

NR2F6 在肿瘤中的研究进展

黄玲, 刘嘉慧, 朱艺, 周泉, 肖斌, 孙朝晖, 李林海

中国人民解放军南部战区总医院检验科, 广东 广州 510010

黄玲, 刘嘉慧, 朱艺, 等. NR2F6 在肿瘤中的研究进展. 生物工程学报, 2021, 37(8): 2595-2602.

Huang L, Liu JH, Zhu Y, et al. The role of nuclear receptor transcription factor NR2F6 in tumor. Chin J Biotech, 2021, 37(8): 2595-2602.

摘要: 核受体亚族 2, F 组第 6 号成员 NR2F6 (Nuclear receptor subfamily 2, group F, member 6) 是孤核受体中的一员, 在人体主要组织、器官中均有表达, 对多种生物学功能和基因表达调控起着重要的作用。近年来其与肿瘤发生发展的关系受到广泛关注, 研究表明, NR2F6 在多种肿瘤中表达均有上调, 与多种癌症具有明显的相关性; 此外最新研究表明, NR2F6 在肿瘤免疫方面同样具有重要功能, 有望成为新型免疫调节靶点。文中就近年来国内外有关 NR2F6 的功能及其在肿瘤中的相关研究进行综述, 以期 为肿瘤治疗提供新思路。

关键词: NR2F6, 孤核受体, 免疫调节点, 肿瘤化疗耐药, 转录因子

The role of nuclear receptor transcription factor NR2F6 in tumor

Ling Huang, Jiahui Liu, Yi Zhu, Quan Zhou, Bin Xiao, Zhaohui Sun, and Linhai Li

Department of Laboratory Medicine, General Hospital of Southern Theatre Command of PLA, Guangzhou 510010, Guangdong, China

Abstract: Nuclear receptor subfamily 2, group F, member 6 (NR2F6) is a member of orphan nuclear receptors, which is expressed in major tissues and organs of the human body, and plays an important role in the regulation of various biological functions and gene expressions. Recent studies have shown that the expression of NR2F6 was up-regulated in a variety of malignant tumors and showed significant correlations with cancer progression. These findings triggered the widespread interest in understanding the relationship between NR2F6 and cancer development and progression. In addition, the latest studies have underscored that NR2F6 was involved in enhancing antitumor immune responses that could serve as a potential target for immune regulation. This review summarizes the biological functions of NR2F6 and its role in tumors, with the aim to provide new insights into effective cancer therapies.

Keywords: NR2F6, orphan nuclear receptors, immune checkpoint, chemotherapy resistance, transcription factor

Received: August 7, 2020; **Accepted:** November 27, 2020

Supported by: National Natural Science Foundation of China (No. 31901035), Guangdong Province Natural Science Foundation, China (No. 2020A1515010951).

Corresponding author: Linhai Li. Tel: +86-20-88686803; E-mail: mature303@126.com

国家自然科学基金 (No. 31901035), 广东省自然科学基金 (No. 2020A1515010951) 资助。

网络出版时间: 2021-07-15

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1998.Q.20210714.1601.001.html>

核受体 (Nuclear receptors, NRs) 是一类转录因子超家族, 广泛参与生物学过程的调节, 如生长、分化、发育、代谢和稳态维持。核受体具有特征性的模块化结构, 一般由 5–6 个同源结构域组成, 包括高度保守的 DNA 结合域 (DNA-binding domain, DBD)、配体结合域 (Ligand-binding domain, LBD)、配体非依赖激活位点 (Activation function 1, AF-1)、配体依赖激活位点 (Ligand dependent activation function 2, AF-2) 和一段连接 DBD 和 LBD 的铰链区^[1-2]。DBD 负责将核受体定位于高度特异的 DNA 序列, LBD 可识别特定的配体并与其结合转导上游信号, AF-1 可不依赖配体结合而发挥调控基因转录的功能, AF-2 与辅激活物和辅阻遏物的相互作用有关, 铰链区影响细胞内运输和亚细胞分布^[3]。核受体主要通过经典的基因反式激活和反式抑制模式来调控基因转录^[2]。核受体家族可分为 3 大类, 即类固醇激素受体、非类固醇激素受体和孤核受体。孤核受体是一类没有天然配体或尚未发现配体的核受体, 其中包括了 RORs、ERRs 和 COUP-TFs 等。NR2F6 是蛋白上游启动子转录因子 (Chicken ovalbumin upstream promoter transcription factors, COUP-TFs) 的成员, 属于孤核受体, 也被称作 EAR2、EAR-2、ERBAL2, 位于染色体 19p13.1.1 上, 编码高度保守的 43 kDa 蛋白^[4], 最初在人类胎儿肝脏和小鼠胚胎中发现^[5-6], 是 T 细胞发育的负调节因子^[4]。目前对 NR2F6 的研究除了在免疫调节方面外, 其与肿瘤发生发展的关系同样备受关注。

1 NR2F6 的生理功能

NR2F6 几乎在所有人体主要组织、器官中均有表达, 对生物学功能和基因表达调控起着重要的作用。NR2F6 能结合多种反应元件从而调节基因转录 (图 1A)。例如, NR2F6 可通过与维甲酸受体/维甲酸 X 受体 (Retinoid acid receptor/retinoid X receptor, RAR/RXR) 竞争性结合肾素增强子

上的维甲酸反应元件 (Retinoic acid response elements, RARE), 抑制内源性肾素表达^[7]。有研究报告 NR2F6 是甲状腺激素受体 (Thyroid hormone nuclear receptors, T₃R) 的负调节因子, 并可以抑制黄体生成素受体和其他基因的转录^[8]。Zhu 等通过酵母双杂交实验发现 NR2F6 与 T₃Rβ1 之间有相互作用。NR2F6 与 T₃Rβ1 的这种相互作用增强了 NR2F6 与甲状腺激素反应元件 (Thyroid hormone response element, TRE) 的结合, 抑制了 TRβ1 与其结合, 从而抑制了 T₃R 下游基因的转录^[9]。类似地, Chu 等利用氯霉素乙酰转移酶 (Chloramphenicol acetyltransferase, CAT) 报告基因, 通过催产素/CAT 报告结构共转染研究发现, NR2F6 能与雌激素反应元件 (Estrogen response element, ERE) 结合, 抑制催产素基因启动子的转录活性^[10]。维 A 酸相关孤核受体 γt (Retinoic acid receptor-related orphan receptor γt, RORγt) 是 TH17 细胞分化的主要转录调控因子, IL-17 和 IL-22 可诱导 T 细胞分化成 TH17 细胞。NR2F6 能够与 RORγt 反应元件竞争性结合抑制 RORγt 与 IL-17 启动子的结合, 从而调控 IL-17 的表达, 进而影响 TH17 细胞的生成^[11]。此外, Warnecke 等研究表明 NR2F6 基因敲除的小鼠表现出一系列行为及生理缺陷, 如昼夜节律异常、疼痛敏感性以及蓝斑发育异常, 证实 NR2F6 在机体生长发育过程中起到调节作用^[12]。NR2F6 还与促炎/抗炎平衡、细胞分化和细胞命运决定密切相关^[13], 有研究表明 NR2F6 和糖皮质激素受体在实验性变态反应性脑脊髓炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE) 小鼠模型中对 TH 细胞分化有调节作用, 证实了 NR2F6 能参与自身免疫的诱导和维持^[14]。NR2F6 能以同源二聚体或异源二聚体的形式参与细胞内复杂的生物学过程, Chan 等发现 BCL11A 中一个新的特征基序 (F/Y/SXXLXXL/Y), 它能促进与 NR2E/F 亚家族成员的选择性相互作用^[15], BCL11A 和转

录因子可以共同调控哺乳动物 β -珠蛋白基因座的转录,这一相互作用对珠蛋白基因座转录调节具有重要意义。ARP1 在大脑中高度表达,通常被认为是一种转录抑制因子。Avram 等通过酵母双杂交实验发现 NR2F6 与 ARP1 之间有相互作用。ARP1 和 NR2F6 在溶液中反应元件形成异二聚体,其效率和特异性与两种受体组成的同型二聚复合体不同^[16],ARP1 和 NR2F6 之间的异二聚体相互作用可能是孤核受体信号转导的一个独特途径。

在生理条件和免疫调节如 T 细胞成熟分化过程中, NR2F6 常常表现出转录抑制的功能,作为负调控因子行使转录调控作用。而在病理条件如肿瘤中,由于 NR2F6 本身的表达异常或其辅助因子的异常调控,表现出转录激活的功能。

2 NR2F6 与肿瘤

2.1 NR2F6 与肿瘤靶向免疫治疗

免疫系统在肿瘤免疫监视中起着重要作用,免疫细胞通过识别突变细胞特异性抗原,杀伤并及时清除体内异常细胞。为了避免免疫系统的攻击,肿瘤细胞则发展出不同的机制来逃避免疫监视,即免疫逃逸^[17]。免疫逃逸或抑制长期以来被认为是肿瘤形成和发展的关键步骤,同时也为肿瘤治疗提供了新的思路。靶向免疫检查点分子一直是免疫治疗的主要焦点,程序性细胞死亡蛋白 1 (Programmed cell death protein 1, PD-1) 及其配体 (The ligand of programmed cell death protein 1, PD-L1)、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, CTLA-4) 是经典的免疫检查点分子^[18]。NR2F6 作为一种新的细胞内免疫检查点,能负调控 T 细胞受体/CD28 介导的关键转录因子的反式激活,如活化 T 细胞核因子 (Nuclear factor of activated T cells, NFAT) 和活化蛋白 1 (Activator protein 1, AP-1) (图 1B),已有报道表明 NR2F6 是一种调节蛋白,可以促进小鼠模型中自发性肿瘤和可移植性肿瘤的增殖^[3]。

NR2F6 基因敲除,特别是结合已建立的癌症免疫检查点阻断,可有效延缓肿瘤进展并提高实验性小鼠肉瘤模型的存活率^[19]。有研究表明 CRISPR/Cas9 介导的 NR2F6 敲除联合靶向 PD-L1 或 CTLA-4 在过继性细胞治疗 (Adoptive cell therapy, ACT) 中显著延缓了可移植结肠癌细胞系 MC38 肿瘤的生长速度并取得了较高的生存率,进一步证实 NR2F6 在肿瘤发展过程中对 T 细胞的抑制作用^[20]。Hermann-Kleiter 等利用 T 细胞过继转移疗法,将 NR2F6 缺陷 T 细胞输入到荷瘤免疫小鼠体内,观察到小鼠体内肿瘤生长速度明显减缓,这表明 NR2F6 基因敲除能显著提高转基因 TRAMP 前列腺癌小鼠模型的存活率^[21]。在非小细胞肺癌中, NR2F6 敲除可延缓非小细胞肺癌细胞的增殖、迁移、侵袭,增强细胞凋亡能力,进而提高小鼠模型的存活率^[19]。CD155 可以与神经胶质瘤中的其他检查点蛋白 (如 PD-L1、B7-H2、NR2F6、GITR) 发生积极的协同作用。这一发现提示靶向 CD155 联合 NR2F6 在内的多检查点阻断在治疗神经胶质瘤方面具有潜在的应用价值^[22]。这些研究表明经基因改造的过继性细胞治疗和多免疫检查点阻断是肿瘤潜在的个性化治疗方案,从而为肿瘤治疗提供新的思路。

已有大量的研究表明, NR2F6 与多种癌症有明显的关联性, NR2F6 在人类卵巢癌^[23-24]、宫颈癌^[23-24]、淋巴瘤^[25]、白血病^[24]、胃腺癌、子宫内膜癌、膀胱尿路上皮癌、乳腺侵袭性癌组织^[25] 和结直肠癌^[25] 等多种肿瘤中的表达明显高于非肿瘤组织,表明 NR2F6 参与肿瘤细胞增殖和凋亡过程 (NR2F6 与癌症的关系见图 1 C)。

2.2 NR2F6 与肝癌

Wang 等^[23] 通过生物信息学筛选发现 circRHOT1 (Hsa_circRNA_102034) 在肝细胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 组织中高表达,且其高表达的患者预后不良。TIP60 是 MYST (MOZ, YBF2, SAS2 和 TIP60) 乙酰转移酶家族

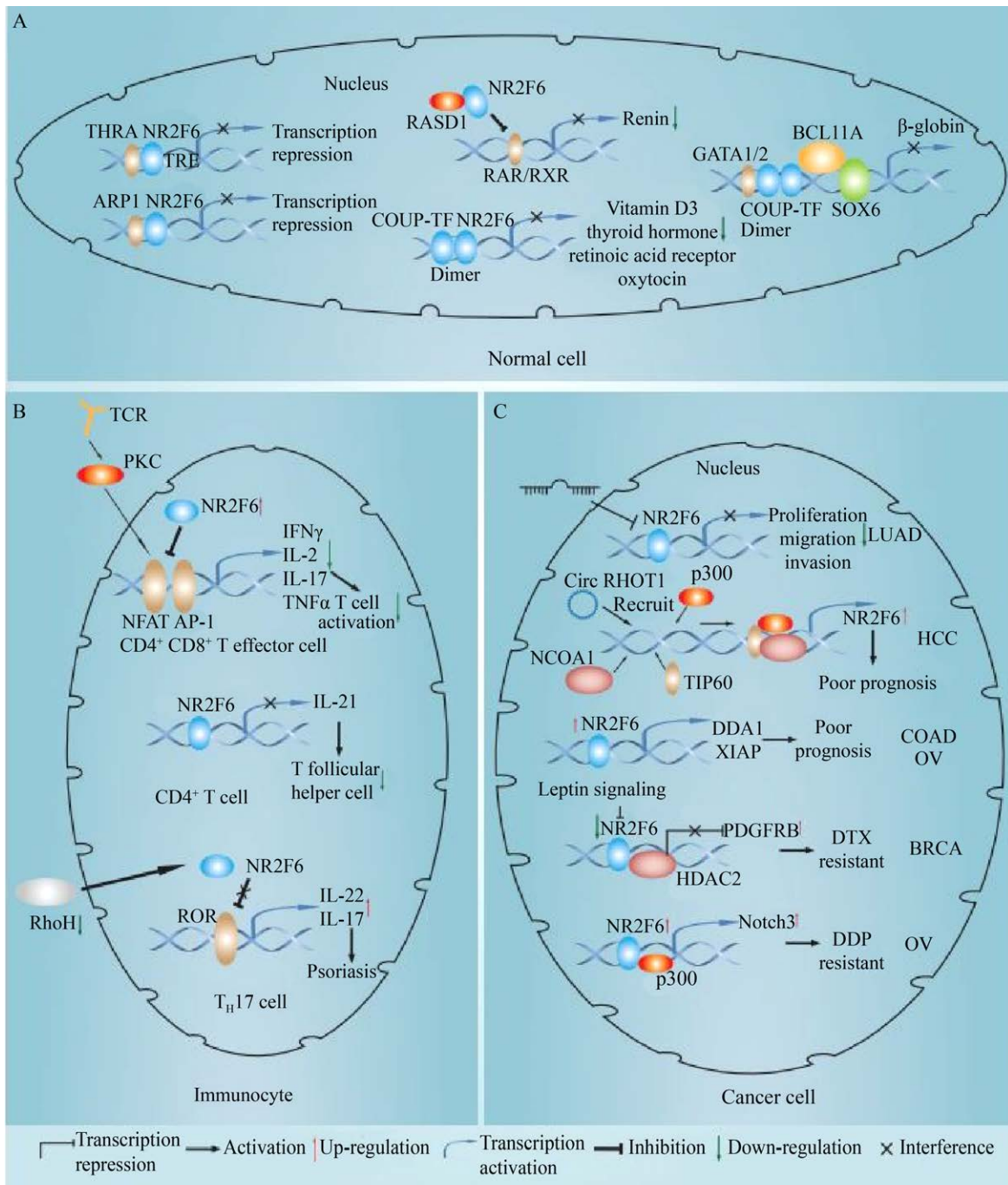


图 1 NR2F6 在不同种类细胞中的生物学功能

Fig. 1 Biological functions of NR2F6 in different type of cells. (A) Biological functions of NR2F6 in normal cells. NR2F6 acts as a transcriptional repression factor. NR2F6 usually binds to specific response elements with other transcription coregulators in dimer or in complex to suppress downstream genes transcription. (B) Immune functions of NR2F6. NR2F6 acts as an intracellular transcriptional checkpoint. NR2F6 mainly negatively regulates the expression of various immune cytokines and the maturation process of T cells in immune cells. (C) Multiple functions of NR2F6 in cancer cells. Upregulation of NR2F6 is observed across many cancer types, which indicates a poor prognosis. Some non-coding RNAs play various roles in NR2F6 regulation in tumors. Besides, NR2F6 may have a dual effect on chemotherapy resistance.

成员,可作为转录调控因子结合核激素受体如雄激素受体、雌激素受体^[26],也可通过蛋白质乙酰化修饰调节蛋白质活性及功能,进而调控细胞凋亡、代谢、自噬、损伤修复等一系列生物学过程^[27]。用生物素标记的 circRHOT1 特异性探针进行 RNA pull-down 实验发现, circRHOT1 将 TIP60 招募到 NR2F6 启动子上,并启动了 NR2F6 的转录,最终促进 HCC 的进展。敲除 NR2F6 基因抑制了肝癌细胞的生长、迁移和侵袭能力,而 circRHOT1 基因敲除的肝癌细胞中过表达 NR2F6 能挽救肝癌细胞的增殖和转移能力,表明 circRHOT1 通过招募 TIP60 形成复合物启动 NR2F6 表达来促进 HCC 的发展和进展,由于在 HCC 患者中很难特异性调控 circRHOT1,因此靶向抑制 NR2F6 为 HCC 提供了一个潜在的、可行的治疗方案。

2.3 NR2F6 与肺腺癌

肺癌最常见的亚型是非小细胞肺癌,肺腺癌占肺非小细胞肺癌的绝大部分, miR-142-3p 是肺腺癌中一种已知的肿瘤抑制因子^[28], Jin 等发现 miR-142-3p 在肺腺癌组织和细胞中低表达,并且能抑制肺腺癌细胞增殖、迁移、侵袭,促进其凋亡;他们利用 TargetScanHuman 7.2 数据库预测 miR-142-3p 的潜在靶点,发现 miR-142-3p 在 NR2F6 的 3'非翻译区有结合位点;通过双荧光素酶报告实验证实 miR-142-3p 可以直接与 NR2F6 的 3'非翻译区结合,抑制 NR2F6 的表达,从而抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移、侵袭,增强细胞凋亡能力^[29]。已有研究表明 NR2F6 敲除可延缓非小细胞肺癌的进展,进而提高小鼠模型的存活率,但 NR2F6 与肺腺癌的调控关系尚未见报道。这项研究为 NR2F6 在肺腺癌增殖、侵袭、转移中的作用提供了理论依据,为 NR2F6 与肺腺癌的进一步研究提供了方向与启示。

2.4 NR2F6 与卵巢癌

NR2F6 在卵巢癌中表达上调, NR2F6 高表达

患者的总生存时间相比 NR2F6 低表达患者的总生存时间更短^[24]。Li 等探究了 NR2F6 在上皮源性卵巢癌 (Epithelial ovarian cancer, EOC) 顺铂耐药中的生物学作用。通过生物信息学、荧光素酶检测、染色质免疫共沉淀和免疫沉淀法分析 NR2F6 促进 EOC 的耐药机制。实验提示 NR2F6 通过持续激活 Notch3 信号通路,导致 EOC 肿瘤耐药。 γ 分泌酶抑制剂 (Gamma-secretase inhibitors, GSI) 通过阻断 Notch 通路,可以提高肿瘤细胞对顺铂的敏感性,提示 NR2F6 也可能是 EOC 顺铂耐药的潜在治疗靶点。因此,同时抑制 NR2F6 和进行以 GSI 和顺铂为基础的化疗可能为 NR2F6 过度表达的 EOC 治疗提供新方向^[30]。Zhang 等通过数据挖掘和队列研究发现 NR2F6 在乳腺癌紫杉醇耐药细胞中低表达,通过荧光素酶报告实验发现 NR2F6 能在血小板衍生生长因子受体 B (Platelet-derived growth factor B receptor gene, PDGFRB) 上招募 HDAC2,抑制 PDGFRB 的转录从而维持 NR2F6 对乳腺癌紫杉醇耐药的化疗敏感性^[31]。这些研究提示 NR2F6 在乳腺癌耐药中发挥着双重作用。

2.5 NR2F6 与宫颈癌

Niu 等检测了 NR2F6 在宫颈癌细胞系和宫颈癌组织中的表达水平,以探究 NR2F6 表达与宫颈癌早期预后及临床病理特征的相关性。在宫颈癌细胞和临床组织中, NR2F6 的 mRNA 和蛋白表达明显高于永生化鳞状细胞和邻近的非恶性宫颈癌组织。与 NR2F6 水平较低的患者相比,早期宫颈癌患者的总体生存期和无病生存期较短。单因素和多因素分析表明, NR2F6 表达量高低是宫颈癌早期生存的独立预后因素。提示 NR2F6 可能是一种新的宫颈癌预后生物标志物和潜在的治疗靶点^[4]。

2.6 NR2F6 与其他癌症

Li 等研究表明 NR2F6 在结直肠癌的发生发展中起着重要的作用, NR2F6 在结直肠癌中表达上调,抑制 NR2F6 表达可诱导结肠癌细胞凋

亡, 抑制异种移植瘤生长^[32]。因此, 开发能够抑制 NR2F6 表达或转录活性的特异性化学物质是治疗结直肠癌的一种潜在的治疗策略。同样有研究表明外源性表达 NR2F6 可促进急性髓系白血病 (Acute myelocytic leukemia, AML) 细胞的生长, 防止终末分化相关的增殖停滞^[33]。Ichim 等研究发现 NR2F6 不仅参与正常造血干细胞的自我更新, 还是骨髓增生异常综合征的一种致癌基因, NR2F6 高表达会导致骨髓发育不良, 进而发展为急性白血病^[34]。这些研究增加了天然或合成的 NR2F6 拮抗剂配体作为抗白血病治疗的可能性, 这将在自体或异体造血干细胞移植中具有巨大的应用价值。NR2F6 低表达是膀胱癌总生存预后不良的独立因素^[35], Okegawa 等发现一些孤核受体能参与膀胱癌的进展, NR2F6 能促进膀胱癌细胞体外生长, 这一发现与 NR2F6 在白血病中的结论一致^[36]。Klapper 等对 383 例头颈部鳞状细胞癌 (Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 患者进行了大规模队列研究, 其中 22.4% 发生了局部复发; 应用免疫组织化学方法分析 NR2F6 的表达, 并进行临床相关性分析; 发生局部复发的原发性肿瘤中 NR2F6 的表达水平高于未发生局部复发的原发性肿瘤, 提示 NR2F6 可作为 HNSCC 患者无复发生存的独立预后因素^[37]。

目前对 NR2F6 在肿瘤中的研究主要集中在促进肿瘤发生发展与肿瘤免疫方面, 我们推测 NR2F6 作为核受体的重要成员之一, 在肿瘤中的作用会更加复杂和多样化, 例如化疗耐药与内分泌调节等方面。笔者课题组通过大规模蛋白质组学及生物信息学分析, 筛选出 NR2F6 核受体与顺铂化疗耐药具有一定相关性, 并在乳腺癌细胞系中进行了初步验证, 提供了 NR2F6 在肿瘤耐药方面的一个新的研究思路。

3 总结与展望

综上所述, NR2F6 在多种肿瘤中表达上调,

NR2F6 敲除可以明显延缓肿瘤模型疾病的进展。NR2F6 作为多种肿瘤的独立预后因素, 与肿瘤发生发展有着密切联系。已有研究揭示了 NR2F6 的部分作用机理, 如 circRHOT1 可以通过促进 NR2F6 的转录来调控肝癌的增殖与侵袭能力, miR-142-3p 通过抑制 NR2F6 的表达从而抑制肺腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭。NR2F6 与肿瘤的密切联系为下一步深入探究 NR2F6 在其他实体肿瘤和血液肿瘤中的作用机理提供了理论依据。也有报道表明 NR2F6 与肿瘤耐药有关, 如 NR2F6 通过持续激活 Notch3 信号通路, 从而导致 EOC 肿瘤耐药。这些研究进一步揭示了 NR2F6 可作为肿瘤治疗的潜在靶点。然而目前对 NR2F6 与肿瘤调控关系的研究局限于细胞、动物实验, 将其应用到临床上仍需要深入探索与研究。并且, 目前关于 NR2F6 在肿瘤中的作用机制研究较少, 多数研究仅将其异常表达与临床特征相关联, 并未深入解释其作用机理, NR2F6 作为转录因子调控肿瘤进展的机制复杂, 在不同肿瘤中的作用机制也不尽相同, 进一步丰富和完善 NR2F6 的调控网络和作用靶点为逆转肿瘤化疗耐药以及肿瘤靶向治疗提供新的思路, 这将具有极大的研究价值与临床效益。

REFERENCES

- [1] Germain P, Staels B, Dacquet C, et al. Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(4): 685-704.
- [2] Triki M, Lapierre M, Cavailles V, et al. Expression and role of nuclear receptor coregulators in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(25): 4480-4490.
- [3] Klepsch V, Hermann-Kleiter N, Baier G. Beyond CTLA-4 and PD-1: orphan nuclear receptor NR2F6 as T cell signaling switch and emerging target in cancer immunotherapy. *Immunol Lett*, 2016, 178: 31-36.
- [4] Niu CH, Sun XY, Zhang WJ, et al. NR2F6

- expression correlates with pelvic lymph node metastasis and poor prognosis in early-stage cervical cancer. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(10): 1694.
- [5] Jonk LJC, De Jonge MEJ, Pals CEGM, et al. Cloning and expression during development of three murine members of the COUP family of nuclear orphan receptors. *Mech Dev*, 1994, 47(1): 81-97.
- [6] Miyajima N, Kandowaki Y, Fukushima SI, et al. Identification of two novel members of *erba* superfamily by molecular cloning: the gene products of the two are highly related to each other. *Nucleic acids Res*, 1988, 16(23): 11057-11074.
- [7] Tan JJ, Ong SA, Chen KS. Rasd1 interacts with Ear2 (Nr2f6) to regulate renin transcription. *BMC Mol Biol*, 2011, 12: 4.
- [8] Liu XB, Huang XD, Sigmund CD. Identification of a nuclear orphan receptor (Ear2) as a negative regulator of renin gene transcription. *Circ Res*, 2003, 92(9): 1033-1040.
- [9] Zhu XG, Park KS, Kaneshige M, et al. The orphan nuclear receptor Ear-2 is a negative coregulator for thyroid hormone nuclear receptor function. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(7): 2604-2618.
- [10] Chu K, Zingg HH. The nuclear orphan receptors COUP-TFII and Ear-2 act as silencers of the human oxytocin gene promoter. *J Mol Endocrinol*, 1997, 19(2): 163-172.
- [11] Tamehiro N, Nishida K, Sugita Y, et al. Ras homolog gene family H (RhoH) deficiency induces psoriasis-like chronic dermatitis by promoting T_H17 cell polarization. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(5): 1878-1891.
- [12] Warnecke M, Oster H, Revelli JP, et al. Abnormal development of the locus coeruleus in *Ear2(Nr2f6)*-deficient mice impairs the functionality of the forebrain clock and affects nociception. *Genes Dev*, 2005, 19(5): 614-625.
- [13] Olson WJ, Jakic B, Labi V, et al. Orphan nuclear receptor NR2F6 suppresses T follicular helper cell accumulation through regulation of IL-21. *Cell Rep*, 2019, 28(11): 2878-2891.e5.
- [14] Glass CK, Saijo K. Nuclear receptor transrepression pathways that regulate inflammation in macrophages and T cells. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(5): 365-376.
- [15] Chan CM, Fulton J, Montiel-Duarte C, et al. A signature motif mediating selective interactions of BCL11A with the NR2E/F subfamily of orphan nuclear receptors. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(21): 9663-9679.
- [16] Avram D, Ishmael JE, Nevriy DJ, et al. Heterodimeric interactions between chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor family members ARP1 and ear2. *J Biol Chem*, 1999, 274(20): 14331-14336.
- [17] Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors. The first theories. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 7175-7180.
- [18] Mohme M, Riethdorf S, Pantel K. Circulating and disseminated tumour cells-mechanisms of immune surveillance and escape. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(3): 155-167.
- [19] Klepsch V, Hermann-Kleiter N, Do-Dinh P, et al. Nuclear receptor NR2F6 inhibition potentiates responses to PD-L1/PD-1 cancer immune checkpoint blockade. *Nat Commun*, 2018, 9: 1538.
- [20] Klepsch V, Pommermayr M, Humer D, et al. Targeting the orphan nuclear receptor NR2F6 in T cells primes tumors for immune checkpoint therapy. *Cell Commun Signal*, 2020, 18: 8.
- [21] Hermann-Kleiter N, Klepsch V, Wallner S, et al. The nuclear orphan receptor NR2F6 is a central checkpoint for cancer immune surveillance. *Cell Rep*, 2015, 12(12): 2072-2085.
- [22] Liu FK, Huang J, Xiong YY, et al. Large-scale analysis reveals the specific clinical and immune features of CD155 in glioma. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(15): 5463-5482.
- [23] Wang LY, Long HY, Zheng QH, et al. Circular RNA circRHOT1 promotes hepatocellular carcinoma progression by initiation of NR2F6 expression. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 119.
- [24] Liu J, Li T, Liu XL. DDA1 is induced by NR2F6 in ovarian cancer and predicts poor survival outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(6): 1206-1213.
- [25] Safe S, Jin UH, Hedrick E, et al. Minireview: role of orphan nuclear receptors in cancer and potential as drug targets. *Mol Endocrinol*, 2014, 28(2): 157-172.

- [26] Brady ME, Ozanne DM, Gaughan L, et al. Tip60 is a nuclear hormone receptor coactivator. *J Biol Chem*, 1999, 274(25): 17599-17604.
- [27] 张赫, 张士猛, 周平坤. 乙酰基转移酶 Tip60 (KAT5)的功能研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2015, 42(1): 25-31.
Zhang H, Zhang SM, Zhou PK. Function research of acetyltransferase Tip60 (KAT5). *Prog Biochem Biophys*, 2015, 42(1): 25-31 (in Chinese).
- [28] Lawson J, Dickman C, Towle R, et al. Extracellular vesicle secretion of miR-142-3p from lung adenocarcinoma cells induces tumor promoting changes in the stroma through cell-cell communication. *Mol Carcinog*, 2019, 58(3): 376-387.
- [29] Jin CE, Xiao L, Zhou ZQ, et al. MiR-142-3p suppresses the proliferation, migration and invasion through inhibition of NR2F6 in lung adenocarcinoma. *Hum Cell*, 2019, 32(4): 437-446.
- [30] Li H, Zhang WJ, Niu CH, et al. Nuclear orphan receptor NR2F6 confers cisplatin resistance in epithelial ovarian cancer cells by activating the Notch3 signaling pathway. *Int J Cancer*, 2019, 145(7): 1921-1934.
- [31] Zhang JL, Meng HM, Zhang MK, et al. Regulation of docetaxel chemosensitivity by NR2F6 in breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2020, 27(5): 309-323.
- [32] Li XB, Jiao S, Sun H, et al. The orphan nuclear receptor EAR2 is overexpressed in colorectal cancer and it regulates survivability of colon cancer cells. *Cancer Lett*, 2011, 309(2): 137-144.
- [33] Ichim CV, Atkins HL, Iscove NN, et al. Identification of a role for the nuclear receptor EAR-2 in the maintenance of clonogenic status within the leukemia cell hierarchy. *Leukemia*, 2011, 25(11): 1687-1696.
- [34] Ichim CV, Dervovic DD, Chan LSA, et al. The orphan nuclear receptor EAR-2 (NR2F6) inhibits hematopoietic cell differentiation and induces myeloid dysplasia *in vivo*. *Biomark Res*, 2018, 6: 36.
- [35] Wu JL, Wan FN, Sheng HY, et al. NR1H3 expression is a prognostic factor of overall survival for patients with muscle-invasive bladder cancer. *J Cancer*, 2017, 8(5): 852-860.
- [36] Okegawa T, Ushio K, Imai M, et al. Orphan nuclear receptor HNF4G promotes bladder cancer growth and invasion through the regulation of the *hyaluronan synthase 2* gene. *Oncogenesis*, 2013, 2(7): e58.
- [37] Klapper L, Ribbat-Idel J, Kuppler P, et al. NR2F6 as a prognostic biomarker in HNSCC. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5527.

(本文责编 郝丽芳)