

Mecanismes de control negatiu de la inflamació vehiculats per receptors nuclears

Jonathan Matalonga i Annabel F. Valledor

Grup de Receptors Nuclears, Departament de Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

Adreça per a la correspondència: Annabel Valledor. Departament de Fisiologia i Immunologia, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona. Avda. Diagonal, 643, planta 3. 08028 Barcelona. Tel.: 934 039 385. Adreça electrònica: afernandezvalledor@ub.edu.

DOI: 10.2436/20.1501.02.144

ISSN (ed. impresa): 0212-3037

ISSN (electrònic): 2013-9802

<http://revistes.iec.cat/index.php/TSCB>

Rebut: 02/02/2014 Acceptat: 15/03/2014

Resum

Els receptors nuclears són una família de factors de transcripció dependents de lligand que regulen la reproducció, el desenvolupament, el metabolisme i la resposta immunitària. Diversos membres de la família dels receptors nuclears tenen un paper important en el control negatiu de la inflamació. Centrarem aquesta revisió en alguns dels receptors nuclears que presenten una activitat repressora de la inflamació ben caracteritzada i revisarem els mecanismes moleculars involucrats en aquestes accions antiinflamatòries.

Paraules clau: receptor nuclear, inflamació, transrepressió, expressió gènica.

Llista d'abreviatures traduïdes

AP: proteïna activadora. ARE: elements rics en AU. ATF: factor activador de transcripció. CBP: proteïna d'unió a element de resposta a AMP cíclic. Ch25h: colesterol-25-hidroxilasa. CoREST: corepressor del factor de transcripció silenciador RE1. CORO2A: coronina 2A. DBD: domini d'unió al DNA. ER: receptor d'estrògens. ERK: cinasa regulada per senyals extracel·lulars. GPS2: supressor 2 de la via de proteïna G. GR: receptor de glucocorticoides. GRIP: proteïna d'interacció amb GR. GSK: cinasa de la glucogen-sintasa. HDAC: histona-desacetilasa. Hsp: proteïna de xoc tèrmic. IFN- γ : interferó-gamma. IL: interleucina. IRF: factor regulador d'interferó. JNK: cinasa de c-Jun N-terminal. LBD: domini d'unió amb lligand. LPS: lipopolisacàrid. LXR: receptor X de fetge. LXRE: element de resposta a LXR. MAPK: proteïna cinasa activada per mitògens. MKP-1: MAPK-fosfatasa-1. NCoR: corepressor de receptors nuclears. NF- κ B: factor nuclear kappa B. NOS2: òxid nítric-sintasa 2. Nurr: factor relacionat amb receptor nuclear. PIAS1: proteïna inhibidora de STAT1 activat. PPAR: receptor activat per proliferadors de peroxisoma. PPRE: element de resposta a PPAR. PUFA: àcid gras poliinsaturat. RAR: receptor d'àcid retinoic. RN: receptor nuclear. RXR: receptor de retinoide X. SMRT: mediador de silenciament de receptors d'àcid retinoic i d'hormones tiroïdals. STAT: transductor de senyal i activador de la transcripció. SUMO: modificador petit relacionat amb la ubiquitina. TLR: receptor de tipus Toll. TNF: factor de necrosi tumoral. TR: receptor d'hormones tiroïdals.

Introducció

Els receptors nuclears (RN) són una família de factors de transcripció dependents de lligand que regulen funcions relacionades amb la reproducció, el desenvolupament, el metabolisme i la resposta immunitària (revisat per McEwan, 2009). La família de receptors nuclears inclou *a*) receptors d'hormones esteroides, com ara el receptor d'estrògens (ER) o el de glucocorticoides (GR), *b*) receptors de lligands no esteroides, com ara el receptor d'hormones tiroïdals (TR) i el receptor d'àcid retinoic (RAR) i *c*) receptors que uneixen diferents productes del metabolisme lipídic, com és el cas dels receptors activats per proliferadors de peroxisoma (PPAR) i els receptors X de fetge (LXR).

Diversos membres de la família dels receptors nuclears tenen un paper important en el control negatiu de la inflamació. Centrarem aquesta revisió en alguns dels receptors nuclears que presenten una activitat repressora de la inflamació ben caracteritzada i revisarem els mecanismes moleculars involucrats en aquestes accions.

Inflammation negative control mechanisms mediated by nuclear receptors

Summary

Nuclear receptors are a superfamily of ligand-dependent transcription factors that regulate reproduction, development, metabolism and immune responses. Several nuclear receptors play an important role in the negative control of inflammation. In this review we will focus on those nuclear receptors with better characterised anti-inflammatory roles and the molecular mechanisms underlying their actions.

Key words: nuclear receptor, inflammation, transrepression, gene expression.

Característiques generals dels receptors nuclears

Els membres de la superfamília de receptors nuclears comparteixen una estructura comuna. Disposen d'una regió aminoterminal variable que conté un domini de transactivació independent de lligand (AF-1) i un domini altament conservat d'unió a DNA (DBD). El DBD conté dos motius de tipus dits de zinc que permeten la unió de la molècula amb seqüències de DNA específiques anomenades *elements de resposta hormonal*. Els receptors nuclears també disposen d'una regió carboxitèrminal que conté el domini d'unió al lligand (LBD), una superfície de dimerització, i un domini d'activació dependent de lligand (AF-2) (revisat per Aranda i Pascual, 2001). La major part de receptors nuclears activen la transcripció en forma de dímers, ja sigui com a homodímers o bé com a heterodímers amb el receptor de retinoide X (RXR).

Gran part dels receptors nuclears poden exercir funcions reguladores negatives i positives de la transcripció gènica (revisat per Hsia *et al.*, 2010). L'activitat prototípica dels receptors nuclears és l'activació de la transcripció.

ció dependent de lligand mitjançant la unió a elements de resposta específics que es troben en regions reguladores dels seus gens diana. En absència de lligand alguns receptors nuclears també són capaços de reprimir activament la transcripció dels seus gens diana (revisat per Stewart i Wong, 2009). Com a conseqüència de la unió del lligand, els receptors nuclears experimenten un canvi conformacional que els fa dissociar-se de molècules corepressores de la transcripció i passen a reclutar proteïnes coactivadores que promouen l'activació transcripcional (revisat per Glass i Rosenfeld, 2000; Wagner *et al.*, 2003).

A més, un subgrup de receptors nuclears, de manera dependent de lligand, són capaços d'inhibir l'activitat transcripcional d'altres factors de transcripció. Aquests efectes són en part vehiculats per mecanismes que no requereixen la unió directa del receptor nuclear al DNA i col·lectivament s'anomenen *transrepressió* (revisat per Glass i Ogawa, 2006).

Receptor de glucocorticoides

El receptor de glucocorticoides (GR) forma part del subgrup clàssic de receptors nuclears d'hormones esteroidals. Múltiples isoformes de GR es poden generar a partir d'un gen comú mitjançant tall i unió alternatiu (revisat per Lu i Cidlowski, 2004; Turner i Muller, 2005). Dues d'aquestes isoformes, GR α i GR β , són les més abundants i més estudiades. GR α s'expressa de manera ubiqua i és funcional quan l'activen glucocorticoides (revisat per Lu i Cidlowski, 2004). En canvi, GR β s'expressa en teixits específics i no pot unir glucocorticoides per una alteració en l'LBD (Oakley *et al.*, 1996; Yudit *et al.*, 2003). Els nivells relatius de GR α i GR β varien dependent del tipus cel·lular i GR β reprimeix la capacitat de transactivació de GR α (Webster *et al.*, 2001). En absència de lligand, GR α es localitza en el citoplasma de la cèl·lula formant complexos amb diverses proteïnes com ara les proteïnes de xoc tèrmic (Hsp 90 (Hsp90) i Hsp70 o la proteïna FKBP52 (proteïna 52 d'unió a FK506) (revisat per Pratt i Toft, 1997).

Els glucocorticoides endògens, com ara el cortisol, es produeixen sota el control de l'eix hipotalamohipofisiariadrenal en resposta a diferents estímuls relacionats amb l'estrès (dolor, trauma, inanició, infecció, etc.) i són essencials per al manteniment de funcions homeostàtiques (Katzung, 2007). A més, els glucocorticoides sintètics (com ara la hidrocortisona, la prednisolona i la dexametasona) són àmpliament utilitzats farmacològicament per controlar una gran varietat de malalties d'origen inflamatori, incloent-hi dermatitis, artritis, lupus eritematos sistèmic, malalties inflamatòries cròniques de l'intestí, asma, etc. Aquestes molècules són capaces de difondre's a través de la membrana plasmàtica, accedir al citoplasma i unir-se al GR α , i provocar la dissociació del GR de les proteïnes de xoc tèrmic. Aquesta nova forma activada del GR α unida a lligand experimenta translocació per transport actiu cap al nucli de la cèl·lula, on passarà a unir-se en forma d'homodímers a elements de resposta específics en els seus gens diana (revisat per Heitzer *et al.*, 2007). A més, el GR α regula negativament la transcripció a través de mecanismes que poden o no implicar la unió directa del GR al DNA. El conjunt de mecanismes que permeten explicar la repressió de respostes inflamatòries per glucocorticoides es resumeix a continuació.

a) Repressió a partir d'elements de resposta negatius. El GR α pot inhibir l'expressió de determinats gens, com ara els que codifiquen la proopiomelanocortina o la prolactina, unint-se directament a elements de resposta negatius existents en regions reguladores d'aquests gens (Drouin *et al.*, 1989a, 1989b; Sakai *et al.*, 1988).

b) Transrepressió de la transcripció de gens proinflamatoris. Les regions promotores dels gens proinflamatoris contenen llocs d'unió d'altres factors de transcripció, incloent-hi el complex transcripcional de proteïna activadora (AP)-1 i el factor nuclear (NF)- κ B. S'ha descrit que els glucocorticoides poden interferir sobre la capacitat d'unió al DNA dels complexos AP-1 i NF- κ B

a determinats gens de resposta inflamatòria. Entre els efectes inhibitoris que els glucocorticoides exerceixen sobre NF- κ B trobem mecanismes que impliquen una reducció de l'expressió de les subunitats p50 de NF- κ B (NF κ B1) o p65 (RelA) (Kurokouchi *et al.*, 2000; Simpson i Morris, 1999) o la inducció de l'expressió de l'inhibidor de NF- κ B I κ Ba (Auphan *et al.*, 1995; Scheinman *et al.*, 1995). A més, s'ha proposat la interacció directa entre GR α i AP-1 o NF- κ B, sense unió directa al DNA de GR, com a mecanisme que contribueix a la transrepressió de determinats gens inflamatoris, com, per exemple, els que codifiquen la molècula d'adhesió intercel·lular 1 o les interleucines IL-6 i IL-8 (Caldenhoven *et al.*, 1995; Ray i Prefontaine, 1994; Scheinman *et al.*, 1995a, 1995b). Aquest procés és independent de l'expressió de I κ Ba (Bosscher *et al.*, 1997; Heck *et al.*, 1997) i no interfereix en la capacitat d'unió al DNA de NF- κ B (Nissen i Yamamoto, 2000).

Es proposa un mecanisme d'antagonisme mutu entre GR α i AP-1 o NF- κ B que resulta de la competició per molècules coactivadores, principalment la proteïna d'unió a elements de resposta a AMP cíclic (CBP) (Kamei *et al.*, 1996; McKay i Cidlowski, 1998, 2000; Sheppard *et al.*, 1998). No obstant això, altres estudis discrepen sobre aquest concepte i proposen en el seu lloc que la interferència amb la maquinària d'activació transcripcional explicaria la transrepressió (Bosscher *et al.*, 2000, 2001), per exemple, a través del reclutament de la proteïna d'interacció amb GR (GRIP) (Rogatsky *et al.*, 2001, 2002). De manera alternativa, la fosforilació del domini carboxiterminal de la RNA-polimerasa (Pol) II es veu inhibida pels glucocorticoides. Es proposa que la pèrdua d'un complex regulador amb activitat cinasa vehiculada per GR podria ser la base d'aquest fenomen i mitjançar, per tant, la inhibició selectiva de determinats promotors dependents de NF- κ B (Luecke i Yamamoto, 2005; Nissen i Yamamoto, 2000). De manera similar, com que l'acetilació d'histones és necessària per a l'activació transcripcional (revisat per Adcock *et al.*, 2004), els glucocorticoides poden també disminuir l'acetilació de determinats promotors mitjançant la reducció de l'activitat histona-acetiltransferasa associada a CBP i reclutar en el seu lloc la proteïna histona-desacetilasa (HDAC) 2 cap al complex NF- κ B (p65)-CBP (Ito *et al.*, 2000, 2001). D'altra banda, també s'ha descrit la capacitat de GR d'unir-se a la cinasa de c-Jun N-terminal (JNK) i promoure la dissociació de la cinasa MKK7, de manera que interfereix així sobre la capacitat d'activació de l'eix JNK-AP-1 (Bruna *et al.*, 2003).

c) Expressió gènica dependent de GR i repressió posttraduccional. Una part dels efectes repressors de GR α tenen lloc a través de mecanismes que impliquen la desestabilització de determinats RNA missatgers (mRNA). De fet, els elements rics en AU (ARE) presents en les regions 3' no traduïdes dels mRNA inestables poden mitjançar la desestabilització per glucocorticoides (revisat per Stellato, 2004).

D'altra banda, el GR α regula positivament l'expressió de la MAPK-fosfatasa-1 (MKP-1) (Kassel *et al.*, 2001; Lasa *et al.*, 2002). Aquesta fosfatasa desfosforila la forma activa de p38 MAPK, de manera que redueix l'activitat de p38 i l'estabilització conseqüent dependent de p38 dels mRNA de determinats gens proinflamatoris, com per exemple el de la ciclooxigenasa 2 (Chen *et al.*, 2002; Clark *et al.*, 2003; Lasa *et al.*, 2000, 2001; Winzen *et al.*, 1999; Zhao *et al.*, 2005). A més, les accions de MKP-1 s'estenen a altres membres de la família de les MAPK, és a dir, les cinases regulades per senyals extracel·lulars (ERK) (Shapiro i Ahn, 1998) i les cinases de c-Jun N-terminal (JNK) (Liu *et al.*, 1995), de manera que un augment de l'expressió de MKP-1 pot afectar negativament l'activació de factors transcripcionals activats per la senyalització a través d'ERK i JNK, com ara els factors activadors de transcripció (ATF)-1 i -2, i AP-1, respectivament, i contribuir a la repressió transcripcional de gens proinflamatoris regulats per aquests factors (Caelles *et al.*, 2002; Fürst *et al.*, 2007). D'altra banda, p38 és un regulador positiu de la transcripció dependent de NF- κ B (revisat per Newton i Holden, 2003; Wesselborg *et al.*, 1997), de ma-

nera que la inducció de MKP-1 per glucocorticoides podria contribuir a la inhibició de l'expressió de gens dependents de NF- κ B a través de la regulació negativa de p38. De fet, en els macròfags derivats de ratolins deficientes en MKP-1 no es produeix una repressió efectiva de nombrosos gens inflamatoris en resposta a dexametasona (Abraham *et al.*, 2006).

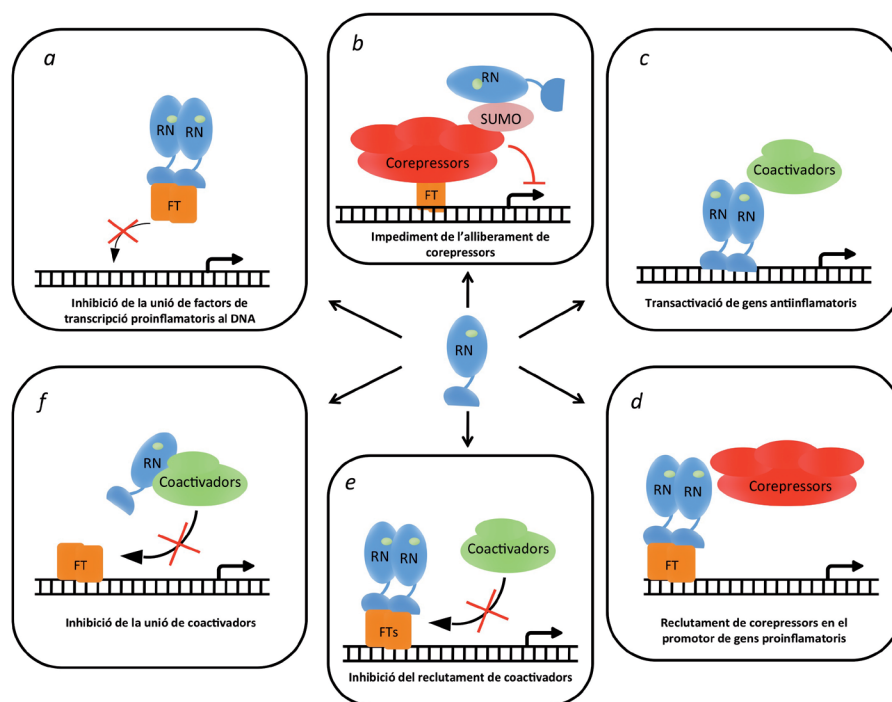
La isoforma GR β inhibeix la repressió vehiculada per GR α dels promotors de resposta a NF- κ B i AP-1 (Lu i Cidlowski, 2004). La base molecular de l'activitat dominant negativa de GR β s'explica a través del fet que GR α i GR β poden formar heterodímers entre ells (Oakley *et al.*, 1999), de manera que interfereixen sobre la capacitat de generació d'homodímers de GR α funcionalment actius.

Receptors activats per proliferadors de peroxisoma

Els receptors activats per proliferadors de peroxisoma (PPAR) funcionen com a receptors d'àcids grassos i dels seus metabòlits. Es coneixen tres isoformes de PPAR, que són PPAR α , PPAR β/δ i PPAR γ . Durant les respostes inflamàtores, els PPAR poden ser activats per eicosanoides, els quals es produeixen per metabolisme de l'àcid araquidònic i altres àcids grassos poliinsaturats (PUFA) de llarga cadena. Per exemple, el leucotriè B₄ i el 8(S)-àcid hidroxiieicosatetraenoic (HETE) funcionen com a agonistes de PPAR α , mentre que la 15-desoxi- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandina J₂ i els 15-HETE i 13-àcid hidroxiocetadecadienoic (HODE) actuen com a activadors de PPAR γ (revisat per Desvergne i Wahli, 1999). PPAR γ també pot ser activat per fàrmacs de tipus tiazolidinediona, els quals actuen com a sensibilitzadors d'insulina i s'utilitzen en el tractament de la diabetis de tipus 2 (revisat per Cho i Momose, 2008).

Per tal de regular positivament els seus gens diana, els PPAR formen heterodímers amb RXR i activen la transcripció mitjançant la unió a elements de resposta a PPAR (PPRE) (Bardot *et al.*, 1993; Gearing *et al.*, 1993). La unió d'agonistes a l'LBD suposa un canvi conformational amb el qual la unió a molècules coactivadores es veu estabilitzada. Per contra, la unió d'antagonistes resulta en una conformació que afavoreix la unió a molècules corepressores (Lee *et al.*, 2002). Els heterodímers PPAR-RXR es poden unir a un PPRE en absència de lligand. En alguns gens diana els heterodímers PPAR-RXR no units a lligand recluten complexos corepressors i mantenen un estat de repressió activa d'aquells promotors (Krogstad *et al.*, 2002; Xu *et al.*, 2002). En general, els diferents PPAR regulen positivament gens amb funcions clau en metabolisme i diferenciació cel·lular (revisat per Menendez-Gutierrez *et al.*, 2012).

A més de les accions positives sobre l'expressió gènica, els agonistes de les tres isoformes de PPAR mostren activitat antiinflamatòria en diferents models d'inflamació crònica. No obstant això, la major part d'estudis per esbrinar el mecanisme d'acció d'aquest tipus de receptor nuclear estan centrats en PPAR γ . PPAR γ pot antagonitzar l'expressió de gens de resposta a NF- κ B i AP-1 a través de transrepressió (Pascual *et al.*, 2005). Els agonistes sintètics i endògens de PPAR γ s'han utilitzat amb èxit com a molècules antiinflamatòries en models murins d'aterosclerosi, malalties inflamàtores intestinals, psoriari, encefalomièlitis autoimmunitària experimental i d'altres (revisat per Menendez-Gutierrez *et al.*, 2012; revisat per Széles *et al.*, 2007). En general, els lligands de PPAR γ inhibeixen la inducció de gens proinflamatoris induïts en resposta a lipopolisacàrid (LPS), interleucina (IL)-1 β , o interferó (IFN)- γ .



↑ **Figura 1.** Mecanismes de control negatiu de la inflamació vehiculats per receptors nuclears (RN) activats per lligand. a) Els RN són capaços d'inhibir la unió de factors de transcripció (FT) proinflamatoris als seus gens diana. b) A través de la sumoïlació, els RN bloquegen l'alliberament de complexos corepressors del promotor de gens proinflamatoris. c) Els RN promouen la transcripció de gens que codifiquen molècules amb activitat antiinflamatòria unint-se directament al promotor d'aquests gens i reclutant complexos coactivadors. d) Els RN s'uneixen a factors de transcripció proinflamatoris i recluten complexos corepressors que inhibeixen la transcripció del gen diana. e) Els RN s'uneixen a factors de transcripció proinflamatoris i bloquegen la unió de coactivadors sobre el gen diana. f) Els RN s'uneixen i segresten coactivadors, de manera que aquests últims no poden unir-se a factors de transcripció proinflamatoris.

Els estudis sobre el mecanisme de repressió transcripcional vehiculat per PPAR γ proposen un model en el qual l'acció de PPAR γ està lligada a la capacitat repressora de complexos corepressors de la transcripció gènica. En absència d'estímuls proinflamatoris, molècules no fosforilades de Jun poden promoure el reclutament de complexos que contenen el corepressor de receptors nuclears (NCoR) cap al promotor de gens de resposta inflamàtoira. De la mateixa manera, TEL, un repressor de factors de transcripció ETS, i la subunitat p50 de NF- κ B, poden reclutar complexos que contenen el corepressor vehiculador de silenciament de receptors d'àcid retinoic i d'hormones tiroïdals (SMRT) (Ghisletti *et al.*, 2009). Senyals d'activació de respostes inflamàtores culminen en l'eliminació dels complexos corepressors dels gens proinflamatoris, un procés que requereix l'acció de la maquinària d'ubiquitinació i la subunitat 19S del proteosoma. El resultat final és l'alliberament de l'activitat repressora dels gens que mitjancen la resposta inflamàtoira. Per la seva banda, la unió de PPAR γ a un agonista induïx un canvi al·lostèric en la molècula de PPAR γ que resulta en la conjugació covalent d'una molècula de tipus modificador petit relacionat amb la ubiquitina 1 (SUMO1) en l'LBD de PPAR γ , gràcies a l'acció de la proteïna inhibidora de STAT1 activat (PIAS1) com a SUMO E3 ubiquitina-ligasa (Pascual *et al.*, 2005). Com a conseqüència de la sumoïlació de PPAR γ , aquest s'uneix a complexos que contenen NCoR, i evita el reclutament de la maquinària d'ubiquitinació necessària per eliminar

NCoR. Com a resultat, el complex corepressor es manté associat a les regions reguladores de determinats gens i segueix exercint una activitat repressora sobre la seva transcripció fins i tot en presència de senyals que culminen en l'activació de NF- κ B.

Receptors X de fetge (LXR)

S'han identificat dues isoformes del receptor X de fetge (LXR), LXR α i LXR β , codificades per gens diferents. LXR α s'expressa més abundantment en fetge, intestí, teixit adipós, ronyó, intestí, melsa i macròfags, mentre que LXR β es troba distribuït de manera ubiqua (revisat per Pascual-García i Valledor, 2012). Aquests factors de transcripció són activats per determinades formes oxidades del colesterol (oxisterols) i per productes intermediaris de la biosíntesi del colesterol (Janowski *et al.*, 1999; Yang *et al.*, 2006). A més dels components naturals, s'han desenvolupat productes sintètics o semisintètics capaços d'activar els LXR, com ara els agonistes TO901317 i GW3965, extensament emprats en estudis *in vitro* i *in vivo* que han ajudat a entendre el paper dels LXR en la biologia cel·lular i la fisiologia (Collins *et al.*, 2002; Schultz, 2000).

Igual com els PPAR, els LXR formen heterodímers amb RXR i, en aquest cas, passen a unir-se a elements de resposta a LXR (LXRE) que es troben en regions promotores o *enhancers* dels gens diana de LXR (revisat per Edwards *et al.*, 2002). L'activació dels heterodímers LXR-RXR indueix l'expressió d'una varietat de gens diana, molts dels quals estan involucrats en l'homeòstasi de lípids i de glucosa i en la resposta immunitària (revisat a Pascual-García i Valledor, 2012).

En macròfags, els LXR són també capaços de reprimir vies de senyalització generades pel reconeixement de LPS, IL-1 β , factor de necrosi tumoral (TNF)- α , o IFN- γ (Ghisletti *et al.*, 2007; Joseph *et al.*, 2003; Pascual-García *et al.*, 2013). En paral·lel amb les observacions *in vitro*, s'han descrit efectes antiinflamatoris generats per lligands de LXR en diferents malalties inflamatòries en models murins (revisat per Pascual-García i Valledor, 2012). De manera similar a l'escenari descrit per a PPAR γ , el procés de transrepressió vehiculat pels LXR depèn de la sumoïlació d'aquests receptors nuclears. En macròfags murins l'activació dels LXR amb l'agonista GW3965 n'implica la sumoïlació i evita l'alliberament de complexos corepressors del promotor de determinats gens proinflamatoris, i fa que aquests promotors es mantinguin en un estat reprimat fins i tot en presència de senyals extracel·lulars activadors (Ghisletti *et al.*, 2007). Les proteïnes implicades en la sumoïlació de LXR varien depenent del tipus cel·lular i potser l'ambient inflamatori. En macròfags estimulats amb LPS, el LXR β activat per GW3965 experimenta sumoïlació vehiculada per SUMO-2/3 a través d'un procés en què la molècula HDAC4 actua com a E3-ligasa (Ghisletti *et al.*, 2007). En astròcits estimulats amb IFN- γ , LXR α experimenta sumoïlació vehiculada per SUMO-2/3 utilitzant HDAC4 com a E3-ligasa, mentre que LXR β és sumoïlat per SUMO1, amb PIAS1 actuant com a E3-ligasa (Lee *et al.*, 2009).

A més, s'ha demostrat que, en macròfags, els LXR sumoïlats interaccionen amb coronina 2A (CORO2A), una proteïna d'unió a actina que conté motius conservats d'interacció amb SUMO-2/3 i que s'expressa principalment en el nucli. CORO2A es troba present en diversos promotors en absència de senyals estimuladors (Huang *et al.*, 2011). Estudis desenvolupats sobre el promotor del gen que codifica l'òxid nítric-sintasa (Nos2) indiquen que, en resposta a l'estimulació de receptors de tipus Toll (TLR), CORO2A participa en la inducció d'un canvi conformacional de la molècula corepressora NCoR a través de la interacció amb actina nuclear oligomèrica i que aquesta modificació és necessària per alliberar la repressió vehiculada pel complex corepressor sobre el promotor en qüestió (Huang *et al.*, 2011). Tot i que el paper exacte de l'actina en aquest procés és encara enigmàtic, s'hipotetitza que els LXR

sumoïlats s'uneixen a CORO2A per prevenir així el canvi conformacional de NCoR en el promotor de *Nos2*.

Durant la fase de resposta aguda en el fetge, la transrepressió de gens inflamatoris induïda per GW3965 està vehiculada específicament per LXR β . Utilitzant com a model els promotors dels gens que codifiquen la proteïna C reactiva i l'haptoglobina, s'ha vist que LXR β també experimenta sumoïlació per SUMO2/3 en hepatòcits i, a continuació, reclutament cap a complexos corepressors mitjançant la interacció amb la molècula supressora 2 de la via de proteïna G (Gps2) (Venteclef *et al.*, 2010).

És important esmentar que la fosforilació de residus de serina en els LXR a través de senyals que activen la proteïna-cinasa dependent de calci/calmodulina-II γ resulta en la pèrdua del potencial de transrepressió vehiculat per LXR. Aquest pas de fosforilació que té lloc en la serina 427 contribueix a la dessumoïlació de LXR β feta per la proteasa 3 específica de sentrina, i en provoca la separació de CORO2A (Huang *et al.*, 2011). Basant-se en aquestes observacions, es podria pensar que els senyals que indueixen la fosforilació en serina de LXR i, per tant, una regulació negativa de la seva capacitat de transrepressió, podrien contribuir a la generació de processos inflamatoris crònics.

Recentment el nostre grup ha demostrat que els LXR activats per lligand, a través d'un procés que també requereix la sumoïlació, són capaços d'inhibir la unió de la proteïna transductora de senyal i activadora de la transcripció (STAT)-1 a les regions promotores de determinats gens proinflamatoris de resposta a IFN- γ (Pascual-García *et al.*, 2013). Curiosament, tant l'activació de macròfags per IFN- γ com per LPS indueix l'expressió de l'enzim colesterol-25-hidroxilasa (Ch25h) (Diczfalusy *et al.*, 2009; Pascual-García *et al.*, 2013), el qual genera un lligand endogen de LXR, el 25-hidroxicolesterol (Ma *et al.*, 2008). És possible que la generació de lligands endògens per a LXR a través d'aquesta via suposi un mecanisme de retroalimentació negativa per mantenir la resposta inflamatòria sota control adequat.

De manera recíproca, els senyals inflamatoris condueixen a una inhibició de la capacitat dels LXR d'activar l'expressió de gens involucrats en la regulació del metabolisme lipídic. En el cas de la resposta a LPS, l'activació del factor de transcripció regulador de l'interferó (IRF)-3 comporta una inhibició general de la transcripció gènica dependent de LXR (Castrillo *et al.*, 2003). Per la seva part, l'activació de STAT1 en resposta a IFN- γ inhibeix la inducció d'un subgrup de gens diana de LXR sense afectar la capacitat d'unió de LXR amb els elements de resposta d'aquests gens, la qual cosa suggereix que STAT-1 podria interferir sobre el reclutament de molècules coactivadores al promotor dels gens afectats (Pascual-García *et al.*, 2013). En aquest sentit, la sobreexpressió del coactivador CBP/p300 és capaç de contrarestar els efectes inhibidors que els senyals de LPS i IFN- γ exerceixen sobre l'activació de gens diana de LXR.

Factor relacionat amb receptor nuclear 1 (NURR1)

El factor relacionat amb receptor nuclear 1 (NURR1) és un factor de transcripció pertanyent al subgrup de receptors nuclears orfes, per als quals no es coneixen els lligands que els activen. NURR1 té un paper clau en el manteniment del sistema dopaminèrgic del cervell (revisat per Jankovic *et al.*, 2005). S'han identificat quatre variants transcripcionals d'aquest gen, que codifiquen isoformes diferents de la proteïna (revisat per Xu i Le, 2004).

En cèl·lules de micròglia i astròcits l'expressió de NURR1 s'indueix en resposta a la senyalització per TLR4 i és reclutat a continuació cap al component p65 de NF- κ B en el promotor de gens inflamatoris (Saijo *et al.*, 2009). L'associació de NURR1 amb p65 depèn de la fosforilació d'un lloc de regulació negativa en p65 vehiculada per l'enzim cinasa 3 de la glucogen-sintasa (GSK3). Després de la unió a p65, NURR1 recluta un complex repressor que conté la molècula corepressora del factor de transcripció silenciador RE1

(CoREST), el qual mitjança el reciclatge de p65 i manté el promotor del gen inflamatori en un estat reprimat. Aquest mecanisme sembla important per evitar una resposta inflamatòria exagerada en cèl·lules de micròglia i astròcits, ja que el silenciament de NURR1 en la *substantia nigra* resulta en una inflamació exacerbada en resposta a LPS, en la sobreexpressió de α -sinucleïna i una pèrdua ràpida de neurones dopaminèrgiques en aquest teixit (Saijo *et al.*, 2009).

Conclusions i perspectives futures

Durant les dues darreres dècades s'han assolit importants avenços en la caracterització de múltiples vies moleculars que mitjancen la repressió de gens inflamatoris produïda pels receptors nuclears (vegeu la figura 1). En aquest escenari, un cop units als seus lligands específics, els receptors nuclears utilitzen dos grans mecanismes per regular negativament la transcripció gènica. Un es basa en la inhibició directa de l'activitat de complexos transcripcionals representats per NF- κ B o AP-1. De fet, les accions combinatòries de diferents receptors nuclears poden ser utilitzades per optimitzar la intensitat de la transrepressió. En segon lloc, alguns receptors nuclears poden induir l'ex-

pressió de gens que inhibeixen vies de senyalització inflamatòria. No obstant això, el conjunt de molècules que participen en cadascun d'aquests processos i la seva dinàmica d'acció encara no han estat del tot descoberts. De la mateixa manera, les vies de transrepressió mostren un cert grau d'especificitat en el teixit on es produeixen; per exemple, en cèl·lules del sistema immunitari s'observen diferents respostes en comparació amb altres cèl·lules. Com que els receptors nuclears tenen la capacitat de reclutar diferents molècules coreguladores o altres factors de transcripció cap a grups específics de gens, la identificació dels coreguladors i les modificacions específiques d'histones que es produeixen en cada teixit en resposta a un lligand de receptor nuclear determinat han d'ajudar a l'aplicació terapèutica d'aquests agonistes en la intervenció de la inflamació i en el disseny de noves teràpies amb menys potencial d'efectes secundaris. Finalment, atès que múltiples lípids i metabòlits de la dieta actuen com a lligands endògens de receptors nuclears, és interessant esbrinar com l'estat metabòlic de l'organisme impacta sobre la funció immunitària a través de la seva acció via receptors nuclears.

Bibliografia

- ABRAHAM, S. M. [et al.] (2006). «Antiinflammatory effects of dexamethasone are partly dependent on induction of dual specificity phosphatase 1». *The Journal of Experimental Medicine*, 203 (8): 1883-1889.
- ADCOCK, I. M. [et al.] (2004). «Glucocorticoids: effects on gene transcription». *Proceedings of the American Thoracic Society*, 1 (3): 247-254.
- ARANDA, A.; PASCUAL, A. (2001). «Nuclear hormone receptors and gene expression». *Physiol. Rev.*, 81 (3): 1269-1304.
- AUPHAN, N. [et al.] (1995). «Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis». *Science (New York, NY)*, 270 (5234): 286-290.
- BARDOU, O. [et al.] (1993). «PPAR-RXR heterodimer activates a peroxisome proliferator response element upstream of the bifunctional enzyme gene». *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 192 (1): 37-45.
- BOSSCHER, K. de [et al.] (1997). «Glucocorticoid-mediated repression of nuclear factor-kappaB dependent transcription involves direct interference with transactivation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 94 (25): 13504-13509.
- (2000). «Glucocorticoids repress NF-kappaB-driven genes by disturbing the interaction of p65 with the basal transcription machinery, irrespective of coactivator levels in the cell». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97 (8): 3919-3924.
- (2001). «Glucocorticoid repression of AP-1 is not mediated by competition for nuclear coactivators». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 15 (2): 219-227.
- BRUNA, A. [et al.] (2003). «Glucocorticoid receptor-JNK interaction mediates inhibition of the JNK pathway by glucocorticoids». *The EMBO Journal*, 22 (22): 6035-6044.
- CAELLES, C. [et al.] (2002). «Glucocorticoid receptor antagonism of AP-1 activity by inhibition of MAPK family». *Ernst Schering Research Foundation Workshop*, (40): 131-152.
- CALDENHOVEN, E. [et al.] (1995). «Negative cross-talk between RelA and the glucocorticoid receptor: a possible mechanism for the antiinflammatory action of glucocorticoids». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 9 (4): 401-412.
- CASTRILLO, A. [et al.] (2003). «Crosstalk between LXR and toll-like receptor signaling mediates bacterial and viral antagonism of cholesterol metabolism». *Molecular Cell*, 12 (4): 805-816.
- CHEN, P. [et al.] (2002). «Restraint of proinflammatory cytokine biosynthesis by mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 in lipopolysaccharide-stimulated macrophages». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.)*, 169 (11): 6408-6416.
- CHO, N.; MOMOSE, Y. (2008). «Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonists as insulin sensitizers: from the discovery to recent progress». *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 8 (17): 1483-1507.
- CLARK, A. R. [et al.] (2003). «Post-transcriptional regulation of gene expression by mitogen-activated protein kinase p38». *FEBS Letters*, 546 (1): 37-44.
- COLLINS, J. L. [et al.] (2002). «Identification of a nonsteroidal liver X receptor agonist through parallel array synthesis of tertiary amines». *Journal of Medicinal Chemistry*, 45 (10): 1963-1966.
- DESVERGNE, B.; WAHLI, W. (1999). «Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism». *Endocrine Reviews*, 20 (5): 649-688.
- DICZFALUSY, U. [et al.] (2009). «Marked upregulation of cholesterol 25-hydroxylase expression by lipopolysaccharide». *Journal of Lipid Research*, 50 (11): 2258-2264.
- DROUIN, J. [et al.] (1989a). «Tissue-specific activity of the pro-opiomelanocortin (POMC) gene and repression by glucocorticoids». *Genome / National Research Council Canada*, 31 (2): 510-519.
- (1989b). «Glucocorticoid receptor binding to a specific DNA sequence is required for hormone-dependent repression of pro-opiomelanocortin gene transcription». *Molecular and Cellular Biology*, 9 (12): 5305-5314.
- EDWARDS, P. A. [et al.] (2002). «BAREing it all: the adoption of LXR and FXR and their roles in lipid homeostasis». *Journal of Lipid Research*, 43 (1): 2-12.
- FÜRST, R. [et al.] (2007). «MAPK phosphatase-1 represents a novel anti-inflammatory target of glucocorticoids in the human endothelium». *FASEB Journal*, 21 (1): 74-80.
- GEARING, K. L. [et al.] (1993). «Interaction of the peroxisome-proliferator-activated receptor and retinoid X receptor». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90 (4): 1440-1444.
- GHISLETTI, S. [et al.] (2007). «Parallel SUMOylation-dependent pathways mediate gene- and signal-specific transrepression by LXRs and PPARgamma». *Molecular Cell*, 25 (1): 57-70.
- (2009). «Cooperative NCoR/SMRT interactions establish a corepressor-based strategy for integration of inflammatory and anti-inflammatory signaling pathways». *Genes & Development*, 23 (6): 681-693.
- GLASS, C. K.; OGAWA, S. (2006). «Combinatorial roles of nuclear receptors in inflammation and immunity». *Nature Reviews Immunology*, 6 (1): 44-55.
- GLASS, C. K.; ROSENFELD, M. G. (2000). «The coregulator exchange in transcriptional functions of nuclear receptors». *Genes & Development*, 14 (2): 121-141.
- HECK, S. [et al.] (1997). «I kappaB alpha-independent downregulation of NF-kappaB activity by glucocorticoid receptor». *The EMBO Journal*, 16 (15): 4698-4707.
- HEITZER, M. D. [et al.] (2007). «Glucocorticoid receptor physiology». *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*, 8 (4): 321-330.
- HSIA, E. Y. [et al.] (2010). «Nuclear receptor coregulators as a new paradigm for therapeutic targeting». *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62 (13): 1227-1237.
- HUANG, W. [et al.] (2011). «Coronin 2A mediates actin-dependent de-repression of inflammatory response genes». *Nature*, 470 (7334): 414-418.
- ITO, K. [et al.] (2000). «Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits interleukin-1beta-induced histone H4 acetylation on lysines 8 and 12». *Molecular and Cellular Biology*, 20 (18): 6891-6903.
- (2001). «p65-activated histone acetyltransferase activity is repressed by glucocorticoids: mifepristone fails to recruit HDAC2 to the p65-HAT complex». *The Journal of Biological Chemistry*, 276 (32): 30208-30215.
- JANKOVIC, J. [et al.] (2005). «The role of Nurr1 in the development of dopaminergic neurons and Parkinson's disease». *Progress in Neurobiology*, 77 (1-2): 128-138.
- JANOWSKI, B. A. [et al.] (1999). «Structural requirements of ligands for the oxysterol liver X receptors LXRalpha and LXRBeta». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96 (1): 266-271.
- JOSEPH, S. B. [et al.] (2003). «Reciprocal regulation of inflammation and lipid metabolism by liver X receptors». *Nature Medicine*, 9 (2): 213-219.
- (2004). «LXR-dependent gene expression is important for macrophage survival and the innate immune response». *Cell*, 119 (2): 299-309.
- KAMEI, Y. [et al.] (1996). «A CBP integrator complex mediates transcriptional activation and AP-1 inhibition by nuclear receptors». *Cell*, 85 (3): 403-414.
- KASSEL, O. [et al.] (2001). «Glucocorticoids inhibit MAP kinase via increased expression and decreased degradation of MKP-1». *The EMBO Journal*, 20 (24): 7108-7116.
- KATZUNG, B. G. (2007). «Adrenocorticosteroids & adrenocortical antagonists». A: *Basic & Clinical Pharmacology* (9a ed.). McGraw-Hill.
- KROGSDAM, A.-M. [et al.] (2002). «Nuclear receptor corepressor-dependent repression of peroxisome-proliferator-activated receptor delta-mediated transactivation». *The Biochemical Journal*, 363 (Pt 1): 157-165.
- KUROKOUCHI, K. [et al.] (2000). «Effects of glucocorticoids on tumor necrosis factor alpha-dependent activation of nuclear factor kappaB and expression of the intercellular adhesion molecule 1 gene in osteoblast-like ROS17/2.8 cells». *Journal of Bone and Mineral Research*, 15 (9): 1707-1715.
- LASA, M. [et al.] (2000). «Regulation of cyclooxygenase 2 mRNA stability by the mitogen-ac-

- tivated protein kinase p38 signaling cascade». *Molecular and Cellular Biology*, 20 (12): 4265-4274.
- (2001). «Dexamethasone destabilizes cyclooxygenase 2 mRNA by inhibiting mitogen-activated protein kinase p38». *Molecular and Cellular Biology*, 21 (3): 771-780.
- (2002). «Dexamethasone causes sustained expression of mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatase 1 and phosphatase-mediated inhibition of MAPK p38». *Molecular and Cellular Biology*, 22 (22): 7802-7811.
- LEE, G. [et al.] (2002). «T0070907, a selective ligand for peroxisome proliferator-activated receptor gamma, functions as an antagonist of biochemical and cellular activities». *The Journal of Biological Chemistry*, 277 (22): 19649-19657.
- LEE, J. H. (2009). «Differential SUMOylation of LXRalpha and LXRbeta mediates transrepression of STAT1 inflammatory signaling in IFN-gamma-stimulated brain astrocytes». *Molecular Cell*, 35 (6): 806-817.
- LIU, Y. [et al.] (1995). «Role of mitogen-activated protein kinase phosphatase during the cellular response to genotoxic stress. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase activity and AP-1-dependent gene activation». *The Journal of Biological Chemistry*, 270 (15): 8377-8380.
- LU, N. Z.; CIDLOWSKI, J. A. (2004). «The origin and functions of multiple human glucocorticoid receptor isoforms». *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1024: 102-123.
- LUECKE, H. F.; YAMAMOTO, K. R. (2005). «The glucocorticoid receptor blocks P-TEFb recruitment by NFkappaB to effect promoter-specific transcriptional repression». *Genes & Development*, 19 (9): 1116-1127.
- MA, Y. [et al.] (2008). «25-Hydroxycholesterol-3-sulfate regulates macrophage lipid metabolism via the LXR/SREBP-1 signaling pathway». *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 295 (6): E1369-1379.
- MC EWAN, I. J. (2009). «Nuclear receptors: one big family». *Methods in Molecular Biology (Clifton, NJ)*, 505: 3-18.
- MCKAY, L. I.; CIDLOWSKI, J. A. (1998). «Cross-talk between nuclear factor-kappa B and the steroid hormone receptors: mechanisms of mutual antagonism». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 12 (1): 45-56.
- (2000). «CBP (CREB binding protein) integrates NF-kappaB (nuclear factor-kappaB) and glucocorticoid receptor physical interactions and antagonism». *Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)*, 14 (8): 1222-1234.
- MENENDEZ-GUTIERREZ, M. P. [et al.] (2012). «Biology and therapeutic applications of peroxisome proliferator-activated receptors». *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 12 (6): 548-584.
- NEWTON, R.; HOLDEN, N. (2003). «Inhibitors of p38 mitogen-activated protein kinase: potential as anti-inflammatory agents in asthma?». *BioDrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*, 17 (2): 113-129.
- NISSEN, R. M.; YAMAMOTO, K. R. (2000). «The glucocorticoid receptor inhibits NFkappaB by interfering with serine-2 phosphorylation of the RNA polymerase II carboxy-terminal domain». *Genes & Development*, 14 (18): 2314-2329.
- OAKLEY, R. H. [et al.] (1996). «The human glucocorticoid receptor beta isoform. Expression, biochemical properties, and putative function». *The Journal of Biological Chemistry*, 271 (16): 9550-9559.
- (1999). «The dominant negative activity of the human glucocorticoid receptor beta isoform. Specificity and mechanisms of action». *The Journal of Biological Chemistry*, 274 (39): 27857-27866.
- PASCUAL, G. [et al.] (2005). «A SUMOylation-dependent pathway mediates transrepression of inflammatory response genes by PPAR-gamma». *Nature*, 437 (7059): 759-763.
- PASCUAL-GARCÍA, M. [et al.] (2013). «Reciprocal negative cross-talk between liver X receptors (LXRs) and STAT1: effects on IFN-gamma-induced inflammatory responses and LXR-dependent gene expression». *Journal of Immunology (Baltimore, Md.)*, 190 (12): 6520-6532.
- PASCUAL-GARCÍA, M.; VALLEDOR, A. F. (2012). «Biological roles of liver X receptors in immune cells». *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 60 (4): 235-249.
- PRATT, W. B.; TOFT, D. O. (1997). «Steroid receptor interactions with heat shock protein and immunophilin chaperones». *Endocrine Reviews*, 18 (3): 306-360.
- RAY, A.; PREFONTAINE, K. E. (1994). «Physical association and functional antagonism between the p65 subunit of transcription factor NF-kappa B and the glucocorticoid receptor». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 91 (2): 752-756.
- ROGATSKY, I. [et al.] (2001). «Factor recruitment and TIF2/GRIP1 corepressor activity at a collagenase-3 response element that mediates regulation by phorbol esters and hormones». *The EMBO Journal*, 20 (21): 6071-6083.
- (2002). «Alternate surfaces of transcriptional coregulator GRIP1 function in different glucocorticoid receptor activation and repression contexts». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99 (26): 16701-16706.
- SAIJO, K. [et al.] (2009). «A Nurr1/CoREST pathway in microglia and astrocytes protects dopaminergic neurons from inflammation-induced death». *Cell*, 137 (1): 47-59.
- SAKAI, D. D. [et al.] (1988). «Hormone-mediated repression: a negative glucocorticoid response element from the bovine prolactin gene». *Genes & Development*, 2 (9): 1144-1154.
- SCHEINMAN, R. I. [et al.] (1995a). «Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids». *Science (New York, NY)*: 270 (5234): 283-286.
- (1995b). «Characterization of mechanisms involved in transrepression of NF-kappa B by activated glucocorticoid receptors». *Molecular and Cellular Biology*, 15 (2): 943-953.
- SCHULTZ, J. R. (2000). «Role of LXRs in control of lipogenesis». *Genes & Development*, 14 (22): 2831-2838.
- SHAPIRO, P. S.; AHN, N. G. (1998). «Feedback regulation of Raf-1 and mitogen-activated protein kinase (MAP) kinase kinases 1 and 2 by MAP kinase phosphatase-1 (MKP-1)». *The Journal of Biological Chemistry*, 273 (3): 1788-1793.
- SHEPPARD, K. A. [et al.] (1998). «Nuclear integration of glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB signaling by CREB-binding protein and steroid receptor coactivator-1». *The Journal of Biological Chemistry*, 273 (45): 29291-29294.
- SIMPSON, C. S.; MORRIS, B. J. (1999). «Activation of nuclear factor kappaB by nitric oxide in rat striatal neurons: differential inhibition of the p50 and p65 subunits by dexamethasone». *Journal of Neurochemistry*, 73 (1): 353-361.
- STELLATO, C. (2004). «Post-transcriptional and nongenomic effects of glucocorticoids». *Proceedings of the American Thoracic Society*, 1 (3): 255-263.
- STEWART, M. D.; WONG, J. (2009). «Nuclear receptor repression: regulatory mechanisms and physiological implications». *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 87: 235-259.
- SZÉLES, L. [et al.] (2007). «PPARgamma in immunity and inflammation: cell types and diseases». *Biochimica et Biophysica Acta*, 1771 (8): 1014-1030.
- TURNER, J. D.; MULLER, C. P. (2005). «Structure of the glucocorticoid receptor (NR3C1) gene 5' untranslated region: identification, and tissue distribution of multiple new human exon 1». *Journal of Molecular Endocrinology*, 35 (2): 283-292.
- VENTECLEF, N. [et al.] (2010). «GPS2-dependent corepressor/SUMO pathways govern anti-inflammatory actions of LRH-1 and LXRbeta in the hepatic acute phase response». *Genes & Development*, 24 (4): 381-395.
- WAGNER, B. L. [et al.] (2003). «Promoter-specific roles for liver X receptor/corepressor complexes in the regulation of ABCA1 and SREBP1 gene expression». *Molecular and Cellular Biology*, 23 (16): 5780-5789.
- WEBSTER, J. C. [et al.] (2001). «Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98 (12): 6865-6870.
- WESSELBORG, S. [et al.] (1997). «Activation of transcription factor NF-kappaB and p38 mitogen-activated protein kinase is mediated by distinct and separate stress effector pathways». *The Journal of Biological Chemistry*, 272 (19): 12422-12429.
- WINZEN, R. [et al.] (1999). «The p38 MAP kinase pathway signals for cytokine-induced mRNA stabilization via MAP kinase-activated protein kinase 2 and an AU-rich region-targeted mechanism». *The EMBO Journal*, 18 (18): 4969-4980.
- XU, H. E. [et al.] (2002). «Structural basis for antagonist-mediated recruitment of nuclear co-repressors by PPARalpha». *Nature*, 415 (6873): 813-817.
- XU, P.; LE, W. (2004). «Novel splicing variant of the human orphan nuclear receptor Nurr1 gene». *Chinese Medical Journal*, 117 (6): 899-902.
- YANG, C. [et al.] (2006). «Sterol intermediates from cholesterol biosynthetic pathway as liver X receptor ligands». *The Journal of Biological Chemistry*, 281 (38): 27816-27826.
- YUPT, M. R. [et al.] (2003). «Molecular origins for the dominant negative function of human glucocorticoid receptor beta». *Molecular and Cellular Biology*, 23 (12): 4319-4930.
- ZHAO, Q. [et al.] (2005). «The role of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 in the response of alveolar macrophages to lipopolysaccharide: attenuation of proinflammatory cytokine biosynthesis via feedback control of p38». *The Journal of Biological Chemistry*, 280 (9): 8101-8108.