеличивает риск развития атеросклероза. Кроме того, недостаток NR4A1 способствует дифференцировке макрофагов в направлении провоспалительного фенотипа, при котором активно синтезируются цитокины IL-12, IFN γ и NO-синтаза. Есть предположение о том, что в основе воспалительного ответа лежат увеличение количества Toll-подобных (Toll-like) рецепторов и повышенная активность NF-κB. NR4A3 способствует развитию атеросклероза, так как воспалительные сигналы стимулируют NF-κB-опосредованное увеличение экспрессии *Nr4a3* в атеросклеротических эндотелиальных клетках. Стоит отметить, что понижение экспрессии *Nr4a3* в циркулирующих моноцитах уменьшает их адгезию и риск атеросклероза (Zhao et al., 2010). Таким образом, различные представители семейства рецепторов NR4A выполняют противоположные функции: NR4A3 способствует формированию атеросклеротических повреждений, а NR4A1 и NR4A2 снижают риск развития этого воспалительного заболевания.

Роль ядерных рецепторов NR4A в регуляции метаболизма

Ядерные рецепторы обеспечивают тканеспецифический контроль липидного, углеводного и энергетического гомеостаза. Различные исследования показали, что рецепторы NR4A1-3 играют существенную роль в регуляции метаболизма в связи с их широкой распространенностью в тканях с высокими энергетическими потребностями (Pearen, Muscat, 2010).

Исследуется роль NR4A в развитии ожирения и диабета второго типа. По-видимому, экспрессия *Nr4a* зависит от массы тела и содержания жира. Показано, что количество мРНК *Nr4a1-3* в подкожной жировой ткани у тучных людей выше, чем у людей без лишнего веса. У людей с лишним весом наблюдали увеличение экспрессии *Nr4a* в висцеральном жире по сравнению с подкожным, а у людей без лишнего веса таких изменений не выявлено. Есть вероятность того, что высокий уровень циркулирующих жирных кислот (признак полноты и резистентности к инсулину) может оказывать влияние на увеличение экспрессии *Nr4a*. Действительно, показано, что насыщенные длинноцепочечные жирные кислоты способны повышать экспрессию *Nr4a* in vitro и in vivo (Close et al., 2013). Кроме того, подавление экспрессии гена *Nr4a3* значительно уменьшает количество потребляемой за день пищи и массу тела у мышей (Nonogaki et al., 2009). Из всего вышеописанного возникает предположение о том, что рецепторы NR4A могут играть существенную роль в регуляции потребления пищи и расходах энергии.

Исследования показали, что у грызунов гиперэкспрессия *Nr4a1* в скелетных мышцах способствует повышению экспрессии генов, продукты которых участвуют в транспорте и метаболизме глюкозы. Кроме того, у мышей с нокаутом *Nr4a1* понижена экспрессия генов некоторых гликолитических ферментов. Некоторые из этих эффектов NR4A1 дублируются NR4A3. Скелетные мышцы трансгенных мышей с гиперэкспрессией *Nr4a1* характеризовались повышенным содержанием и функциональной активностью митохондрий. В совокупности эти результаты указывают на важную роль NR4A1 и NR4A3 в стимуляции транспорта и утилизации глюкозы (Close et al., 2013).

В печени NR4A1 стимулирует экспрессию генов глюконеогенеза, что было показано in vitro на гепатоцитах и in vivo на мышцах. Исходя из этого факта можно предположить, что NR4A выполняет значимую функцию в развитии диабета, так как одним из его признаков является повышенная продукция глюкозы печенью (Close et al., 2013).

Помимо влияния на метаболизм глюкозы рецепторы NR4A также влияют на метаболизм жирных кислот. Показана способность NR4A1-3 препятствовать аккумуляции жира в печени за счет регуляции экспрессии соответствующих генов. Таким образом, можно предположить, что NR4A способствуют β-окислению жирных кислот, ограничивая тем самым накопление липидов.

Нервная система и ядерные рецепторы NR4A

Все три типа рецепторов NR4A широко распространены в центральной нервной системе. NR4A2 играет важную роль в транскрипционной активации гена тирозин-

гидроксилазы (ключевого фермента синтеза дофамина) и необходим для развития и поддержания жизнеспособности дофаминергических нейронов в среднем мозге (Saucedo-Cardenas et al., 1998; Perlmann, Wallen-Mackenzie, 2004). Мыши с нокаутом гена *Nr4a2* умирают вскоре после рождения, при этом у них происходит нарушение пренатального развития дофаминергической системы.

Стоит отметить уменьшение экспрессии *Nr4a1* и *Nr4a2*, обнаруженное в посмертных образцах коры головного мозга пациентов, страдающих шизофренией. Однако при интерпретации этих результатов стоит учитывать, что экспрессия этих генов может увеличиваться под действием антипсихотических препаратов (Hawk, Abel, 2013).

Существует предположение о том, что транскрипционные факторы NR4A могут способствовать формированию памяти. Было показано увеличение экспрессии генов *Nr4a* в гиппокампе после обучения с помощью гиппокамповозависимых упражнений. Подтверждением этой гипотезы служит тот факт, что подавление экспрессии *Nr4a2* нарушает долговременную память. Также были выявлены транскрипционные мишени рецептора NR4A2. Например, NR4A2 регулирует экспрессию гена, кодирующего нейротрофический фактор BDNF, способствующий формированию гиппокамповозависимой памяти. Экспрессия генов, кодирующих некоторые компоненты сигнального пути NF-κB, увеличивается при повышенной концентрации факторов NR4A, включая c-Rel (белок семейства NF-κα), который требуется для формирования гиппокамповозависимой памяти. Другими мишенями NR4A являются гены, кодирующие два рецептора тирозинфосфатаз, класс молекул, участвующих в формировании возбуждающих синапсов (Hawk, Abel, 2013). По-видимому, NR4A2 также выполняет защитную роль за счет подавления NF-κB-опосредованного воспалительного ответа астроцитов.

Роль ядерных рецепторов NR4A в развитии злокачественных новообразований

Транскрипционные факторы NR4A вовлечены в процессы злокачественной трансформации клеток по причине того, что они могут запускать или ингибировать апоптоз, участвовать в репарации и в регуляции клеточного метаболизма (Mohan et al., 2012).

В связи с тем что содержание и функциональная активность представителей семейства NR4A зависят от клеточного контекста, невозможно определить однозначную роль этих факторов в развитии тех или иных злокачественных образований. Описано множество примеров диаметрально противоположных эффектов работы рецепторов NR4A.

С одной стороны, рецепторы NR4A могут способствовать выживаемости и росту клеток за счет активации транскрипции антиапоптотических и пролиферативных генов (Mohan et al., 2012). Например, NR4A2 ингибирует p53-опосредованную индукцию проапоптотических факторов семейства Bcl-2 (Riggins et al., 2010). С другой стороны, описана и проапоптотическая роль NR4A. NR4A1 может экспортироваться из ядра и стимулировать запуск апоптоза *in vitro* напрямую за счет взаимодействия с Bcl-2, вызывая его конформационные изменения, приводящие к выходу цитохрома *c* из митохондрий. Или запускать апоптоз опосредованно, благодаря стимуляции других цитозольных проапоптотических факторов, напри-

мер, связываясь с BAX и далее взаимодействуя с митохондрией, что инициирует апоптотический каскад (Kolluri et al., 2008). Таким образом, цитозольный NR4A1 является инициатором апоптоза. В ядре NR4A1 также может оказывать проапоптотический эффект при помощи индукции транскрипции проапоптотических и антипролиферативных генов (Yoon et al., 2011).

Было показано, что рецепторы NR4A участвуют в репарации двухцепочечных разрывов ДНК (Malewicz et al., 2011). Эти рецепторы перемещаются к сайту двухцепочечного разрыва за счет механизма, в который вовлечен белок PARP-1 (поли(АДФ-рибоза)-полимераза), и являются субстратом для фосфорилирования ДНК-зависимой протенкиназой. Точный механизм работы NR4A в ходе репарации до конца неясен, но таким образом эти рецепторы способствуют выживаемости клеток. Есть и противоположные данные о том, что рецептор NR4A1 ингибирует репарацию в клетках линии гепатоцеллюлярной карциномы (Zhao et al., 2011).

Рецепторы NR4A участвуют в регуляции метаболизма клеток, в том числе и трансформированных. Так, при колоректальном раке NR4A2 взаимодействует с фактором PGC1α (коактиватор 1α гамма-рецептора, активирующего пролиферацию пероксисом) и запускает экспрессию генов, кодирующих ферменты окисления жирных кислот, позволяя клеткам переключаться на альтернативные окислительные пути, что способствует их выживаемости (Holla et al., 2011).

Кроме того, члены семейства NR4A являются мишенями сигнального каскада, запускаемого фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), и способствуют пролиферации эндотелиальных клеток. По этой причине ядерные рецепторы NR4A способствуют развитию злокачественных образований, участвуя в формировании новых сосудов, облегчающих доставку кислорода и питательных веществ к растущей опухоли (Rius et al., 2006).

Модуляция активности и уровня экспрессии NR4A обеспечивается различными сигнальными каскадами, многие из которых могут тем или иным образом нарушаться и способствовать развитию опухолей, поэтому NR4A могут являться посредниками при трансформации клеток (Beard et al., 2015).

Каскад митогенактивируемых протеинкиназ (МАРК) отвечает за передачу широкого спектра сигналов, и его нарушение может стимулировать развитие рака. Показано, что протеинкиназы этого пути могут фосфорилировать рецепторы NR4A и модулировать тем самым их активность, стабильность и внутриклеточную локализацию. Например, эпидермальный фактор роста вызывает активацию киназы ERK2, которая способствует ядерной локализации NR4A1 и предотвращает индукцию апоптоза этим рецептором в цитоплазме (Jacobs et al., 2004). В то же время рибосомальная S6-киназа 2, эффекторная киназа МАРК-каскада, за счет специфического фосфорилирования NR4A1 обеспечивает экспорт NR4A1 из ядра и последующий запуск апоптоза (Wang et al., 2009).

В различных типах рака часто встречаются изменения в сигнальном киназном каскаде PI3K-АКТ, регулирующем выживаемость и пролиферацию клеток. Показано, что этот путь подавляет проапоптотические функции NR4A. Киназа АКТ фосфорилирует NR4A1 в ДНК-связывающем домене, вызывая ингибирование транскрипционной активности этого рецептора (Pekarsky et al., 2001). Кроме того, АКТ предотвращает экспорт NR4A1 из ядра и последующий запуск апоптоза (Han et al., 2006).

Как и у многих других ядерных рецепторов, влияние факторов семейства NR4A на опухолеобразование зависит от клеточного контекста. Так, например, NR4A1 ингибирует Wnt-сигнальный каскад за счет блокирования действия β -катенина (Rajalin, Aarnisalo, 2011). Кроме того, NR4A1 способствует деградации β -катенина в цитоплазме и ингибирует опухолеобразование *in vivo* посредством транскрипционного ингибирования пути Wnt (Mullholland et al., 2005). Однако было показано, что в клетках меланомы NR4A1 и гетеродимеры NR4A1/NR4A3 подавляют транскрипцию факторов, ингибирующих работу каскада Wnt. Таким образом, NR4A могут опосредованно повышать активность этого сигнального пути (Smith et al., 2011). Стоит отметить, что и сам каскад Wnt может как увеличивать, так и подавлять экспрессию генов, кодирующих ядерные рецепторы NR4A, в зависимости от клеточного контекста (Beard et al., 2015).

Тот факт, что представители семейства NR4A вовлечены в пути передачи сигнала, стимулирующего злокачественную трансформацию, объясняет причины нарушения работы данного типа ядерных рецепторов при развитии опухолей.

Изменение экспрессии генов, кодирующих ядерные рецепторы NR4A, было замечено при развитии различных типов новообразований (Mohan et al., 2012).

NR4A1 и NR4A3 играют роль онкосупрессоров в развитии острого миелоидного лейкоза, так как у мышей с двойным нокаутом NR4A1/NR4A3 развивается этот тип злокачественной опухоли с патологической экспансией миелоидных клеток-предшественниц (Mulligan et al., 2007).

Похожие данные были получены для клеток агрессивной лимфомы (Deutsch et al., 2017). У пациентов с этим типом злокачественного образования пониженная экспрессия *Nr4a3* коррелировала с их низкой выживаемостью. При этом повышенная экспрессия *Nr4a1* или *Nr4a3* стимулирует запуск апоптоза в клеточных линиях агрессивной лимфомы посредством индукции экспрессии генов, кодирующих проапоптотические факторы BAK, Puma, BIK, BIM, BID и Trail.

Участие NR4A в подавлении развития опухолей было показано также на клеточных линиях и мышечных моделях рака желудка (Yeh et al., 2016). Конститутивная активация сигнального пути JAK/STAT приводит к подавлению транскрипции *Nr4a3* (мишени STAT3) за счет aberrантного метилирования промотора этого гена. Повышенная экспрессия *Nr4a3* подавляет рост опухоли *in vitro* и *in vivo*, что позволяет сделать предположение об онкосупрессорной роли NR4A3 при раке желудка.

С другой стороны, было показано на клеточных линиях колоректального рака, что NR4A1 взаимодействует и инактивирует p53, в результате чего увеличивается активность киназ комплекса mTOR, стимулирующих клеточный рост и выживание. Также NR4A1 подавляет экспрессию генов E-кадгерина, что облегчает инвазивность опухолевых клеток. Кроме того, есть данные о том, что увеличение экспрессии гена, кодирующего NR4A2, коррелирует с развитием устойчивости к химиотерапии при колоректальном раке (Safe et al., 2016).

Исследования пациентов с опухолями мочевого пузыря показали повышенную экспрессию гена *Nr4a2* (Inamoto et al., 2010). При этом подавление экспрессии *Nr4a2* значительно снижало миграционную способность клеток линий рака мочевого пузыря.

Рассматривая вопросы об участии белков семейства NR4A в канцерогенезе, особое внимание отводят их роли в метастазировании, так как именно этот процесс является основной причиной смертности при злокачественных новообразованиях. Исследования показали, что NR4A1 является одним из важнейших белков, активирующих проонкогенный TGF- β -сигнальный путь в случае рака молочной железы и усиливает эпителиально-мезенхимный переход, активируя таким образом метастазирование (Zhou et al., 2014). Похожие данные получены для мелко-клеточного рака легкого, который является одним из самых злокачественных. Пятилетняя выживаемость пациентов с высоким уровнем экспрессии NR4A1 была ниже, кроме того, было показано, что NR4A1 усиливает метастатический потенциал (Zhu et al., 2017). При этом интересно, что другие исследования показали противоположный эффект. У пациентов с трижды негативным раком молочной железы высокий уровень экспрессии NR4A1 отрицательно коррелирует со стадией заболевания, а также с образованием метастазов в лимфатических узлах (Wu et al., 2017). Кроме того, усиление экспрессии NR4A1 в клеточной линии трижды негативного рака молочной железы (MDA-MB-231) приводило не только к снижению пролиферации этих клеток, но и к подавлению миграции и инвазии (Wu et al., 2017). Эти данные свидетельствуют о двойной роли NR4A1 в метастазировании, инвазии, а также пролиферации раковых клеток, которая может зависеть от типа опухоли.

Для другого ядерного рецептора NR4A2 было показано, что он активирует Wnt-сигнальный путь при колоректальном раке. Активация этого пути ассоциирована с инвазией, метастазированием и плохим прогнозом при раке кишечника. При этом подавление экспрессии NR4A2 снижало пролиферацию клеток, миграцию и ангиогенез *in vivo* (Holla et al., 2006). Аналогичные результаты были получены при исследовании пациентов с раком носоглотки. Было показано, что высокий уровень экспрессии NR4A2 коррелирует как с размером опухоли, так и с образованием метастазов в лимфатических узлах (Wang et al., 2013). Подавление экспрессии NR4A2 с помощью миРНК в клеточных линиях рака простаты также приводило к снижению пролиферации, инвазии и миграции клеток (Wang et al., 2013). Аналогичные результаты были показаны и для рака поджелудочной железы, при этом авторы исследования сделали заключение о том, что белок NR4A2 можно рассматривать как новую мишень для терапии (Ji et al., 2016). Важно отметить, что, так же как и в случае с NR4A1, существуют противоречивые данные об участии NR4A2 в инвазии и метастазировании. Исследования показали, что в случае рака желудка повышенная экспрессия NR4A2 не оказала значительного влияния на уровень метастазирования раковых клеток (Han et al., 2013). При этом высокая экспрессия NR4A2 у пациентов с раком молочной железы отрицательно коррелировала с образованием метастазов в лимфатических узлах (Llopis et al., 2013). Однако эти же авторы предполагают, что роль NR4A2 может быть разной, так как при подавлении экспрессии NR4A2 в клетках рака молочной железы наблюдали снижение роста опухоли (Llopis et al., 2013). В литературе меньше всего данных об участии NR4A3 в метастазировании. Показано, что NR4A2 и NR4A3, так же как и NR4A1, могут активировать TGF- β -сигнальный путь при раке молочной железы и, таким образом, усиливать метастазирование. Однако эти данные требуют дальнейших доказательств (Zhou et al., 2014).

Заключение

Подводя итог, стоит подчеркнуть, что ядерные рецепторы семейства NR4A являются значимыми посредниками в широком спектре биологических процессов благодаря способности регулировать экспрессию разнообразных генов и функциям, не зависящим от транскрипции. Несмотря на то что эндогенные лиганды для рецепторов NR4A в настоящее время не идентифицированы, в нескольких недавних исследованиях были обнаружены различные соединения, которые активируют или подавляют активность ядерного рецептора NR4A1, а также влияют на экспорт NR4A1 из ядра. Эти соединения могут быть рассмотрены в дальнейшем для лечения различных заболеваний. Однако требуются дополнительные исследования механизмов работы факторов NR4A в зависимости от различных клеточных контекстов, которые позволили бы использовать их в качестве мишеней лекарственных препаратов против некоторых широко распространенных заболеваний.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 16-34-60228 мол а дк) и Российского научного фонда (проект 14-15-00068).

Список литературы

- Beard J. A., Tenga A., Chen T. 2015. The interplay of NR4A receptors and the oncogene-tumor suppressor networks in cancer. *Cell. Signal.* 27 : 257—266.
- Close A. F., Rouillard C., Buteau J. 2013. NR4A orphan nuclear receptors in glucose homeostasis: a minireview. *Diabetes Metab.* 39 : 478—484.
- Deusch A. J. A., Rinner B., Pichler M., Prochazka K., Bischof M., Fechter K., Hatzl S., Feichtinger J., Frisch M., Stiegelbauer V., Prokesch A., Krogsdam A., Sill H., Thallinger G. G., Greinix H. T., Wang C. 2017. NR4A3 suppresses lymphomagenesis through induction of pro-apoptotic genes. *Cancer Res.* 77 : 2375—2386.
- Gallastegui N., Mackinnon J. A. G., Fletterick R. J., Estébanez-Perpiña E. 2015. Advances in our structural understanding of orphan nuclear receptors. *Trends Biochem. Sci.* 40 : 25—35.
- Hamers A. J., Hanna R. N., Nowyhed H., Hedrick C. C., de Vries C. J. M. 2013. NR4A nuclear receptors in immunity and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 24 : 381—385.
- Han Y.-H., Cai H., Ma L., Ding Y., Tan X., Chang W., Guan W., Liu Y., Shen Q., Yu Y., Zhang H., Cao G. 2013. Expression of orphan nuclear receptor NR4A2 in gastric cancer cells confers chemoresistance and predicts an unfavorable postoperative survival of gastric cancer patients with chemotherapy. *Cancer.* 119 : 3436—3445.
- Han Y.-H., Cao X., Lin B., Lin F., Kolluri S. K., Stebbins J., Reed J. C., Dawson M. I., Zhang X.-K. 2006. Regulation of Nur77 nuclear export by c-Jun N-terminal kinase and Akt. *Oncogene.* 25 : 2974—2986.
- Hanna R. N., Shaked I., Hubbeling H. G., Punt J. A., Wu R., Herrley E., Zaugg C., Pei H., Geissmann F., Ley K., Hedrick C. C. 2012. NR4A1 (Nur77) deletion polarizes macrophages toward an inflammatory phenotype and increases atherosclerosis. *Circ. Res.* 110 : 416—427.
- Hawk J. D., Abel T. 2011. The role of NR4A transcription factors in memory formation. *Brain Res. Bull.* 85 : 21—29.
- Holla V. R., Mann J. R., Shi Q., DuBois R. N. 2006. Prostaglandin E2 regulates the nuclear receptor NR4A2 in colorectal cancer. *J. Biol. Chem.* 281 : 2676—2682.
- Holla V. R., Wu H., Shi Q., Menter D. G., DuBois R. N. 2011. Nuclear orphan receptor NR4A2 modulates fatty acid oxidation pathways in colorectal cancer. *J. Biol. Chem.* 286 : 30 003—30 009.
- Inamoto T., Czerniak B. A., Dinney C. P., Kamat A. M. 2010. Cytoplasmic mislocalization of the orphan nuclear receptor Nur1 is a prognostic factor in bladder cancer. *Cancer.* 116 : 340—346.
- Jacobs C. M., Boldingh K. A., Slagsvold H. H., Thoresen G. H., Paulsen R. E. 2004. ERK2 prohibits apoptosis-induced subcellular translocation of orphan nuclear receptor NGFI-B/TR3. *J. Biol. Chem.* 279 : 50 097—50 101.
- Ji L., Gong C., Ge L., Song L., Chen F., Jin C., Zhu H., Zhou G. 2017. Orphan nuclear receptor Nur1 as a potential novel marker for progression in human pancreatic ductal adenocarcinoma. *Exp. Ther. Med.* 13 : 551—559.
- Kolluri S. K., Zhu X., Zhou X., Lin B., Chen Y., Sun K., Tian X., Town J., Cao X., Lin F., Zhai D., Kitada S., Luciano F., O'Donnell E., Cao Y., He F., Lin J., Reed J. C., Satterthwait A. C., Zhang X. 2008. A short Nur77-derived peptide converts Bcl-2 from a protector to a killer. *Cancer Cell.* 14 : 285—298.
- Liu D., Jia H., Holmes D. I. R., Stannard A., Zachary I. 2003. Vascular endothelial growth factor-regulated gene expression in endothelial cells: KDR-mediated induction of Egr3 and the related nuclear Receptors Nur77, Nur1, and Nor1. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23 : 2002—2007.
- Llopis S., Singleton B., Duplessis T., Carrier L., Rowan B., Williams C. 2013. Dichotomous roles for the orphan nuclear receptor NURR1 in breast cancer. *BMC Cancer.* 13 : 1—9.
- Malewicz M., Kadkhodaei B., Kee N., Volakakis N., Hellman U., Viktorsson K., Leung C. Y., Chen B., Lewensohn R., van Gent D. C., Chen D. J., Perlmann T. 2011. Essential role for DNA-PK-mediated phosphorylation of NR4A nuclear orphan receptors in DNA double-strand break repair. *Genes Develop.* 25 : 2031—2040.
- Maxwell M. A., Muscat G. E. O. 2006. The NR4A subgroup: immediate early response genes with pleiotropic physiological roles. *Nucl. Recept. Signal.* 4 : 1—8.
- McEvoy C., de Gaetano M., Giffney H. E., Bahar B., Cummins E. P., Brennan E. P., Barry M., Belton O., Godson C. G., Murphy E. P., Crean D. 2017. NR4A receptors differentially regulate NF- κ B signaling in myeloid cells. *Front. Immunol.* 8 : 1—15.
- Mohan H. M., Aherne C. M., Rogers A. C., Baird A. W., Winter D. C., Murphy E. P. 2012. Molecular pathways: The role of NR4A orphan nuclear receptors in cancer. *Clin. Cancer Res.* 18 : 3223—3228.
- Mulholland D. J., Dedhar S., Coetzee G. A., Nelson C. C. 2005. Interaction of nuclear receptors with the Wnt/ β -catenin/Tcf signaling axis: Wnt you like to know? *Endocr. Rev.* 26 : 898—915.
- Mullican S. E., Zhang S., Konopleva M., Ruvolo V., Andrejff M., Milbrandt J., Conneely O. M. 2007. Abrogation of nuclear receptors Nr4a3 and Nr4a1 leads to development of acute myeloid leukemia. *Nat. Med.* 13 : 730—735.
- Nonogaki K., Kaji T., Ohba Y., Sumii M., Wakameda M., Tamari T. 2009. Serotonin 5-HT_{2C} receptor-independent expression of hypothalamic NOR1, a novel modulator of food intake and energy balance, in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 386 : 311—315.
- Palumbo-Zerr K., Zerr P., Distler A., Fliehr J., Mancuso R., Huang J., Mielenz D., Tomcik M., Fürnrohr B. G., Scholtyssek C., Dees C., Beyer C., Krönke G., Metzger D., Distler O., Schett G., Distler J. H. W. 2015. Orphan nuclear receptor NR4A1 regulates transforming growth factor- β signaling and fibrosis. *Nat. Med.* 21 : 150—158.
- Paulsen R. E., Weaver C. A., Fahrner T. J., Milbrandt J. 1992. Domains regulating transcriptional activity of the inducible orphan receptor NGFI-B. *J. Biol. Chem.* 267 : 16 491—16 496.
- Pearen M. A., Muscat G. E. O. 2010. Minireview: nuclear hormone receptor 4A signaling: implications for metabolic disease. *Mol. Endocrinol.* 24 : 1891—1903.
- Pei L., Castrillo A., Tontonoz P. 2006. Regulation of macrophage inflammatory gene expression by the orphan nuclear receptor Nur77. *Mol. Endocrinol.* 20 : 786—794.
- Pekarsky Y., Hallas C., Palamarchuk A., Koval A., Bullrich F., Hirata Y., Bichi R., Letofsky J., Croce C. M. 2001. Akt phosphorylates and regulates the orphan nuclear receptor Nur77. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 98 : 3690—3694.

- Perlmann T., Wallén-Mackenzie Å. 2004. Nurr1, an orphan nuclear receptor with essential functions in developing dopamine cells. *Cell Tissue Res.* 318 : 45—52.
- Rajalin A. M., Aarnisalo P. 2011. Cross-talk between NR4A orphan nuclear receptors and beta-catenin signaling pathway in osteoblasts. *Arch. Biochem. Biophys.* 509 : 44—51.
- Ranhotra H. S. 2013. Orphan nuclear receptors: current perspectives. *J. Receptor. Ligand Channel Res.* 6 : 15—25.
- Riggins R. B., Mazzotta M. M., Maniya O. Z., Clarke R. 2010. Orphan nuclear receptors in breast cancer pathogenesis and therapeutic response. *Endocr. Relat. Cancer.* 17 : 213—231.
- Rius J., Martínez-González J., Crespo J., Badimon L. 2006. NOR-1 is involved in VEGF-induced endothelial cell growth. *Atherosclerosis.* 184 : 276—282.
- Safe S., Jin U.-H., Hedrick E., Reeder A., Lee S.-O. 2014. Minireview: role of orphan nuclear receptors in cancer and potential as drug targets. *Mol. Endocrinol.* 28 : 157—172.
- Safe S., Jin U.-H., Morpurgo B., Abudayyeh A., Singh M., Tjalkens R. B. 2016. Nuclear receptor 4A (NR4A) family — Orphans no more. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 157 : 48—60.
- Saucedo-Cardenas O., Kardon R., Ediger T. R., Lydon J. P., Conneely O. M. 1997. Cloning and structural organization of the gene encoding the murine nuclear receptor transcription factor, NURR1. *Gene.* 187 : 135—139.
- Saucedo-Cardenas O., Quintana-Hau J. D., Le W. D., Smidt M. P., Cox J. J., De Mayo F., Burbach J. P., Conneely O. M. 1998. Nurr1 is essential for the induction of the dopaminergic phenotype and the survival of ventral mesencephalic late dopaminergic precursor neurons. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 95 : 4013—4018.
- Sekiya T., Kashiwagi I., Yoshida R., Fukaya T., Morita R., Kimura A., Ichinose H., Metzger D., Chambon P., Yoshimura A. 2013. Nr4a receptors are essential for thymic regulatory T cell development and immune homeostasis. *Nat. Immunol.* 14 : 230—237.
- Smith A. G., Lim W., Pearen M., Muscat G. E. O., Sturm R. A. 2011. Regulation of NR4A nuclear receptor expression by oncogenic BRAF in melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res.* 24 : 551—563.
- Wang A., Rud J., Olson C. M., Anguita J., Osborne B. A. 2009. Phosphorylation of Nur77 by the MEK-ERK-RSK cascade induces mitochondrial translocation and apoptosis in T cells. *J. Immunol.* 183 : 3268—3277.
- Wang J., Yang J., Li B., He Z. 2013. High Cytoplasmic expression of the orphan nuclear receptor NR4A2 predicts poor survival in nasopharyngeal carcinoma. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 14 : 2805—2809.
- Wang J., Yang J., Zou Y., Huang G.-L., He Z.-W. 2013. Orphan nuclear receptor nurr1 as a potential novel marker for progression in human prostate cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 14 : 2023—2028.
- Wansa K. D. S. A., Harris J. M., Yan G., Ordentlich P., Muscat G. E. O. 2003. The AF-1 domain of the orphan nuclear receptor NOR-1 mediates trans-activation, coactivator recruitment, and activation by the purine anti-metabolite 6-Mercaptopurine. *J. Biol. Chem.* 278 : 24 776—24 790.
- Wu H., Bi J., Peng Y., Huo L., Yu X., Yang Z., Zhou Y., Qin L., Xu Y., Liao L., Xie Y., Conneely O. M., Jonkers J., Xu J. 2017. Nuclear receptor NR4A1 is a tumor suppressor down-regulated in triple-negative breast cancer. *Oncotarget.* 8 : 54 364—54 377.
- Yeh C.-M., Chang L.-Y., Lin S.-H., Chou J.-L., Hsieh H.-Y., Zeng L.-H., Chuang S.-Y., Wang H.-W., Dittner C., Lin C.-Y., Lin J. M. J., Huang Y.-T., Ng E. K. W., Cheng A. S. L., Wu S.-F., Lin J., Yeh K.-T., Chan M. W. Y. 2016. Epigenetic silencing of the NR4A3 tumor suppressor, by aberrant JAK/STAT signaling, predicts prognosis in gastric cancer. *Sci. Rep.* 6 : 1—13.
- Yoon K., Lee S. O., Cho S. D., Kim K., Khan S., Safe S. 2011. Activation of nuclear TR3 (NR4A1) by a diindolylmethane analog induces apoptosis and proapoptotic genes in pancreatic cancer cells and tumors. *Carcinogenesis.* 32 : 836—842.
- Zhao B., Chen H., Du X., Luo J., He J., Wang R., Wang Y., Wu R., Hou R., Hong M., Wu Q. 2011. Orphan receptor TR3 enhances p53 transactivation and represses DNA double-strand break repair in hepatoma cells under ionizing radiation. *Mol. Endocrinol.* 25 : 1337—1350.
- Zhao D., Qin L., Bourbon P., James L., Dvorak H. F., Zeng H. 2011. Orphan nuclear transcription factor TR3 / Nur77 regulates microvessel permeability by targeting endothelial nitric oxide synthase and destabilizing endothelial junctions. *PNAS.* 108 : 12 066—12 071.
- Zhao Y., Howatt D. A., Gizard F., Nomiyama T., Findeisen H. M., Heywood E. B., Jones K. L., Conneely O. M., Daugherty A., Bruemmer D. 2010. Deficiency of the NR4A orphan nuclear receptor NOR1 decreases monocyte adhesion and atherosclerosis. *Circ. Res.* 107 : 501—511.
- Zhou F. F., Drabsch Y., Dekker T. J. A., De Vinuesa A. G., Li Y., Hawinkels L. J. A. C., Sheppard K. A., Goumans M. J., Luvor R. B., De Vries C. J., Mesker W. E., Tollenaar R. A. E. M., Devilee P., Lu C. X., Zhu H., Zhang L., Ten Dijke P. T. 2014. Nuclear receptor NR4A1 promotes breast cancer invasion and metastasis by activating TGF- β signalling. *Nat. Commun.* 5 : 1—13.
- Zhu B., Yang J., Jia Y., Zhang P., Shen L., Li X. 2017. Overexpression of NR4A1 is associated with tumor recurrence and poor survival in non-small-cell lung carcinoma. *Oncotarget.* 8 : 113 977—113 986.

Поступила 15 XII 2017

NR4A NUCLEAR RECEPTORS AND THEIR ROLE IN SUPPORT OF CELLULAR HOMEOSTASIS AND DEVELOPMENT OF DISEASES

T. S. Leonova,¹ A. A. Dax,¹ O. Yu. Shuvalov,¹ A. V. Petukhov,^{1,2} E. A. Vasilyeva,¹
N. A. Barlev,¹ * O. A. Fedorova¹¹ Institute of Cytology RAS, St. Petersburg, 194064, and² V. A. Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of Russian Federation, St. Petersburg, 197341;

* e-mail: nick.a.barlev@gmail.com

Nuclear receptors represent a large group of protein transcription factors, that are encoded by the early response genes for a wide range of signals including peptide hormones, growth factors, cytokines, fatty acids, neurotransmitters, stress and physical stimuli. Among the nuclear receptors there is a group of orphan receptors, for which endogenous ligands are not found yet. Orphan receptors, like other members of nuclear receptors superfamily, play an important role in the energy metabolism, growth, proliferation and differentiation of cells, embryogenesis, organogenesis, immunity, circadian rhythms and development of variety diseases. This review is devoted to a group of orphan nuclear receptors NR4A: NR4A1, NR4A2, NR4A3. In the review authors consider structure and mechanisms of working of NR4A receptors as well as their role in maintaining cellular homeostasis and the development of diseases. Particular attention is given to a role of nuclear receptors NR4A in development of malignant neoplasms.

Key words: nuclear receptors, orphan receptors, NR4A, cancer.