



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α΄ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗΣ

Διευθυντής: Α.Χ. Λάζαρης Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ:

«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και  
Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της  
Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»

Διευθυντής ΠΜΣ

Α.Χ. Λάζαρης Καθ. Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΡΧΡ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Όν/μο: Αικατερίνη Σκανδαλάκη

Αρ. μητρώου: 20190645

Ιδιότητα: Φαρμακοποιός

Επιβλέπων ΜΔΕ: Σταμάτιος Θεοχάρης

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

**«Νεοπλασματική Νόσος στον Άνθρωπο: Έρευνα και Κλινικοπαθολογοανατομική Προσέγγιση στα Πλαίσια της Εξατομικευμένης Ιατρικής (Διάγνωση και Στοχευμένη Θεραπεία)»**

που απονέμει η Ιατρική Σχολή του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

**Η ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ**

**ΒΑΘΜΙΔΑ**

**ΥΠΟΓΡΑΦΗ**

**Σ. ΘΕΟΧΑΡΗΣ**

(Επιβλέπων)

**ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

.....

**Π. ΚΟΡΚΟΛΟΠΟΥΛΟΥ**

**ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ**

.....

**Κ. ΓΙΑΓΚΙΝΗΣ**

**ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ**

.....

*Στους γονείς μου Γιάννη και Μαρία που με τόσο κόπο με στηρίζουν όλα αυτά τα χρόνια, ό,τι έχω καταφέρει το χρωστάω σε εκείνους.*

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα Καθηγητή της Α' Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, κύριο Σταμάτιο Θεοχάρη για την πολύτιμη καθοδήγηση και βοήθεια του για την διεκπεραίωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Ήταν ιδιαίτερη τιμή να συνεργαστώ μαζί του.

Θα ήθελα επίσης, να ευχαριστήσω την κυρία Πηνελόπη Κορκολοπούλου, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, καθώς και τον κύριο Κωνσταντίνο Γιαγκίνη, Αναπληρωτή Καθηγητή Φυσιολογίας του Ανθρώπου του Πανεπιστημίου Αιγαίου, που μου έκαναν την τιμή να είναι μέλη της τριμελούς επιτροπής και να αξιολογήσουν την διπλωματική μου εργασία.

Τέλος, ευχαριστώ από καρδιάς την οικογένεια μου και τον σύντροφο μου για την στήριξη, την υπομονετικότητα και την πολύτιμη βοήθεια τους όλα αυτά τα χρόνια σε κάθε μου βήμα.

## Πίνακας περιεχομένων

<b>ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ</b> .....	4
<b>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	6
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: PREGNANE X RECEPTOR (PXR)</b> .....	7
<b>1.1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ</b> .....	7
<b>1.2: ΓΟΝΙΔΙΟ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΪΝΗ</b> .....	7
i. Δομή πρωτεΐνης PXR.....	8
ii. Έκφραση πρωτεΐνης PXR.....	10
<b>1.3: ΡΥΘΜΙΣΗ PXR</b> .....	11
<b>1.4: ΜΕΤΑ-ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΟΥ PXR</b> .....	14
i. Φωσφορυλίωση PXR.....	14
ii. Ουβικιτίνωση PXR .....	14
iii. SUMO-υλίωση PXR.....	15
iv. Ακετυλίωση PXR.....	16
v. Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις PXR .....	16
<b>1.5: ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ PXR</b> .....	17
i. Αγωνιστές PXR.....	17
ii. Ανταγωνιστές PXR.....	18
<b>1.6: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ PXR</b> .....	19
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Ο ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ PXR ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ</b> .....	23
<b>2.1: Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ</b> .....	23
<b>2.2: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ</b> .....	23
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ</b> .....	27
<b>3.1: ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ</b> .....	27
<b>3.2: Η ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ</b> .....	28
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΟΥ PXR ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ</b> .....	30
<b>4.1: PXR ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ</b> .....	30
<b>4.2: SNPs ΤΟΥ NR1I2 ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ</b> .....	32
<b>4.3: SNPs ΤΟΥ NR1I2 ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ</b> .....	34
<b>4.4: SNPs ΤΟΥ NR1I2 ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ</b> .....	36
<b>4.5: SNPs ΤΟΥ NR1I2 ΣΕ ΑΛΛΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ</b> .....	39
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ</b> .....	46
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ</b> .....	48
<b>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</b> .....	50
<b>ABSTRACT</b> .....	50
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α</b> .....	51
Ευρετήριο εικόνων .....	51
<b>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β</b> .....	52
Κατάλογος συντομεύσεων και αγγλικών όρων .....	52
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</b> .....	56

## **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία με τίτλο «PXR πολυμορφισμοί και καρκίνος» έχει σκοπό την ανασκόπηση και μελέτη της υπάρχουσας διεθνούς βιβλιογραφίας για την επίδραση και τον ρόλο του υποδοχέα PXR στον καρκίνο και στη θεραπεία του καρκίνου. Στην εργασία αυτή παρουσιάζονται γενικότερες πληροφορίες για το γονίδιο *NR1I2* που κωδικοποιεί τον υποδοχέα PXR αλλά και τη πρωτεΐνη PXR και τη λειτουργία της και αναλύεται η σχέση του συγκεκριμένου υποδοχέα με τον καρκίνο και τη διαδικασία της καρκινογένεσης. Έπειτα, γίνεται μια σύντομη αναφορά στην ιατρική ακριβείας και τη φαρμακογονιδιωματική στον καρκίνο και στη συνέχεια μελετάται η επίδραση πολυμορφισμών του γονιδίου *NR1I2* στη θεραπεία του καρκίνου. Τέλος, ακολουθεί η συζήτηση των αποτελεσμάτων και τα τελικά συμπεράσματα της εργασίας.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: PREGNANE X RECEPTOR (PXR)

## 1.1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πρωτεΐνη Pregnane X Receptor (PXR), γνωστή και ως Nuclear Receptor subfamily 1 group I member 2 (NR1I2) είναι ένας ορφανός πυρηνικός υποδοχέας ο οποίος αποτελεί κύριο μεταγραφικό παράγοντα ρυθμίζοντας την έκφραση γονιδίων στόχων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό και την μεταφορά ξενοβιοτικών και ενδοβιοτικών ουσιών μετά από έκθεση σε χημικούς παράγοντες (R. Pondugula, Pavek and Mani, 2016; Shen *et al.*, 2020; Shizu *et al.*, 2021). Ανακαλύφθηκε το 1998 από δύο ερευνητικές ομάδες, η μία κλωνοποίησε τον υποδοχέα από θραύσματα ποντικού και η άλλη ελέγχοντας μια βιβλιοθήκη γονιδίων και αρχικά ονομάστηκε και PAR (the Receptor Activated by Pregnane) λόγω της ενεργοποίησης του από ενδογενή 21-ανθρακο στεροειδή πρεγνάνια, ενώ είναι γνωστός και ως Steroid and Xenobiotic Receptor (SXR) (Blumberg *et al.*, 1998; Kliewer *et al.*, 1998; Xing, Yan and Niu, 2020). Η PXR αποτελεί σημαντικό ρυθμιστή της έκφρασης ενζύμων του κυτοχρώματος-P450 (Cytochrome/CYP), όπως το CYP2B6 και CYP3A4, ένζυμα τα οποία εμπλέκονται ενεργά στον μεταβολισμό φαρμακευτικών ουσιών, τοξινών και καρκινογόνων μορίων αλλά και πρωτεϊνών μεταφορέων όπως το ένζυμο Multidrug Resistance Protein 1 (MDR1) και γενικότερα πολλών ενζύμων που συμμετέχουν στις φάσεις I, II και III του μεταβολισμού (Orans, Teotico and Redinbo, 2005; Creamer *et al.*, 2020).

## 1.2: ΓΟΝΙΔΙΟ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΪΝΗ

Ο PXR υποδοχέας κωδικοποιείται από το γονίδιο *NR1I2*, το οποίο βρίσκεται στην θέση 3q13.33 του χρωμοσώματος 3 στο ανθρώπινο γονιδίωμα, έχει μέγεθος περίπου 38-kb και αποτελείται από δέκα εξώνια με δύο εναλλακτικά εξώνια 1 (1A και 1B) (Mbatchi, Brouillet and Evrard, 2018; Xing, Yan and Niu, 2020). Στο γονίδιο *NR2I2* έχουν βρεθεί πάνω από 38.000 πολυμορφισμοί, 2.394 διαγραφές νουκλεοτιδίων, 1403 προσθήκες, 18 αντικαταστάσεις και πάνω από 780 σωματικές μεταλλάξεις, μερικές από τις οποίες διαμορφώνουν σημαντικά τη δομή και τη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης (Xing, Yan and Niu, 2020).

i. **Δομή πρωτεΐνης PXR**

Η πρωτεΐνη PXR, βάρους περίπου 50.000 Da, αποτελείται από 434 αμινοξέα και έχει την τυπική δομή πυρηνικού υποδοχέα με μικρές διαφορές (Motta *et al.*, 2018; Xing, Yan and Niu, 2020). Όπως και οι υπόλοιποι πυρηνικοί υποδοχείς, ο PXR διαθέτει μία υψηλά διατηρημένη περιοχή σύνδεσης του DNA (DNA-Binding Domain/DBD), με δύο δάχτυλα ψευδαργύρου, στο αμινο-τελικό άκρο της πρωτεΐνης που αναγνωρίζει συνήθως συγκεκριμένες επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες AGG/TTCA, όπως τις περιοχές Direct Repeats (DR)-3, DR-4, που είναι η πιο συχνά προτιμώμενη, DR-9, DR-14, DR-19 και Everted Repeats (ER)-6 και ER-8 της περιοχής του υποκινητή και είναι υπεύθυνη για την αναγνώριση στοιχείων ανταπόκρισης ειδικών για τον υποδοχέα στην περιοχή του υποκινητή του γονιδίου στόχου (Vyhlidal, Rogan and Leeder, 2004; Xing, Yan and Niu, 2020). Η περιοχή DBD μέσω μίας συνδετικής περιοχής, 41-107 αμινοξέων, ενώνεται με την περιοχή σύνδεσης του προσδέτη (Ligand-Binding Domain/LBD) και την εξαρτώμενη από τον προσδέτη λειτουργική περιοχή 2 (Activation Function 2/AF-2) στο καρβοξυ-τελικό άκρο, όπως φαίνεται στην Εικόνα 1, όμως στερείται την περιοχή AF-1 που διαθέτουν οι περισσότεροι υποδοχείς της ίδιας οικογένειας (Carnahan and Redinbo, 2005; Pondugula and Mani, 2013; De Mattia *et al.*, 2016; Motta *et al.*, 2018).



Εικόνα 1: Δομή πρωτεΐνης PXR

Η AF-2 περιοχή του υποδοχέα αλληλεπιδρά με συν-ενεργοποιητικές ή συν-απενεργοποιητικές πρωτεΐνες αλλά και με την περιοχή ετεροδιμερισμού με την πρωτεΐνη Retinoid X Receptor  $\alpha$  (RXR $\alpha$ ) (Chai and Wright, 2020). Μια ιδιότητα επιπλέον που ξεχωρίζει τον υποδοχέα από τους υπόλοιπους της οικογένειας είναι η δυνατότητα του να σχηματίζει ομοδιμερές με τη αλληλεπίδραση ζίπερ τρυπτοφάνης (Tryptophan-Zipper/Trp-Zip) στην LBD περιοχή, ενώ η διαταραχή αυτού του ομοδιμερούς μπορεί να απορρυθμίσει σημαντικά την λειτουργία του PXR καθώς και την ικανότητα του υποδοχέα να ενεργοποιήσει τον συνεργικό μεταγραφικό παράγοντα Steroid Receptor Coactivator 1 (SRC1), καθώς και η δυνατότητα του να σχηματίζει



ετεροδιμερή με άλλους πυρηνικούς υποδοχείς τύπου II, όπως ο υποδοχέας του ρετινοειδούς οξέος και ο υποδοχέας της θυρεοειδικής ορμόνης, σε πολλά σηματοδοτικά μονοπάτια κρίσιμα στην εμβρυική ανάπτυξη, την διαφοροποίηση, την διαδικασία της απόπτωσης και σε μεταβολικές διεργασίες (Osz *et al.*, 2015; Xing, Yan and Niu, 2020). Η αναγνώριση διάφορων στοιχείων DNA από την πρωτεΐνη PXR διεκπεραιώνεται μέσω μίας αλληλουχίας 11 υπολοίπων αμινοξέων, γνωστά ως περιοχή δέσμευσης μιτωτικής χρωματίνης (Mitotic Chromatin Binding-determining Region/MCBR) εντός του πυρηνικού σήματος εντοπισμού (Nuclear Localization Signal/NLS), δημιουργώντας σύμπλοκο με το στοιχείο που αποκρίνεται στο PXR τμήμα (PXR-Responsive Element Module/PXRRE), τον πλησιέστερο υποκινητή και τον πιο απομακρυσμένο ενισχυτή των γονιδίων στόχων με την εμπλοκή των δαχτύλων ψευδαργύρου της DBD περιοχής (Song *et al.*, 2004; Chai and Wright, 2020; Xing, Yan and Niu, 2020). Σε πολλά γονίδια στόχους του PXR μπορεί να υπάρχουν περισσότερες από μία PXRRE περιοχές (Song *et al.*, 2004). Στην περιοχή LBD του υποδοχέα μπορούν να φιλοξενοούνται ταυτόχρονα δύο διαφορετικά μόρια, ενώ μέσα στην LBD υπάρχουν πολλές δευτερεύουσες κοιλότητες στις οποίες μπορούν να προσδεθούν μικρά μόρια διαφορετικών χημικών δομών, σταθεροποιώντας κάθε φορά τη περιοχή του LBD στην οποία προσδέονται και ταυτόχρονα φαίνεται ότι δεν είναι απαραίτητη η αλληλεπίδραση του μορίου με άλλη περιοχή του υποδοχέα για την ενεργοποίηση του (Delfosse *et al.*, 2021).

Ο PXR διαφέρει από τους περισσότερους πυρηνικούς υποδοχείς καθώς διαθέτει την ικανότητα να συνδεθεί με μικρή συγγένεια, με πολλούς προσδέτες εξωγενούς και ενδογενούς προέλευσης, διαφορετικών μεγεθών (200-800 Daltons) και χημικών δομών εξαιτίας της μεγάλης και ευέλικτης συνδετικής κοιλότητας που διαθέτει, όγκου περισσότερο από  $1.000 \text{ \AA}^3$  (Mbatchi, Brouillet and Evrard, 2018; Motta *et al.*, 2018; Chai and Wright, 2020; Delfosse *et al.*, 2021). Επίσης, έχει αποδειχθεί σε μελέτες ότι η κοιλότητα δέσμευσης του προσδέτη (Ligand Binding Pocket/LBP) μπορεί να φιλοξενήσει ταυτόχρονα δύο προσδέτες, προκαλώντας σημαντικές αλλαγές στην δραστηριότητα των προσδεμένων προσδετών (Delfosse *et al.*, 2015). Σύμφωνα με την κρυσταλλική δομή της PXR, που περιεγράφηκε για πρώτη φορά το 2001, η LBD της πρωτεΐνης χαρακτηρίζεται από την λεγόμενη δομή «σάντουιτς α-έλικας», που χαρακτηρίζει ως επί των πλείστων τους πυρηνικούς υποδοχείς, δηλαδή απαρτίζεται από τα εξής τρία στρώματα:  $\alpha 1/\alpha 3$ ,  $\alpha 4/\alpha 5/\alpha 8$  και  $\alpha 7/\alpha 10$ , ενώ η συνήθως μικρή  $\beta$ -πτυχωτή επιφάνεια επεκτείνεται σε πεντακλωνική αντιπαράλληλη  $\beta$ -πτυχωτή

επιφάνεια που απαρτίζεται από τις πτυχωτές επιφάνειες β1, β10, β3, β3 και β4, ενώ η α6-έλικα συχνά μετατρέπεται σε εκτεταμένο, εύκαμπτο βρόγχο (Watkins *et al.*, 2001; Pavek, 2016; Buchman, Chai and Chen, 2018; Motta *et al.*, 2018). Η δομή αυτή επιτρέπει στο τμήμα LBD της πρωτεΐνης να προσαρμόζει το σχήμα της κοιλότητας της, η οποία είναι κυρίως υδρόφοβη, καθώς περιέχει 20 υπόλοιπα υδρόφοβα υπόλοιπα αμινοξέων αλλά περιέχει και τέσσερα υπόλοιπα πολικών ομάδων και τέσσερα φορτισμένα ή δυνητικώς φορτισμένα υπόλοιπα διεσπαρμένα κατά μήκος της επιφάνειας της συνδετικής κοιλότητας της PXR (Carnahan and Redinbo, 2005; Motta *et al.*, 2018; Chai and Wright, 2020). Επιπλέον, μια γέφυρα άλατος μεταξύ των αμινοξέων E321 και R410 ουδετεροποιεί τα φορτία στην κοιλότητα του υποδοχέα ώστε αυτή να παραμένει κυρίως υδρόφοβη (Motta *et al.*, 2018). Τα χαρακτηριστικά αυτά καθορίζουν και το είδος των προσδετών, όπου οι περισσότεροι είναι υδρόφοβα μόρια και περιορισμένος αριθμός πολικών μορίων (Carnahan and Redinbo, 2005).

#### ii. Έκφραση πρωτεΐνης PXR

Ο υποδοχέας PXR εκφράζεται σε διάφορους ιστούς στον ανθρώπινο οργανισμό. Σε μεγαλύτερο ποσοστό εκφράζεται στους ιστούς του λεπτού εντέρου και του ήπατος, ιστοί στους οποίους εκφράζεται κυρίως και το CYP3A, ενώ η έκφραση του στους νεφρούς, την καρδιά και το παχύ έντερο είναι σε μικρότερο ποσοστό (Lamba *et al.*, 2004; Pollock, Rogatcheva and Schook, 2007; Qiao *et al.*, 2013). Ακόμα χαμηλότερα ποσοστά έκφρασης του υποδοχέα PXR εμφανίζουν ο θύμος αδένας, οι ωοθήκες, η μήτρα, η τραχεία, ο σπλήνας, η ουροδόχος κύστη, τα επινεφρίδια, οι λεμφαδένες της κάτω γνάθου και οι μεσεντέριοι λεμφαδένες (Pollock, Rogatcheva and Schook, 2007). Έκφραση του υποδοχέα παρατηρείται επίσης και στον στόμαχο, στον μυελό των οστών και στους όρχεις (Lamba *et al.*, 2004; Pollock, Rogatcheva and Schook, 2007). Σε τρωκτικά ο υποδοχέας εκφράζεται στον εγκέφαλο, στους πνεύμονες, στον πλακούντα, στους μαστούς, σε περιφερικά μονοπύρηνια κύτταρα του αίματος και στον νωτιαίο μυελό (Koutsounas, Patsouris and Theocharis, 2013; Qiao *et al.*, 2013).

Σε ανθρώπινο ιστό έχουν αναφερθεί τουλάχιστον 3 διαφορετικές ισομορφές της πρωτεΐνης PXR, οι PXR.1, το πιο συχνό, PXR.2 και PXR.3 και παρουσιάζουν διαφορές στην έκφραση, την συγγένεια που παρουσιάζουν με διάφορους προσδέτες αλλά και στην μεταγραφική τους δραστηριότητα (Pondugula and Mani, 2013; Zhuo *et al.*, 2014). Τα PXR.1 και PXR.2 εναλλακτικά ματίσματα του ενζύμου ανιχνεύονται αποκλειστικά στο εξόνιο 1. Η ισομορφή PXR.1 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 434 αμινοξέων και εκφράζεται τόσο σε ηπατικούς όσο και σε εξω-ηπατικούς ιστούς, ενώ τα PXR.2 και

PXR.3 προκύπτουν αντίστοιχα από διαγραφή 111 και 123 αμινοξέων που έχουν ως αποτέλεσμα την διαγραφή 37 και 41 αμινοξέων από την LBD της PXR (Zhuo *et al.*, 2014). Οι τρεις ισομορφές της πρωτεΐνης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, διαφέρουν στη μεταγραφική τους δραστηριότητα. Για παράδειγμα, η PXR.2, η οποία εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο ήπαρ, παρουσιάζει σημαντικά μειωμένη μεταγραφική δραστηριότητα μετά από ενεργοποίηση από αγωνιστή επειδή οι αγωνιστές δεν προσδένονται αποτελεσματικά στην LBD περιοχή της PXR.2 (Lin *et al.*, 2009). Τα διαφορετικά εναλλακτικά ματίσματα της πρωτεΐνης έχει φανεί ότι σχετίζονται με τον καρκίνο, καθώς διαφορετικά επίπεδα έκφρασης των PXR.1 και PXR.2 έχουν ανιχνευθεί στον καρκίνο του μαστού, καθώς επίσης και σε MCF κυτταρικές σειρές με χαμηλό μεταστατικό δυναμικό βρέθηκε ότι εκφράζεται μόνο PXR.1 mRNA αλλά όχι PXR.2 αλλά και σε MDA-MB-231 κυτταρικές σειρές με υψηλό μεταστατικό δυναμικό, τα επίπεδα mRNA PXR.1 και PXR.2 είναι αρκετά υψηλά. Τα αποτελέσματα αυτά τονίζουν την πιθανή σημασία των επιπέδων έκφρασης των ισομορφών στην πρόοδο του καρκίνου του μαστού αλλά και στην ευρύτερη κατανόηση και μελέτη καρκινικών ιστών (Pondugula and Mani, 2013).

### **1.3: ΡΥΘΜΙΣΗ PXR**

Σημαντικό μέρος της απόκρισης ενός πυρηνικού υποδοχέα στη πρόσδεση ενός μορίου σε κάποιον ιστό είναι η σχέση του με μία ομάδα ρυθμιστικών μορίων, όπως DNA και πρωτεΐνες με τις οποίες ο πυρηνικός υποδοχέας αλληλεπιδρά μετά τις τροποποιήσεις που έχει υποστεί από την σύνδεση του προσδέτη, όπως για παράδειγμα δομικές αλλαγές και μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις που έχουν ως αποτέλεσμα τη δημιουργία, την αποκάλυψη ή την απόκρυψη δραστικών επιφανειών. Ως μέλος της οικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων, ο PXR αλληλεπιδρά με μία σειρά μορίων και πρωτεϊνών ώστε να ρυθμιστεί η λειτουργία του (Oladimeji and Chen, 2018). Αυτοί οι συν-ρυθμιστικοί παράγοντες σχηματίζουν σύμπλοκα με άλλες πρωτεΐνες και επιτελούν τη λειτουργία τους είτε μέσω της αναδιαμόρφωσης της χρωματίνης είτε παρέχοντας μία γέφυρα ανάμεσα στον πυρηνικό υποδοχέα και στη βασική μεταγραφική μηχανή, επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο στους προσδέτες να ενεργοποιούν ή να απενεργοποιούν την μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων στόχων (Dussault *et al.*, 2002). Η διάκριση μεταξύ συν-ενεργοποιητικών μορίων (π.χ. Steroid Receptor Coactivator-1/SRC-1, Transcriptional mediator/Intermediary Factor 2/TIF2,

Glucocorticoid receptor-interacting protein 1/GRIP1, Peroxisome proliferator-activated receptor-binding protein/PBP) και συν-απενεργοποιητικών μορίων (π.χ. Silencing Mediator for Retinoid or Thyroid hormone Receptor/SMRT, Nuclear Receptor Corepressor 1/NCoR1) βασίζεται κυρίως στην θέση της έλικας H12 που περιέχει την AF-2 περιοχή, και θεωρείται πως λειτουργεί ως διακόπτης για την πρόσδεση και αλληλεπίδραση των συνεργών μορίων με τον PXR υποδοχέα (Dussault *et al.*, 2002; Buchman, Chai and Chen, 2018; Cui *et al.*, 2020). Ο υποδοχέας PXR ανήκει, όπως έχει αναφερθεί στον τύπο II της οικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων, μαζί με τον υποδοχέα της θυρεοειδικής ορμόνης και τον υποδοχέα του ρετινοϊκού οξέος. Όπως και τα υπόλοιπα μέλη αυτού του τύπου θεωρείται ότι εντοπίζεται στον πυρήνα ακόμα και απουσία προσδέτη, συνδεδεμένος με ειδικά στοιχεία απόκρισης στο DNA, αν και υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι ο υποδοχέας όταν είναι ανενεργός βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα, πιθανώς διαχωρισμένος από το σύμπλοκο που σχηματίζει η πρωτεΐνη Constitutive Androstane Receptor (CAR) με την πρωτεΐνη του θερμικού σοκ 90 (heat shock protein 90) και με την πρόσδεση κάποιου μορίου που το ενεργοποιεί μετακινείται στον πυρήνα (Kawana *et al.*, 2003; Koyano *et al.*, 2004; Squires, Sueyoshi and Negishi, 2004; van de Winkel *et al.*, 2011; Sever and Glass, 2013).

Όταν απουσιάζει μόριο προσδέτης ο υποδοχέας PXR είναι συνδεδεμένος με μεταγραφικούς παράγοντες ειδικούς για την καταστολή της πρωτεΐνης, όπως είναι οι NCoR1 και NCoR2, οι οποίες ρυθμίζουν αρνητικά τη βασική δραστηριότητα του PXR μέσω της ρύθμισης της κατάστασης ακετυλίωσης/αποακετυλίωσης με τις ιστόνες αποακετυλασών (Histone Deacetylases/HDACs) (Pondugula and Mani, 2013; Cecchin, De Mattia and Toffoli, 2016). Παρουσία προσδέτη ο PXR σχηματίζει διμερές με την πρωτεΐνη RXR, αλληλεπιδρώντας με πολικές και μη πολικές δυνάμεις, και στη συνέχεια προσδέεται με στοιχεία απόκρισης στον PXR (PXR Response Elements/PXRREs) τα οποία εντοπίζονται στην 5'-τελική περιοχή του DNA των γονιδίων στόχων, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα την μεταγραφική ενεργοποίησή τους, αφού αυτές οι τροποποιήσεις συνεισφέρουν στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης σε δομή τέτοια ώστε να είναι εύκολα προσβάσιμο από την RNA πολυμεράση II το 'TATA box' κοντά στην περιοχή έναρξης της μεταγραφής των γονιδίων στόχων (Carnahan and Redinbo, 2005; Zhang, Xie and Krasowski, 2008; Mbatchi, Brouillet and Evrard, 2018). Οι προσδέτες αλληλοεπιδρούν κυρίως με τα εξής έξι κατάλοιπα αμινοξέων στην LBD: M243, S247, Q285, W299, H407 και F420

(Buchman, Chai and Chen, 2018). Η πρόσδεση ενός μορίου στην LBD του υποδοχέα επηρεάζει σημαντικά ολόκληρη τη δομή του LBD, κυρίως την AF-2 περιοχή, η οποία υφίσταται σημαντικές διαμορφωτικές αλλαγές, και επιτρέπουν την ενεργοποίηση συνεργών μορίων, όπως πρωτεΐνες της οικογένειας p160, όπως ο μεταγραφικός παράγοντας SRC-1, SRC-2 και ο συν-ενεργοποιητής 1α του PPAR $\gamma$  (PPAR $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ ) (Carnahan and Redinbo, 2005; Chai, Zeng and Xie, 2013; Buchman, Chai and Chen, 2018). Το τελικό άκρο της LBD του υποδοχέα PXR αποτελείται από μία μικρή  $\alpha$ -έλικα, γνωστή ως  $\alpha$ AF, αφού δημιουργεί ένα σημαντικό μέρος του μοτίβου του AF-2 τύπου της πρωτεΐνης. Τμήμα αυτής της περιοχής  $\alpha$ AF μαζί με κατάλοιπα των ελίκων  $\alpha$ 3 και  $\alpha$ 4 δημιουργούν μία εγκοπή στην οποία συνδέεται η λειτουργική περιοχή του μεταγραφικού παράγοντα SCR-1 ή του SCR-3, έχοντας ως αποτέλεσμα αναδιαμόρφωση της χρωματίνης με επακόλουθο την μεταγραφική ενεργοποίηση, καθώς αυτοί οι μεταγραφικοί παράγοντες διαθέτουν ενδογενή δραστικότητα ακετυλοτρανσφερασών ιστονών (Carnahan and Redinbo, 2005; Pondugula and Mani, 2013). Οι συν-ενεργοποιητικές πρωτεΐνες, όπως ο SCR-1 διαθέτουν ένα μοτίβο με το αμινοξύ λευκίνη (L) (LxxLL, όπου x οποιοδήποτε κατάλοιπο αμινοξέος), όπου οι λευκίνες του μοτίβου αυτού χωρούν μέσα στις υδρόφοβες κοιλότητες της AF-2 περιοχής του υποδοχέα PXR, ενώ οι συν-απενεργοποιητικές πρωτεΐνες, όπως ο NCoR-1 διαθέτουν μοτίβα Ile/L-XX-Ile/Val-Ile μέσω των οποίων προσδένονται στην AF-2 περιοχή (Carnahan and Redinbo, 2005; Pavek, 2016). Η περιοχή DBD του υποδοχέα PXR εξασφαλίζει την ειδικότητα σύνδεσης του DNA με τα δύο μοτίβα δαχτύλων ψευδαργύρου που διαθέτει η συγκεκριμένη περιοχή, τα οποία μαζί με ένα P-Box μοτίβο και ένα D-Box μοτίβο επιτρέπουν στον υποδοχέα να συνδέεται μέσω των στοιχείων απόκρισης στα ξενοβιοτικά (Xenobiotic Response Elements/XREs) (Chai, Zeng and Xie, 2013). Αξίζει να σημειωθεί ότι ο υποδοχέας ρυθμίζει από μόνος του αρνητικά την μεταγραφή του μέσω του υποκινητή και της 3'αμετάφραστης περιοχής (3'Untranslated Region/3'UTR), ανεξάρτητα από το εάν ο υποδοχέας έχει ενεργοποιηθεί από αγωνιστή ή όχι (Smutny *et al.*, 2020).

## 1.4: ΜΕΤΑ-ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΕΣ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΤΟΥ PXR

Οι αλληλεπιδράσεις του υποδοχέα PXR με τα συνεργατικά ρυθμιστικά μόρια καθορίζονται σε μεγάλο βαθμό από διάφορες μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις του υποδοχέα, όπως είναι η φωσφορυλίωση, η ουβικιτίνωση, η διαδικασία που επιτελείται από την πρωτεΐνη Small Ubiquitin-like Modifier (SUMO) (SUMO-υλίωση) και η ακετυλίωση της πρωτεΐνης (Pavek, 2016).

### i. Φωσφορυλίωση PXR

Η φωσφορυλίωση αποτελεί μια πολύ σημαντική διεργασία για την λειτουργία των πυρηνικών υποδοχέων και επομένως και για την PXR πρωτεΐνη, καθώς τοπικο-ειδικές φωσφορυλιώσεις της πρωτεΐνης φαίνεται να αποτελούν κρίσιμο μηχανισμό ρύθμισης της έκφρασης του CYP μέσω της PXR (Staudinger *et al.*, 2011; Smutny, Mani and Pavek, 2013). Η ανθρώπινη PXR έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι είναι υπόστρωμα φωσφορυλίωσης από αρκετές κινάσες, μερικές από τις οποίες είναι η πρωτεϊνική κινάση A (Protein kinase A/PKA), η PKC, η κυκλινο-εξαρτώμενη κινάση 2 (Cyclin-dependent kinase 2/Cdk2), η Cdk5, η Cdk1, η 70kDa ribosomal S6 kinase (p70 S6K), καθώς και η κινάση συνθάσης γλυκογόνου 3 (Glycogen Synthase Kinase 3/GSK3) και η κινάση κασεΐνη 2 (Casein Kinase II/CK2) (Smutny, Mani and Pavek, 2013). Η τοπικο-περιοχική φωσφορυλίωση της PXR από κινάσες εμπλέκεται σε αρκετές διεργασίες της πρωτεΐνης, όπως για παράδειγμα την σύνδεση με το DNA, την υποκυττάρια εντόπιση, τον διμερισμό της πρωτεΐνης αλλά και με την αλληλεπίδραση της με τα μόρια συν-ρυθμιστές της (Smutny, Mani and Pavek, 2013; Cui *et al.*, 2020). Η φωσφορυλίωση στην περιοχή διασύνδεσης του υποδοχέα φαίνεται ότι συμβάλλει στον ετεροδιμερισμό του υποδοχέα με το ένζυμο RXRa αλλά και στην δυνατότητα ενεργοποίησης της (Cui *et al.*, 2020). Παρόλο που στους πυρηνικούς υποδοχείς η διεργασία της φωσφορυλίωσης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα είτε την ενεργοποίηση είτε την απενεργοποίηση της δραστηριότητας του υποδοχέα, η άμεση φωσφορυλίωση της ανθρώπινης PXR καταλήγει κυρίως σε κατασταλτική επίδραση στην μεταγραφική δραστηριότητα της πρωτεΐνης, μέσω ενεργοποίησης κατασταλτικών πρωτεϊνικών συμπλόκων (Smutny, Mani and Pavek, 2013; Tian, 2013).

### ii. Ουβικιτίνωση PXR

Η διαδικασία της ουβικιτίνωσης και αποδιάταξης των πυρηνικών υποδοχέων είναι γνωστό ότι κατέχει σημαντική θέση στην ρύθμιση της λειτουργίας τους, όμως λίγα είναι γνωστά για την επίδραση της στην λειτουργία του υποδοχέα PXR και στην

PXR-διαμεσολαβούμενη έκφραση του CYP (Staudinger *et al.*, 2011; Smutny, Mani and Pavek, 2013). Η αποδιάταξη της PXR μέσω πρωτεασώματος επιτυγχάνεται με την σύζευξη επιλεγμένων πρωτεϊνών με μία αλυσίδα πολυουβικιτίνης, διαδικασία που ρυθμίζεται από μια διαδοχική οδό που αποτελείται από τρία ένζυμα (E1, E2, E3) με τελικό αποτέλεσμα την σύνδεση της ουβικιτίνης σε ένα επιλεκτικό υπόστρωμα μέσω ομοιοπολικών δεσμών (Smutny, Mani and Pavek, 2013). Φαίνεται ότι η παραπάνω διαδικασία επηρεάζεται από το είδος των αγωνιστών της PXR, καθώς έχει δειχθεί πως η PXR αποδιατάσσεται διαφορετικά παρουσία προγεστερόνης σε σχέση με χημικές ουσίες που διαταράσσουν τον ενδοκρινή μεταβολισμό, αφού παρουσία προγεστερόνης η PXR αλληλεπιδρά με το κατασταλτικό ένζυμο για την gal-1 (Suppressor for Gal-1/SUG1) το οποίο είναι βασικό μέρος του συμπλέγματος πρωτεασώματος 26S (Staudinger *et al.*, 2011; Smutny, Mani and Pavek, 2013). Η παρουσία του μορίου MG132, αναστολέα του 26S πρωτεασώματος, σχετίζεται με αυξημένη εντόπιση ουβικιτινωμένης PXR πρωτεΐνης, όπως επίσης και η εξαναγκασμένη ενεργοποίηση του μονοπατιού PKA (Staudinger *et al.*, 2011; Smutny, Mani and Pavek, 2013).

### iii. SUMO-υλίωση PXR

Ανάμεσα στις μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις που υφίσταται η PXR πρωτεΐνη είναι η SUMO-υλίωση. Η διαδικασία πραγματοποιείται από κυρίως τρία ένζυμα: SUMO-1, SUMO-2, SUMO-3, αν και υπάρχουν ενδείξεις ότι η SUMO-1 δεν εμπλέκεται στην SUMO-υλίωση της PXR, και θεωρείται ότι σχηματίζει την μοριακή βάση για την καταστολή ενεργών γονιδίων μέσω της PXR σε παθολογικές καταστάσεις (Smutny, Mani and Pavek, 2013; Cui *et al.*, 2016). Παρόλο που οι αλληλουχίες των αμινοξέων της πρωτεΐνης SUMO (Small Ubiquitin-like Modifier) και της ουβικιτίνης διαφέρουν, οι δομές των δύο πρωτεϊνών είναι αρκετά όμοιες καθώς επίσης και η διαδικασία της SUMO-υλίωσης μοιάζει αρκετά με την διαδικασία της ουβικιτινώσεως αφού και οι δύο διαδικασίες χρησιμοποιούν οδούς αναστρέψιμης σύζευξης και αποσύζευξης, όμως αξιοποιούν τα εμπλεκόμενα ένζυμα με διαφορετική σειρά (Roukka *et al.*, 2000; Smutny, Mani and Pavek, 2013). Ενδείξεις υποδεικνύουν την συνεργατική δράση της διαδικασίας της SUMO-υλίωσης με την ουβικιτινώση, κύκλωμα το οποίο τροποποιεί συντονισμένα τον υποδοχέα PXR, ώστε να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της σταθερότητας της πρωτεΐνης, στην ικανότητα ενεργοποίησης της και στην μεταγραφική καταστολή (Cui *et al.*, 2015). Η SUMO-υλίωση παίζει αρκετά σημαντικό ρόλο στην καταστολή του καταρράκτη της φλεγμονής σε κυτταρικές σειρές ήπατος μέσω ενός ενδιαφέροντος μηχανισμού, κατά τον οποίο η ενεργοποίηση της

φλεγμονώδους απόκρισης στα ηπατοκύτταρα τροποποιεί σημαντικά την SUMO-υλίωση του συνδεδεμένου με προσδέτη PXR και έπειτα το τροποποιημένο PXR, το οποίο περιέχει αλυσίδες SUMO-3, και η ανατροφοδότηση καταστέλλει τις ανοσολογικές αποκρίσεις στα ηπατοκύτταρα στοχεύοντας τον ενεργοποιημένο PXR στις ρυθμιστικές περιοχές που δεσμεύονται από φλεγμονώδεις μεσολαβητές, όπως είναι ο παράγοντας Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) (Tian, 2013).

#### iv. Ακετυλίωση PXR

Στις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις ανήκει και η ακετυλίωση, η οποία είναι συνήθης μηχανισμός τροποποίησης πρωτεϊνών, όπως οι πυρηνικοί υποδοχείς (Smutny, Mani and Pavek, 2013). Η ακετυλίωση της PXR πρωτεΐνης δεν είναι επαρκώς μελετημένη διαδικασία αν και υπάρχουν επιστημονικά δεδομένα που υποδεικνύουν την ακετυλίωση του υποδοχέα *in vivo*, ενώ η επαγόμενη από ριφαμικίνη ενεργοποίηση του PXR, και γενικότερα η ενεργοποίηση του υποδοχέα από κάποιον αγωνιστή έχει ως αποτέλεσμα την από-ακετυλίωση του και σε αυτή τη διαδικασία φαίνεται ότι συμμετέχει μερικώς και η από-ακετυλάση των ιστονών Sirtuin 1 (SIRT1) όπως και άλλες από-ακετυλάσες. Μελέτες υπέδειξαν την ακετυλοτρανσφεράση p300 ως ένζυμο που ακετυλιώνει τον PXR στα κατάλοιπα λυσίνης K109 στην περιοχή διασύνδεσης του υποδοχέα, όμως ακόμη δεν είναι πλήρως γνωστό ποια κατάλοιπα λυσίνης του υποδοχέα ακετυλιώνονται και ποια ένζυμα είναι ακριβώς υπεύθυνα για αυτή την διαδικασία (Biswas *et al.*, 2011; Smutny, Mani and Pavek, 2013; Pasquel *et al.*, 2016). Η επεξεργασία της ακετυλίωσης του πυρηνικού υποδοχέα μπορεί να επηρεάσει και να εμποδίσει την σύνδεση του με το DNA (Pasquel *et al.*, 2016). Δεδομένα υποστηρίζουν την σύνδεση των διαδικασιών της ακετυλίωσης και της SUMO-υλίωσης, καθώς η προώθηση της ακετυλίωσης του υποδοχέα PXR ενισχύει την τροποποίηση του από την πρωτεΐνη SUMO, ενώ η από-ακετυλίωση του από τα ένζυμα Histone Deacetylase 3 (HDAC3)/Silencing Mediator for Retinoid or Thyroid-hormone receptors (SMRT) τείνει να αναστέλλει την SUMO-υλίωση σε κυτταρικές σειρές (Cui *et al.*, 2016).

#### v. Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις PXR

Ο υποδοχέας PXR τροποποιείται επίσης και σε μετα-μεταφραστικό επίπεδο, κυρίως από μόρια microRNAs (miRNA), τα οποία είναι μικρά, μη κωδικοποιούμενα μόρια RNA μήκους περίπου 22 νουκλεοτιδίων (Smutny, Mani and Pavek, 2013).



Η ρύθμιση της έκφρασης του PXR μέσω των miRNAs πραγματοποιείται στοχεύοντας συνήθως τις 3'UTR του mRNA, ρυθμίζοντας την μεταφραστική αποτελεσματικότητα του και την σταθερότητα του (Tian, 2013). Στα miRNAs που τροποποιούν την έκφραση του υποδοχέα ανήκουν το miR-148a, το οποίο φαίνεται πως ρυθμίζει αρνητικά την έκφραση όπως και το miR-30c-1-3p, τουλάχιστον μερικώς μειώνοντας την σταθερότητα του mRNA της πρωτεΐνης (Vachirayonstien and Yan, 2016; Reuter *et al.*, 2019). Στα τροποποιητικά miRNAs ανήκει και το miR18a-5p, δρώντας στα microRNA RRecognition Elements (MRE) της 3'UTR περιοχή του PXR, καθώς επίσης και το miR-34a και το miR-140-3p, το οποίο καταστέλλει σημαντικά την έκφραση του υποδοχέα αλλά όχι και την έκφραση του υποδοχέα που χαρακτηρίζονταν από μετάλλαξη στην περιοχή σύνδεσης του miR-140-3p (Lamba *et al.*, 2014; Sharma *et al.*, 2017; Li *et al.*, 2018). Το miR-34a, όπως και το miR-449a καταστέλλουν την έκφραση της πρωτεΐνης PXR μέσω της ρύθμισης της έκφρασης του HHeptic NNuclear FFactor 4a (HNF4A) (Ramamoorthy *et al.*, 2012). Η έκφραση και η λειτουργία του υποδοχέα PXR ρυθμίζεται επίσης από τα miR-500a-3p, miR-532-3p και miR-374a-3p, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα απορρύθμιση της λειτουργίας του ενζύμου CYP3A4 (Revathidevi *et al.*, 2016).

## **1.5: ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΚΑΙ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ PXR**

Ο υποδοχέας μπορεί να ενεργοποιηθεί από μία αρκετά μεγάλη ποικιλία μορίων, όμως παρουσιάζει αξιόλογες φαρμακολογικές διαφορές ανάμεσα στα θηλαστικά, γεγονός που μπορεί να εξηγήσει τις ειδικές του είδους διαφορές στην επαγωγή από ξενοβιοτικά από το CYP3A4, διαφορές που οφείλονται στις διαφορετικές αλληλουχίες αμινοξέων. Αντίθετα με πολλούς από τους υπόλοιπους πυρηνικούς υποδοχείς ο PXR είναι σημαντικά διαφοροποιημένος ανάμεσα στα θηλαστικά είδη, το οποίο επιβεβαιώνεται με τις περιοχές πρόσδεσης του προσδέτη οι οποίες παρουσιάζουν περίπου 70-80% ομοιότητα σε σχέση με άλλους πυρηνικούς υποδοχείς όπου η ομοιότητα φτάνει μέχρι και το 90% (Zhou, Verma and Blumberg, 2009). Η πρόσδεση ενός μορίου στην κοιλότητα του υποδοχέα επηρεάζει την συνολική δομή της LBD (Buchman, Chai and Chen, 2018).

### **i. Αγωνιστές PXR**

Η πρωτεΐνη PXR έχει την ικανότητα να προσδέεται με ένα αρκετά μεγάλο αριθμό μορίων εξαιτίας της μεγάλης, ευέλικτης κοιλότητας της, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.

Οι αγωνιστές του PXR λειτουργούν επίσης σταθεροποιώντας την περιοχή AF-2 του υποδοχέα (Buchman, Chai and Chen, 2018). Καθώς η κύρια λειτουργία του υποδοχέα είναι η αναγνώριση ξеноβιοτικών ουσιών, προσδένεται με πολλά και δομικά διαφορετικά μόρια, στα οποία περιλαμβάνονται φαρμακευτικές ουσίες, περιβαλλοντικοί ρυπαντές, συμπληρώματα διατροφής, φάρμακα φυτικής προέλευσης αλλά και ενδοβιοτικές ουσίες. Στους αγωνιστές του υποδοχέα περιλαμβάνονται χολικά οξέα και οι πρόδρομες ενώσεις τους, το λιθοχολικό οξύ, η χοληστερόλη και οι μεταβολίτες της, οιστρογόνα, προγεστερόνη, η 17-υδροξυ-πρεγνενολόνη και η 5-α-πρεγναν-3,20-διόνη. Συγκαταλέγονται επίσης αντιμικροβιακές, αντιακές φαρμακευτικές ουσίες, αντικαρκινικοί παράγοντες και άλλες φαρμακευτικές ουσίες, όπως η ριφαμπικίνη, η ριτοναβίρη, η κλοτριμαζόλη, η κυκλοσπορίνη, η ταμοξιφαίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και οι ταξάνες, όπως η πακλιταξέλη και η δοσεταξέλη, η τρογλιταζόνη, οι στατίνες, η νιφεδιπίνη, στεροειδείς ουσίες, ενδοκρινείς παράγοντες όπως η οξική κυκπροτερόνη, το αντιφλεγμονώδες δεξαμεθαζόνη, καροτενοειδή, οι βιταμίνες K2 και E, ρυθμιστές των καναλιών ασβεστίου, όπως η σπειρονολακτόνη, τα αναισθητικά φαινοβαρβιτάλη και γλουτεθιμίδιο, το μόριο SR12813 και ανταγωνιστές του υποδοχέα Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR). Ο υποδοχέας ενεργοποιείται και από ουσίες όπως η βισφενόλη A, οργανοχλωριωμένα παρασιτοκτόνα, βρωμοβενζένιο και επιβραδυντικά φλόγας, καθώς επίσης και από φαρμακευτικά φυτά και δρόγες, όπως για παράδειγμα το υπερικό (*St John's Wort/Hypericum perforatum*), η gugglipid (*Commiphora mukul*), η kava kava (*Piper methysticum*), η αρτεμισία (*Artemisia annua*), η σχιζάνδρα (*Schisandra chinensis*) και η γλυκόριζα (*Glycyrrhiza glabra*) (Zhang, Xie and Krasowski, 2008; Mani, Dou and Redinbo, 2013; Zhuo *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2016).

## ii. Ανταγωνιστές PXR

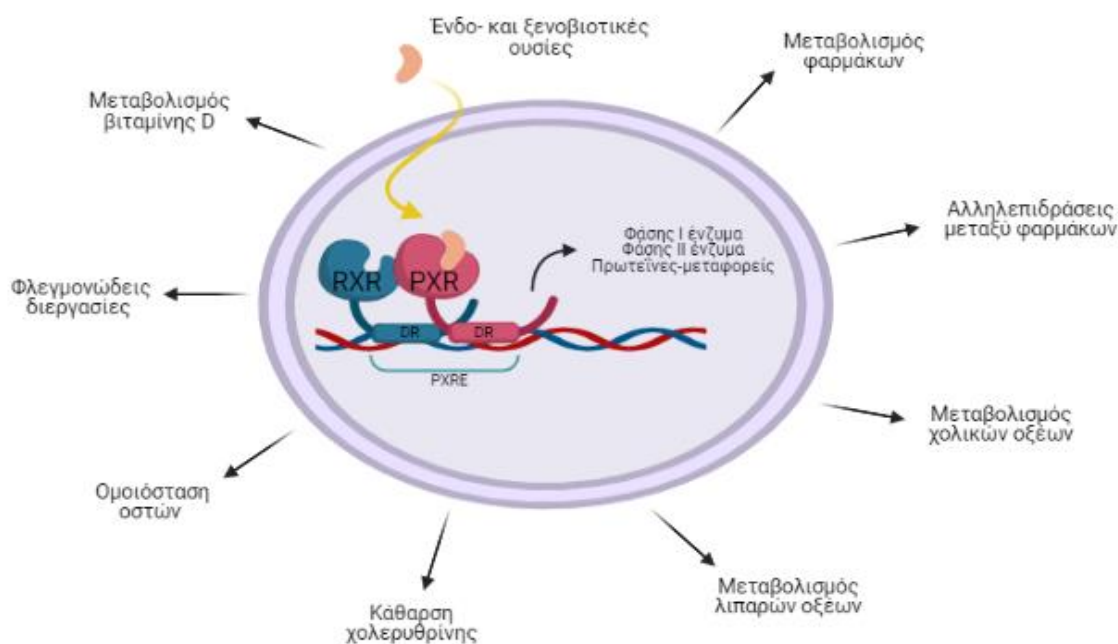
Όπως αναφέρθηκε παραπάνω ο μηχανισμός δράσης του υποδοχέα PXR υποδεικνύει την ενεργή συμμετοχή του σε κλινικώς σημαντικές αλληλεπιδράσεις φαρμακευτικών μορίων που καταλήγουν στην εμφάνιση σημαντικού αριθμού ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας. Σε αυτό το πλαίσιο η αναγνώριση και ανάπτυξη ανταγωνιστών του υποδοχέα PXR θα συμβάλει σημαντικά στην μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που εξαρτώνται από την ενεργοποίηση του υποδοχέα (Mani, Dou and Redinbo, 2013). Σύμφωνα με την βιβλιογραφία τα περισσότερα μόρια που δρουν ανταγωνιστικά στον υποδοχέα αλληλοεπιδρούν με την εξωτερική επιφάνεια της AF-2 λειτουργικής περιοχής του υποδοχέα, διαταράσσοντας την πρόσδεση των συν-

ενεργοποιητικών μορίων (Zhang, Xie and Krasowski, 2008). Το πρώτο μόριο που αναφέρθηκε να επιτελεί αυτή τη λειτουργία είναι το ET-743, ενώ τα τελευταία χρόνια έχει αναγνωρισθεί ένας μεγάλος αριθμός μορίων που δρουν ανταγωνιστικά στον υποδοχέα και τον απενεργοποιούν, στα οποία συγκαταλέγονται και δραστικές ουσίες από φαρμακευτικά φυτά, όπως για παράδειγμα η σουλφοραφάνη, η κουμεστρόλη, η σησαμίνη, η φουκοξανθίνη, το γαϊδουράγκαθο (*Silybum marianum*) και ειδικότερα οι δραστικές σιλιμπίνη και ισοσιλιμπίνη, η βαλεριάνα (*Valeriana officinalis*) και άλλα εναλλακτικά ιάματα για τον καρκίνο (Mani, Dou and Redinbo, 2013; Xing, Yan and Niu, 2020). Ανταγωνιστικά δρουν και φαρμακευτικά δραστικά μόρια όπως η μετφορμίνη, η κετοκοναζόλη, ενιλκοναζόλη και φλουκοναζόλη, το μόριο A797611 και το μόριο SPA70 που φαίνεται να είναι ένας πιθανός ειδικός ανταγωνιστής του υποδοχέα PXR, αλλά και πολυχλωριωμένα διφαινόλια, η καμπθοεκίνη και η οχρατοξίνη Α (Ochratoxin A/OTA) (Mani, Dou and Redinbo, 2013; Shen *et al.*, 2020; Xing, Yan and Niu, 2020). Λόγω της διαφορετικής χημικής τους προέλευσης αυτά τα μόρια συνδέονται σε άλλους υποδοχείς σε συγκεντρώσεις πολύ κάτω από το εύρος που επηρεάζει τον υποδοχέα PXR, όπως συμβαίνει για παράδειγμα με την κετοκοναζόλη, όπου οι συγκεντρώσεις που χρησιμοποιούνται θεραπευτικά δεν επαρκούν ώστε να ενεργοποιήσουν τον PXR *in vivo* (Mani, Dou and Redinbo, 2013).

## **1.6: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ PXR**

Με την πρόσδεση του αγωνιστή η πρωτεΐνη PXR υφίσταται διαμορφωτικές αλλαγές που ευνοούν την αποσύνδεση του από το σύμπλοκο των συν-κατασταλτικών μορίων, η οποία ακολουθείται από την ενεργοποίηση συν-ενεργοποιητικών συμπλόκων που περιέχουν ακετυλοτρανσφεράσες ιστονών με σκοπό την έναρξη της πλήρους μεταγραφικής ενεργοποίησης των γονιδίων στόχων (Cui *et al.*, 2020). Ο ετεροδιμερισμός του PXR με τον RXRα είναι το πρώτο γεγονός μετά την ενεργοποίηση του υποδοχέα από προσδέτη και ίσως η φωσφορυλίωση του υποδοχέα σε συγκεκριμένα σημεία του να βλάπτει τον ετεροδιμερισμό του με τον RXRα (Cui *et al.*, 2020). Ο υποδοχέας PXR συμμετέχει ενεργά στο σύστημα αποτοξίνωσης που σκοπό έχει την απομάκρυνση τόσο ενδοβιοτικών ουσιών, για παράδειγμα στεροειδείς ορμόνες, χολικά οξέα και η γλυκόζη όσο και ξενοβιοτικών ουσιών, όπως είναι διάφοροι θεραπευτικοί παράγοντες. Επομένως με την ενεργοποίηση του υποδοχέα αυτός πυροδοτεί με τη σειρά του την μεταγραφική ενεργοποίηση και έκφραση ένζυμων και πρωτεϊνών-

μεταφορέων με τελικό αποτέλεσμα τον μεταβολισμό και τελικώς την κάθαρση ενδοβιοτικών και ξενοβιοτικών ουσιών (Chai and Wright, 2020). Εκτός από την αντιοξειδωτική του λειτουργία ο PXR διαθέτει και άλλες κυτταρικές και φυσιολογικές λειτουργίες, όπως είναι ο μεταβολισμός χολικών οξέων, λιπαρών οξέων, γλυκόζης, η κάθαρση της χολερυθρίνης και της θυροξίνης, η ενεργειακή ομοίσταση, η διαφοροποίηση των οστεοβλαστών και η απόπτωση των οστεοκλαστών, η φλεγμονώδης απόκριση και ο μεταβολισμός της βιταμίνης D. αλλά και ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η διαδικασία της απόπτωσης και η μετανάστευση κυττάρων (Kotta-Loizou, Patsouris and Theocharis, 2013; Pavek, 2016; R. Pondugula, Pavek and Mani, 2016; Smutny *et al.*, 2020). Οι κυριότερες φυσιολογικές διεργασίες στις οποίες μετέχει η πρωτεΐνη PXR παρουσιάζονται συνοπτικά στην Εικόνα 2.



Εικόνα 2: Βασικές φυσιολογικές διεργασίες στις οποίες συμμετέχει η πρωτεΐνη PXR

Ανάμεσα στα γονίδια που ενεργοποιούν είναι και αυτά που κωδικοποιούν ένζυμα που συμμετέχουν στις φάσεις I και II του μεταβολισμού των φαρμάκων, καθώς και της φάσης III μεταφορείς κασέτας που δεσμεύουν τριφωσφορική αδενοσίνη (Adenosine Triphosphate/ATP) (Buchman, Chai and Chen, 2018). Στα ένζυμα αυτά συγκαταλέγονται οξειδωτικά ένζυμα, για παράδειγμα η οικογένεια των CYPs στην οποία ανήκει το CYP2B6 και το CYP3A4 που μεταβολίζει περίπου το 50% των συνταγογραφούμενων φαρμάκων (Buchman, Chai and Chen, 2018; Cui *et al.*, 2020).

Ο υποδοχέας ενεργοποιεί επίσης συζευκτικά ένζυμα, όπως ουριδίνη 5'-διφωσφο-γλυκορονοσυλτρανσφεράσες (Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases/ UGTs), γλουταθειόνη S-τρανσφεράσες (Glutathione S-transferases/ GSTs), σουλφοτρανσφεράσες (SSulfotransferases/SULTs) αλλά και πρωτεΐνες μεταφορείς, όπως πρωτεΐνες αντοχής σε πολλαπλά φάρμακα (MMultidrug RResistance PProteins/MDRs) και η ATP-Binding Cassette Sub-Family B Member 1 (ABCB1) αλλά και πρωτεΐνες που σχετίζονται με την αντοχή σε πολλά φάρμακα (MMultidrug RResistance-associated PProteins/MRPs)(Buchman, Chai and Chen, 2018; Smutny *et al.*, 2020). Αν και η διαδικασία της αποτοξίνωσης που διαμεσολαβείται από την PXR λειτουργεί ως ένας ωφέλιμος προστατευτικός μηχανισμός έναντι τοξικών συστατικών, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά το θεραπευτικό αποτέλεσμα μειώνοντας την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων αλλά και πιθανώς ενισχύοντας τη φαρμακευτική τοξικότητα και αντίσταση στη θεραπεία. Επομένως, είναι απαραίτητη η διατήρηση μίας ισορροπίας μεταξύ της ενεργοποίησης και καταστολής του PXR για την διατήρηση φυσιολογικών επιπέδων των ενδογενών ουσιών αλλά και την επίτευξη το καλύτερο δυνατό θεραπευτικό αποτέλεσμα με την ελάχιστη τοξικότητα (Chai and Wright, 2020). Στην αντιοξειδωτική δράση του υποδοχέα σημαντική θέση έχει και ο υποδοχέας CARCAR με τον οποίο δρουν συνεργατικά, ενώ παράλληλα είναι πιθανή η συνεργασία τους προς την πυροδότηση μιας πολλαπλασιαστικής απόκρισης μέσω κοινών μηχανισμών κυρίως στο ήπαρ (Yoshinari, 2019; Shizu *et al.*, 2021).

Η πρωτεΐνη PXR παίζει πολύ σημαντικό ρόλο και στην ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Παρόλο που η ενεργοποίηση του υποδοχέα από μόνη της δεν ενεργοποιεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ενισχύει την πρόοδο του κυτταρικού κύκλου που διαμεσολαβείται από άλλους πυρηνικούς υποδοχείς, όπως ο CAR ή ο PPARα ή από αυξητικούς παράγοντες (Shizu *et al.*, 2021).

Σημαντικές πληροφορίες για τον ρόλο της πρωτεΐνης PXR στον μεταβολισμό της γλυκόζης έχουν έρθει στο φως τα τελευταία χρόνια. Η πρωτεΐνη συνδέεται με μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, καθώς καταστέλλει την γλυκονεογονική γονιδιακή έκφραση της 6-φωσφατάση γλυκόζης (GGlucose-6- PPhosphatase/G6Pase), με μηχανισμό που εμπλέκει την μονοφωσφορική κυκλική αδενοσίνη (CCyclic AAdenosine MMonophosphate/cAMP), ενώ καταστέλλει και τη φωσφονολυπυρουβική καρβοξικινάση (PPhosphoenolpyruvate CCarboxykinase/PEPCK) μέσω αλληλεπίδρασης της PXR και PPARγ, καθώς και καταστέλλοντας την μεταγραφή που πραγματοποιείται μέσω της Forkhead Box Protein

O1, κύριο μεταγραφικό παράγοντα της ρύθμισης γλυκονεογένεσης υπό συνθήκες νηστείας (Chai and Wright, 2020). Τα παραπάνω ευρήματα τονίζουν την πιθανή ευεργετική δράση στην μείωση των ηπατικών επιπέδων γλυκόζης και στην διαχείριση της απόκρισης στη γλυκόζη στον διαβήτη τύπου 2, ρυθμίζοντας αρνητικά τις πρωτεΐνες PEPCK και G6Pase (Chai and Wright, 2020).

Η πρωτεΐνη PXR φαίνεται να επιδρά και στον μεταβολισμό των λιπιδίων, καθώς έχει σημαντική επίδραση στην ομοιοστάση των λιπιδίων, με την ενεργοποίηση του από αγωνιστές να προκαλεί ηπατική στεάτωση, κατάσταση που χαρακτηρίζεται από καταστολή της β-οξείδωσης και επαγωγή της λιπογένεσης. Η ενεργοποίηση του PXR επίσης, ρυθμίζει αρνητικά την έκφραση της 3-κετοακετυλ-CoA θειολάση, ένζυμο καταλύτης για την β-οξείδωση των λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας, ενώ παράλληλα ευνοεί την λιπογένεση και συμμετέχει στη σύνθεση τριγλυκεριδίων (Koutsounas, Patsouris and Theocharis, 2013; Chai and Wright, 2020). Ο υποδοχέας λειτουργεί και ως μεσολαβητής στην ενεργοποίηση ενός λιπογονικού μονοπατιού ανεξάρτητου των πρωτεϊνών που δεσμεύουν τα συστατικά των στερολών (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins/SREBPs), ενεργοποιώντας τον μεταφορέα πρόσληψης των ελεύθερων λιπαρών οξέων CD36, τον PPAR $\gamma$  και αρκετά βοηθητικά λιπογόνα ένζυμα, όπως για παράδειγμα η Stearoyl CoA Desaturase-1 (SCD-1) και η ελονγκάση των ελεύθερων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας (long-chain Free fatty Acid Elongase/FAE) (Koutsounas, Patsouris and Theocharis, 2013).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Ο ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ PXR ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ**

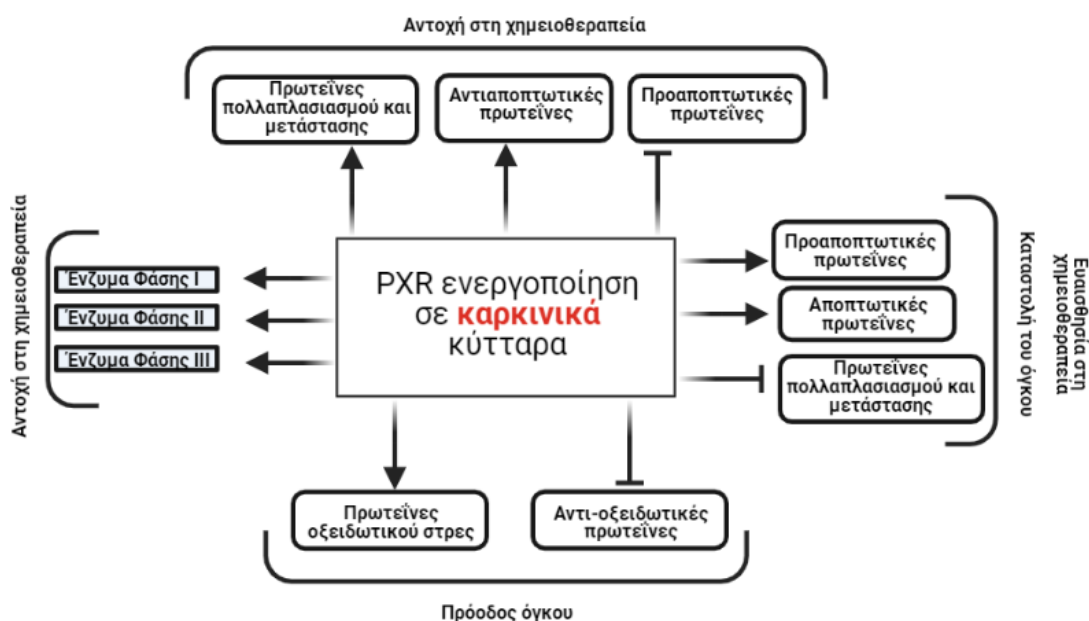
### **2.1: Η ΕΚΦΡΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ**

Ο υποδοχέας PXR εκτός από τους φυσιολογικούς ιστούς στους οποίους εκφράζεται, έχει ανιχνευθεί και σε διάφορους νεοπλασματικούς ιστούς (Reuter *et al.*, 2015). Η έκφραση του υποδοχέα ανιχνεύεται σε μεγαλύτερα ποσοστά σε καρκινικούς ιστούς μαστού, ωοθηκών, ενδομητρίου, προστάτη και παχέος εντέρου σε σχέση με τους αντίστοιχους φυσιολογικούς ιστούς, ενώ παρατηρείται και δια-ατομική μεταβλητότητα στην βασική έκφραση του ακόμα και στο ίδιο είδους νεοπλασματικού ιστού (Zhuo *et al.*, 2014; Reuter *et al.*, 2015). Παρόλο που η έκφραση του mRNA του υποδοχέα ανιχνεύεται τόσο σε φυσιολογικούς όσο και σε καρκινικούς ιστούς του μαστού τα επίπεδα στους νεοπλασματικούς ιστούς και ειδικότερα σε διηθητικούς καρκίνους του μαστού, ανιχνεύονται σε μεγαλύτερα ποσοστά (Pondugula and Mani, 2013). Όσο αφορά τον καρκίνο του οισοφάγου τα επίπεδα του mRNA του PXR ανιχνεύονται σε μεγαλύτερα ποσοστά σε αδενοκαρκινωματικούς ιστούς και σε επιθήλιο οισοφάγου Barrett, ενώ και η πυρηνική έκφραση του υποδοχέα εμφανίζεται στο αδενοκαρκίνωμα (van de Winkel *et al.*, 2011).

### **2.2: ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ**

Εκτός από τις φυσιολογικές λειτουργίες που επιτελεί ο υποδοχέας φαίνεται να εμπλέκεται και σε καρκινικές διεργασίες, όπως ο πολλαπλασιασμός και η αύξηση μεγέθους των καρκινικών κυττάρων αλλά και στην ρύθμιση της μετάστασης τους μέσω διάφορων μηχανισμών, ενώ συμμετέχει και στη πολύ σημαντική διαδικασία της απόπτωσης μέσω της οποίας μπορεί να αλλάξει το μοτίβο ανάπτυξης του όγκου και η ευαισθησία του στα θεραπευτικά σχήματα (Pondugula and Mani, 2013; Zhuo *et al.*, 2014). Είναι πολύ σημαντικό ότι πολλά ένζυμα υπεύθυνα για τον μεταβολισμό φαρμακευτικών ουσιών αλλά και πρωτείνες μεταφορείς που μετέχουν στον μεταβολισμό φαρμάκων και την κάθαρση αντινεοπλασματικών παραγόντων υπόκεινται σε ρύθμιση από την PXR (Zhuo *et al.*, 2014). Μέσω της ρύθμισης της ειδικής για τον καρκίνο ομοιόστασης λιπιδίων η πρωτεΐνη PXR θα μπορούσε να επηρεάζει την καρκινική ανάπτυξη αλλά και το αποτέλεσμα της χημειοθεραπείας, καθώς η σύνθεση λιπιδίων αλλά και ο ενεργειακός μεταβολισμός παίζουν σημαντικό

ρόλο στην χημική καρκινογένεση και την χημειοθεραπεία (Pondugula and Mani, 2013; Zhuo *et al.*, 2014). Έχει επίσης αναφερθεί η ευαισθητοποίηση όγκων στις κυτταρικές βλάβες που προκαλούνται από το οξειδωτικό στρες μέσω της δράσης του PXR, ενισχύοντας έτσι το αποτέλεσμα της θεραπείας (Zhuo *et al.*, 2014). Συνεπώς ενεργοποίηση του υποδοχέα PXR ρυθμίζει καίρια σημεία της κυτταρικής βιολογίας του καρκίνου, στα οποία συμπεριλαμβάνονται η μετάσταση του όγκου, η διαδικασία της αγγειογένεσης, η φλεγμονώδης απόκριση του ανοσολογικού συστήματος έναντι των καρκινικών κυττάρων αλλά και η ανάπτυξη αντίστασης στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία (Creamer *et al.*, 2020). Μερικές από τις επιδράσεις της ενεργοποίησης του ενζύμου PXR παρουσιάζονται στην Εικόνα 3.



Εικόνα 3: Επιδράσεις ενεργοποίησης PXR στα καρκινικά κύτταρα

Η έκφραση του PXR εμφανίζεται αυξημένη σε ιστούς καρκίνου του παχέος εντέρου σε κυτταρικές σειρές, ενώ φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αντίστασης στη χημειοθεραπεία και ιδιαίτερα στην ιρινοτεκάνη αλλά και στην δια-ατομική μεταβλητότητα που εμφανίζεται στην ανταπόκριση στη θεραπεία που χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ υπάρχουν ενδείξεις πως ο υποδοχέας ρυθμίζει τις διαδικασίες της ανάπτυξης και απόπτωσης των κυττάρων παχέος εντέρου (Raynal *et al.*, 2010; Qiao *et al.*, 2013). Σε μελέτες κοόρτης με ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, οι στατίνες που



ενεργοποιούν τον PXR βελτιώνουν την επιβίωση των ασθενών (Shizu *et al.*, 2021). Σε κυτταρικές σειρές απενεργοποίηση της πρωτεΐνης ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό και μετάσταση καρκινικών κυττάρων, ενώ ενεργοποίηση του αποτρέπει την απόπτωση των κυττάρων και ενισχύει την αντίσταση σε αντικαρκινικούς παράγοντες μέσω ρύθμισης της έκφρασης ενζύμων και πρωτεϊνών-μεταφορέων που εμπλέκονται στον μεταβολισμό φαρμακευτικών ουσιών, όπως το CYP3A4, η P-γλυκοπρωτεΐνη και το ένζυμο UGT1A (Koutsounas, Patsouris and Theocharis, 2013; Pondugula and Mani, 2013). Αυτές οι λειτουργίες που υποδεικνύουν την ανάπτυξη και χρήση αντικαρκινικών θεραπευτικών παραγόντων βασιζόμενων στην διαμόρφωση λειτουργίας της πρωτεΐνης PXR (Koutsounas, Patsouris and Theocharis, 2013).

Ο ρόλος της πρωτεΐνης PXR στον καρκίνο του μαστού δεν έχει ακόμα μελετηθεί επαρκώς αν και έχει πιθανό κλινικό ρόλο. Υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα mRNA του υποδοχέα και την κατάσταση των υποδοχέων οιστρογόνων και ειδικότερα τα οργανικά πολυπεπίδια μεταφοράς ανιόντων (Organic Anion-Transporting Polypeptides/OATPs) αλλά και πιθανή ανάμειξη του υποδοχέα στην ανάπτυξη και πρόοδο του καρκίνου του μαστού και στην ανάπτυξη αντίστασης στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, όπως η ταξόλη, η ταμοξιφαίνη και η βινπλαστίνη (Pondugula and Mani, 2013; Qiao *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2016; R. Pondugula, Pavek and Mani, 2016). Παράλληλα με την ενεργοποίηση της πρωτεΐνης PXR σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού εμφανίζεται αυξημένη έκφραση των ενζύμων CYP3A4 και MDR1, ενώ υπάρχουν ενδείξεις για μία αντίστροφη σχέση μεταξύ της PXR ενεργοποίησης και της αγγειογένεσης (Chen *et al.*, 2016; Creamer *et al.*, 2020). Ο παράγοντας που συνδέεται με τον επαγωγέα σύντομων μετάγραφων-1 (The factor that Binds to the Inducer of short transcripts-1/FBI-1) ενισχύει την ανάπτυξη αντίστασης σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε τριπλά αρνητικών καρκινικών κυττάρων του μαστού μέσω καταστολής της έκφρασης του miRNA-30c που στοχεύει τον υποδοχέα PXR (H. Yang *et al.*, 2020).

Αντίστοιχα, σε γυναικολογικούς καρκίνους, όπως για παράδειγμα στον καρκίνο του ενδομητρίου ο υποδοχέας εκφράζεται κυρίως σε νεοπλασματικούς ιστούς και όχι σε φυσιολογικούς, ενώ στον καρκίνο των ωοθηκών υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του υποδοχέα PXR και των υποδοχέων οιστρογόνων και προγεστερόνης, αλλά και της έκφρασης του υποδοχέα με την ελεύθερα νόσου επιβίωση και τη συνολική επιβίωση των ασθενών (Pondugula and Mani, 2013; Qiao *et al.*, 2013). Στον καρκίνο του ενδομητρίου η αρνητική ρύθμιση του υποδοχέα συνδέεται με ευαισθητοποίηση των

καρκινικών κυττάρων στα χημειοθεραπευτικά πακλιταξέλη και σισπλατίνη (Pondugula and Mani, 2013). Στον τράχηλο ο υποδοχέας θεωρείται ότι έχει ογκοκατασταλτική δράση μέσω της ανασταλτικής δράσης του στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του ενδομητρίου *in vitro* και στην ανάπτυξη του καρκίνου στο ενδομήτριο *in vivo* (R. Pondugula, Pavek and Mani, 2016).

Όσο αφορά τον καρκίνο του προστάτη, η έκφραση του υποδοχέα PXR εμφανίζεται διαφορετική στους νεοπλασματικούς ιστούς σε σχέση τους φυσιολογικούς και ταυτόχρονα ο υποδοχέας πιθανόν να συμβάλλει στην μείωση των ανδρογόνων αλλά και στην ανάπτυξη αντοχής στη χημειοθεραπεία με τους παράγοντες πακλιταξέλη και βινπλαστίνη (Pondugula and Mani, 2013; Qiao *et al.*, 2013). Παρόλα αυτά υψηλά επίπεδα PXR συνδέονται με καλή πρόγνωση και παρατεταμένη επιβίωση των ασθενών με καρκίνο προστάτη (R. Pondugula, Pavek and Mani, 2016). Σε καρκινικά κύτταρα του ήπατος η έκφραση της πρωτεΐνης συμβάλλει στην ογκοκατασταλτική δράση της βιταμίνης K2, ενώ παράλληλα ο υποδοχέας εκφράζεται τόσο σε λευχαιμικά κύτταρα όσο και σε κύτταρα οστεοσαρκώματος στα οποία ίσως ενισχύει την αντίσταση σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (Qiao *et al.*, 2013). Σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα η ενεργοποίηση του PXR υποδοχέα από διατροφικούς παράγοντες, όπως για παράδειγμα είναι η γενιστεΐνη, φάνηκε ότι πιθανόν σχετίζεται με αντίσταση στη σοραφενίμπη (Sorafenib) και παράλληλα μέσω της ενεργοποίησης της Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) ενεργοποιεί την μετανάστευση κυττάρων, ενώ αντίθετα άλλες μελέτες δείχνουν την συσχέτιση της έκφρασης του υποδοχέα με μειωμένη μετανάστευση κυττάρων και μειωμένη ικανότητα σχηματισμού αποκίας, αποτρέποντας την επιθηλιο-μεσεγχυματική μετατροπή των καρκινικών κυττάρων (Reuter *et al.*, 2015; De Mattia *et al.*, 2016; Shizu *et al.*, 2021). Χρόνια έκθεση σε αγωνιστή του PXR υποδοχέα είναι πιθανό να τροποποιήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ήπατος που προκαλείται από χημικά μόρια που προάγουν τον καρκίνο ήπατος, παρόλο που μόνος του ο υποδοχέας δεν είναι ικανός να προκαλέσει καρκινογένεση (Shizu *et al.*, 2021). Παράλληλα η υπερέκφραση της πρωτεΐνης καταστέλλει την ανάπτυξη των κυττάρων του νευροβλαστώματος, υποδεικνύοντας μία αντι-πολλαπλασιαστική δράση της πρωτεΐνης (Yoshinari, 2019).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ**

### **3.1: ΙΑΤΡΙΚΗ ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ**

Η ιατρική ακριβείας (precision medicine) ή εξατομικευμένη ιατρική (personalized medicine) είναι μία αναδυόμενη τεχνική προσέγγισης στη φροντίδα των ασθενών, κατά την οποία τα ατομικά χαρακτηριστικά, συμπεριλαμβανομένου του γενετικού προφίλ, καθοδηγούν τις κλινικές αποφάσεις στοχεύοντας στην σωστή επιλογή φαρμάκου για τον σωστό ασθενή την σωστή χρονική στιγμή. Το συγκεκριμένο πεδίο της ιατρικής εξελίσσεται συνεχώς, ιδιαίτερα τις τελευταίες δεκαετίες, αφιερώνοντας πολλούς πόρους στην εύρεση διαγνωστικών, προγνωστικών και προβλεπτικών βιοδεικτών και ήδη βρίσκει εφαρμογή σε πολλά πεδία της ιατρικής, όπως για παράδειγμα στην αντιμετώπιση της φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (Jackson and Chester, 2015).

Ιδιαίτερα στην ογκολογία, η ιατρική ακριβείας αποκτά ιδιαίτερη σημασία καθώς υπάρχει η ανάγκη για αποφυγή εμφάνισης βραχυπρόθεσμων σοβαρών τοξικοτήτων αλλά και μακροπρόθεσμων λειτουργικών επιπτώσεων που σχετίζονται με τις στρατηγικές που ακολουθούνται χειρουργικά και χημειοθεραπευτικά. Η σωστή επιλογή των ασθενών για μία θεραπεία ώστε να μεγιστοποιήσουμε την αποτελεσματικότητα και να ελαχιστοποιήσουμε τις τοξικότητες που μπορεί να εμφανιστούν αποτελεί θεμελιώδη τακτική στη ρουτίνα της κλινικής αντιμετώπισης των ασθενών, όμως μέχρι πρόσφατα οι επιστήμονες διέθεταν περιορισμένο αριθμό εργαλείων για την αξιολόγηση των ασθενών. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει αξιοσημείωτα βήματα στο πεδίο της εξατομικευμένης θεραπείας του καρκίνου, όπως η ανακάλυψη προγνωστικών και προβλεπτικών βιοδεικτών που επιτρέπουν στις ογκολογικές ομάδες να επιλέγουν στοχευμένα για κάθε ασθενή ξεχωριστά ή για ομάδες ασθενών θεραπευτικά σχήματα από τα οποία θα ωφεληθούν, βελτιώνοντας έτσι την επιβίωσή τους (Jackson and Chester, 2015). Το μοριακό προφίλ του όγκου ή αλλιώς η μοριακή υπογραφή του, είναι πλέον απαραίτητο στην κλινική πράξη για την σωστή επιτήρηση του ογκολογικού ασθενούς καθώς και για την παρακολούθηση της θεραπείας ώστε να εξασφαλίζεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των θεραπευτικών παραγόντων για κάθε ασθενή, εξασφαλίζοντας πάντα την καλύτερη δυνατή ποιότητα ζωής του ασθενούς (Jackson and Chester, 2015; Johnson, 2017).

### 3.2: Η ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η φαρμακογονιδιωματική είναι ένα ταχέως εξελισσόμενο πεδίο που σκοπό έχει να διερευνήσει την γενετική βάση της δια-ατομικής μεταβλητότητας στην ανταπόκριση στην θεραπεία αλλά και να χρησιμοποιήσει τις γενετικές πληροφορίες ώστε να προβλέψει την ασφάλεια, την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα φαρμακευτικών ουσιών για κάθε ασθενή ξεχωριστά ή για ομάδες ασθενών (Lee *et al.*, 2005; Rodríguez-Vicente *et al.*, 2016). Ενώ οι αλληλεπιδράσεις τύπου φαρμάκου-φαρμάκου και περιβαλλοντικοί παράγοντες συνεισφέρουν σε μεγάλο βαθμό στην δια-ατομική μεταβλητότητα όσο αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία, γενετικοί παράγοντες όπως είναι για παράδειγμα κληρονομούμενη μεταβλητότητα σε φαρμακευτικούς στόχους, ένζυμα που μεταβολίζουν φαρμακευτικές ουσίες ή πρωτεΐνες-μεταφορείς φαρμάκων φαίνεται να ασκούν και αυτοί μεγάλη επιρροή στην κατανομή και στον μεταβολισμό φαρμακευτικών ουσιών (Lee *et al.*, 2005). Έτσι, λαμβάνοντας υπόψη την μεγάλη ετερογένεια που εμφανίζεται στις ανταποκρίσεις σε αντινεοπλασματικούς παράγοντες και το στενό θεραπευτικό παράθυρο αυτών των μορίων, οι αρχές της φαρμακογονιδιωματικής μπορούν να εφαρμοστούν ώστε να προσφέρουν εξατομικευμένα ογκολογικά θεραπευτικά σχήματα (Rodríguez-Vicente *et al.*, 2016).

Είναι προφανές ότι καλύτερη κατανόηση των γενετικών παραγόντων που επηρεάζουν το χημειοθεραπευτικό αποτέλεσμα θα καταστήσει δυνατή την αναγνώριση ασθενών που κινδυνεύουν να εμφανίσουν σοβαρή τοξικότητα που οφείλεται στην θεραπεία αλλά και ασθενών που θα ωφεληθούν περισσότερο από ένα συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα. Η αλληλούχιση νέας γενιάς (Next Generation Sequencing/NGS) καθιστά δυνατή την επιτάχυνση της διαδικασίας εύρεσης φαρμακογονιδιωματικών βιοδεικτών για την εξατομίκευση της θεραπείας. Για αρκετές μορφές καρκίνου έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες φαρμακογονιδιωματικής, όπως στον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου και στο μελάνωμα και έχουν βρεθεί βιοδείκτες που είτε χρησιμοποιούνται στη διάγνωση του καρκίνου είτε στην επιλογή της θεραπείας είτε στην ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία (Rodríguez-Vicente *et al.*, 2016).

Ήδη έχει πραγματοποιηθεί ικανοποιητικός αριθμός μελετών σε ήδη υπάρχοντες χημειοθεραπευτικούς παράγοντες με σκοπό την ανίχνευση μεταλλαγών που συμβάλουν στο τελικό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Στις μεταλλαγές αυτές ανήκουν και οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (Single Nucleotide Polymorphisms/SNPs),

οι οποίοι αλλάζουν την αλληλουχία αμινοξέων στην παραγόμενη πρωτεΐνη και φαίνεται ότι συμβάλλουν στις διαφορετικές αποκρίσεις στη θεραπεία, ενώ είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι υπάρχουν διαφορές στην κατανομή των SNPs ανάμεσα στις διάφορες εθνικές ομάδες αλλά και ότι η μελέτη απλότυπων, δηλαδή ο συνδυασμός πολυμορφισμών που κληρονομούνται μαζί, σε ομάδες υψηλού κινδύνου καταλήγουν συχνότερα σε καλύτερες συσχετίσεις από ότι ο κάθε πολυμορφισμός μόνος του (Lee *et al.*, 2005; Srinivasan, Clements and Batra, 2015). Στην κλινική πράξη υπάρχουν διαθέσιμα αρκετά πάνελ με αρχή λειτουργίας την ανίχνευση SNPs και χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ενός ατόμου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό αλλά και για τον εντοπισμό ατόμων με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ώστε να μπουν υπό καθεστώς τακτικής παρακολούθησης. Σε αυτά τα πάνελ ανήκουν τα OncoVue® και BREVA Gen™ και BREVA Genplus® για τον καρκίνο του μαστού και το Focus 5 για τον καρκίνο του προστάτη. Τα τεστ αυτά όταν συνδυάζονται με το κλινικό ιστορικό του ασθενούς μπορούν να βοηθήσουν στην πρόβλεψη του ρίσκου. SNPs σε ένζυμα που συμμετέχουν στην φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική χημειοθεραπευτικών παραγόντων μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξατομίκευση της δόσης του θεραπευτικού σχήματος αλλά και για την ανίχνευση ασθενών που θα εμφανίσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, τοξικότητα και για τον καθορισμό της ευαισθησίας του κάθε ασθενούς στη εκάστοτε θεραπεία (Srinivasan, Clements and Batra, 2015).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΤΟΥ PXR ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

### 4.1: PXR ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ

Η γενετική μεταβλητότητα που εμφανίζει το γονίδιο *NR1I2* θα μπορούσε να επεξηγήσει την δια-ατομική μεταβλητότητα που παρουσιάζεται στην επαγωγή των ενζύμων της φάσης I και II του μεταβολισμού φαρμακευτικών μορίων και πρωτεϊνών-μεταφορέων, καθώς η ρύθμιση αυτών των ενζύμων από την PXR πρωτεΐνη εμπλέκεται σε κλινικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμακευτικών μορίων κατά τις οποίες το ένα μόριο επιταχύνει ή επιβραδύνει τον μεταβολισμό του δεύτερου προκαλώντας ανεπιθύμητες ενέργειες (Zhang, Xie and Krasowski, 2008). Το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη PXR εμφανίζει σχετικά μικρή γενετική διακύμανση, υποδεικνύοντας έτσι τον σημαντικό ρόλο της πρωτεΐνης στην συντήρηση της ρύθμισης των γονιδίων που εμπλέκονται στην κατανομή και τον μεταβολισμό των φαρμάκων (Kotta-Loizou, Patsouris and Theocharis, 2013). Έως σήμερα έχουν ανιχνευθεί πάνω από 2000 SNPs στο γονίδιο *NR1I2* ενώ εντοπίζονται κυρίως δύο περιοχές του γονιδίου όπου εμφανίζεται υψηλή ανισορροπία σύνδεσης (linkage disequilibrium). Η πρώτη περιοχή περιλαμβάνει τον υποκινητή του γονιδίου και ένα μέρος του ιντρονίου 1 και η δεύτερη περιοχή αρχίζει στο ιντρόνιο 3 και περιλαμβάνει την περιοχή 3'UTR (Mbatchi, Brouillet and Evrard, 2018). Οι πολυμορφισμοί που εντοπίζονται στα εξώνια του γονιδίου έχουν την ικανότητα να διαμορφώνουν την LBD ή την DBD δομή της πρωτεΐνης, αλλάζοντας έτσι την αλληλεπίδραση τους με τα μόρια προσδέτες, τους υποκινητές των γονιδίων στόχων και τα συν-ρυθμιστικά μόρια τους και παράλληλα πολυμορφισμοί στις μη κωδικές περιοχές του γονιδίου, όπως στην 5'UTR περιοχή, μπορούν να επηρεάσουν την ρύθμιση της μεταγραφής ή της μετάφρασης (Kotta-Loizou, Patsouris and Theocharis, 2013; Mbatchi, Brouillet and Evrard, 2018). Πιο συγκεκριμένα, πολυμορφισμοί στην DBD περιοχή, στο εξώνιο 2, σχετίζονται με αυξημένο ή μειωμένο σχηματισμό συμπλόκων PXR-RXR-HRE (Hormone Response Element) και αρκετά SNPs σε ιντρόνια έχουν συνδεθεί με διαφορές στα επίπεδα έκφρασης και μεταβολικής χωρητικότητας του ενζύμου CYP3A4, του οποίου η έκφραση ρυθμίζεται άμεσα από τον PXR (Zhang, Xie and Krasowski, 2008; Mbatchi, Brouillet and Evrard, 2018). Τα παραπάνω δεδομένα υπογραμμίζουν την σημαντική επιρροή του υποδοχέα PXR τόσο στον βασικό όσο και στον επαγωγίμο μεταβολισμό ενδο- και ξеноβιοτικών ουσιών με αξιοσημείωτη ανάμειξη πολυμορφισμών του

υποδοχέα σε φυσιολογικές και παθολογικές διεργασίες (Kotta-Loizou, Patsouris and Theocharis, 2013). Σε πολλές περιπτώσεις τα SNPs του γονιδίου *NR1I2* εξηγούν μερικώς την δια-ατομική μεταβλητότητα στην ανταπόκριση στη θεραπεία και την εμφάνιση τοξικότητας χωρίς να επηρεάζεται η φαρμακοκινητική, επομένως φαίνεται ότι μπορούν να επηρεάσουν όχι μόνο το σύστημα έκθεσης στα φαρμακευτικά μόρια αλλά και τον μεταβολισμό τους σε τοπικό επίπεδο (Mbatchi, Brouillet and Evrard, 2018).

Οι συχνότητες των αλληλίων των SNPs του PXR στα εξώνια είναι γενικά μικρές, επομένως για την αξιολόγηση της δράσης τους σε μελέτες φαρμακογενετικής απαιτεί πολύ μεγάλες ομάδες ασθενών. Αντίθετα SNPs σε μη κωδικές περιοχές του γονιδίου *NR1I2*, δηλαδή στις περιοχές 5'UTR, 3'UTR και στα ιντρόνια, εμφανίζονται σε μεγαλύτερες συχνότητες, το επικρατών αλλήλιο σε συχνότητες πάνω από 10%, όμως η λειτουργικότητά τους αξιολογείται μέσα από *in silico* μοντέλα πρόβλεψης (Mbatchi, Brouillet and Evrard, 2018). Έχουν ανιχνευθεί αρκετά SNPs σε εξώνια που σχετίζονται με πολύ σημαντικές αλλαγές στην λειτουργία του γονιδίου *in vitro*, όμως λόγω της χαμηλής τους συχνότητας στον γενικό πληθυσμό αυτά τα SNPs δεν περιλαμβάνονται στις μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών. Τα SNPs που εντοπίζονται στον υποκινητή του γονιδίου και στο ιντρόνιο 1 εμφανίζουν υψηλή ανισορροπία θέσης (linkage disequilibrium) και έχουν περιγραφεί θετικές φαρμακογενετικές συσχετίσεις (Mbatchi, Brouillet and Evrard, 2018). Επίσης, πολυμορφισμοί που εντοπίζονται στην περιοχή 3'UTR, που αποτελεί στόχο για την ρύθμιση των miRNAs θα μπορούσαν να παίξουν ρόλο στην φαρμακογονιδιωματική του καρκίνου, αφού διάφοροι πολυμορφισμοί έχουν βρεθεί είτε να δημιουργούν νέες θέσεις αλληλεπίδρασης με miRNAs είτε να απαλείφουν τέτοιες θέσεις αλληλεπίδρασης, όπως είναι οι *NR1I2* rs1054190 (C>T) και rs1054191 (G>A) αντίστοιχα (Swart and Dandara, 2014). Τελικός στόχος της μελέτης αυτών των πολυμορφισμών είναι η μετάφραση των αποτελεσμάτων των μελετών σε κλινική πληροφορία και τελικά η ενσωμάτωση και η εφαρμογή τους στην κλινική πράξη (Mbatchi, Brouillet and Evrard, 2018).

## 4.2: SNPs ΤΟΥ NR112 ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Η επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου τα τελευταία χρόνια έχει παραταθεί σημαντικά με την ανακάλυψη νέων φαρμακευτικών μορίων, παρόλα αυτά εμφανίζεται αξιοσημείωτη δια-ατομική ετερογένεια στο θεραπευτικό αποτέλεσμα, η οποία αποτελεί σημαντικό πρόβλημα στην διαχείριση του καρκίνου. Επιπλέον, η σωστή επιλογή της πρώτης γραμμής θεραπείας μέσα από μία πληθώρα πλέον θεραπευτικών επιλογών αποτελεί μία πρόκληση, γι' αυτό η αναγνώριση και ανακάλυψη γενετικών βιοδεικτών θα βοηθήσει στην σωστή επιλογή της θεραπείας ώστε ο κάθε ασθενής να επωφελείται περισσότερο. Η φαρμακογονιδιοματική εφαρμόζεται πλέον αρκετά στην εξατομίκευση της θεραπείας του καρκίνου του παχέος εντέρου, εστιάζοντας στην γενετική μεταβλητότητα στην απορρόφηση, στην κατανομή, τον μεταβολισμό και απέκκριση των ενζύμων που μεταβολίζουν φαρμακευτικές ουσίες (De Mattia *et al.*, 2019). Στις θεραπείες πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου συμπεριλαμβάνεται η ιρινοτεκάνη συνήθως σε θεραπευτικά σχήματα, όπως το FOLFIRI και το FOLFIRINOX, ο μεταβολισμός της οποίας έγκειται σε ένζυμα που ρυθμίζονται από την PXR, ενώ ο υποδοχέας φαίνεται να συμμετέχει μέσω της διαμόρφωσης κάποιων πρωτεϊνών-μεταφορέων στην αντοχή στην 5-φθοροουρακίλη, αντineοπλασματικό παράγοντα που χρησιμοποιείται στο σχήμα FOLFIRI (Mbatchi *et al.*, 2016; De Mattia *et al.*, 2019).

Σε μελέτη που συμμετείχαν 337 Καυκάσιοι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, οι οποίοι έλαβαν πρώτης γραμμής θεραπεία με το θεραπευτικό σχήμα FOLFIRI (ιρινοτεκάνη, στιγμιαία έγχυση και συνεχόμενη έγχυση φθοροουρακίλης, λευκοβορίνη) διερευνήθηκε η σχέση μεταξύ πολυμορφισμών του γονιδίου NR112 με την πρόοδο νόσου και την συνολική επιβίωση των ασθενών. Η μελέτη ανέδειξε στατιστικά σημαντική σχέση του γονότυπου TT του SNP NR112 rs1054190 (C>T) με αυξημένο κίνδυνο προόδου νόσου τόσο στον κύριο πληθυσμό της μελέτης όσο και στη ομάδα αναπαραγωγής, καθώς επίσης ο ίδιος γονότυπος συσχετίστηκε με μειωμένο ελεύθερο νόσου διάστημα (Progression-Free Survival/PFS) αλλά και με μειωμένη συνολική επιβίωση (Overall Survival/OS) των ασθενών σε σχέση με τους ετερόζυγους και ομόζυγους για το φυσιολογικό αλληλίο. Ειδικότερα, ασθενείς που έφεραν τον γονότυπο TT του NR112 rs1054190 είχαν μέση επιβίωση 9 μήνες σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς με μέση επιβίωση 21 μήνες αναδεικνύοντας τον NR112 rs1054190 ως προγνωστικό δείκτη για τον δείκτη OS (De



Mattia *et al.*, 2019). Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός ανιχνεύεται στην 3'UTR του *NR1I2* και έχει αναφερθεί ότι προκαλεί μειωμένη έκφραση της πρωτεΐνης PXR, ενώ έχει συνδεθεί με αλλαγή στη σύνδεση miRNAs αφού δημιουργεί ή απαλείφει περιοχές σύνδεσης τους στο mRNA και επομένως επηρεάζει την ρύθμιση και έκφραση της πρωτεΐνης μέσω του μηχανισμού των miRNAs (Reuter *et al.*, 2015; Revathidevi *et al.*, 2016; De Mattia *et al.*, 2019). Επομένως, διαταραγμένη έκφραση του υποδοχέα PXR λόγω απορυθμισμένου μετα-μεταγραφικού ελέγχου ίσως επηρεάζει την ενεργοποίηση ενζύμων που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της ιρινοτεκάνης και ρυθμίζονται από τον PXR και επακόλουθα το θεραπευτικό αποτέλεσμα (De Mattia *et al.*, 2019).

Ανάλογα σε μία άλλη μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 109 Καυκάσιους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου στους οποίους δόθηκε χημειοθεραπεία με βάση την ιρινοτεκάνη, μελετήθηκε η συσχέτιση μεταξύ SNPs του *NR1I2* και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της ιρινοτεκάνης αλλά και της τοξικότητας που εμφανίζεται με την συγκεκριμένη θεραπεία (Mbatchi *et al.*, 2016). Το αλλήλιο A του *NR1I2* rs10934498 (G>A, G>C, G>T) συσχετίστηκε με μειωμένη περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under the Curve/AUC) του μορίου SN-38, ενεργό μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης, μειωμένο χολικό δείκτη αλλά και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης αιματολογικής τοξικότητας βαθμού 3-4 (Mbatchi *et al.*, 2016). Προκύπτει, λοιπόν, ότι ασθενείς με τον γονότυπο AA του *NR1I2* rs10934498, ο οποίος εντοπίζεται στο ιντρόνιο 1, είναι λιγότερο εκτεθειμένοι στο SN-38, το οποίο είναι 100-1000 φορές πιο τοξικό από την ιρινοτεκάνη και έχουν μικρότερη πιθανότητα να εμφανίσουν αιματολογική τοξικότητα βαθμού 3-4 (Mbatchi *et al.*, 2016). Στην ίδια μελέτη το T αλλήλιο του *NR1I2* rs1523130 (T>A, T>C, T>G), το T αλλήλιο του *NR1I2* rs3814055 (C>T) και το C αλλήλιο του *NR1I2* rs1523127 (C>A) συνδέονται με μειωμένο ρυθμό μεταβολισμού του 7-αιθυλ-10-[4-N-(5-αμινο πεντανοϊκό οξύ)-1-πιπεριδινό]-καρβονυλοξυκαμπτοθεκίνη (7-ethyl-10-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-1-piperidino]-carbonyloxycamptothecin/ APC), κύριο μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης στο πλάσμα, ενώ το T αλλήλιο του *NR1I2* rs1523130, το C αλλήλιο του *NR1I2* rs152312 (C>T) και το T αλλήλιο του *NR1I2* rs2276707 (C>G, C>T) σχετίζονται με μειωμένο μεταβολισμό του 7-αιθυλ-10-[4-αμινο-1-πιπεριδινό]-καρβονυλοξυκαμπτοθεκίνη (7-ethyl-10-[4-amino-1-piperidino]-carbonyloxycamptothecin/NPC), επίσης μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης (Mbatchi *et al.*, 2016). Οι παραπάνω επιδράσεις υποδεικνύουν πιθανή επίδραση των προαναφερθέντων πολυμορφισμών στην λειτουργία και δραστηριότητα των CYP3A4/5 (Mbatchi *et al.*, 2016). Επιπλέον, η μελέτη αυτή ανέδειξε την σχέση

του παραλλαγμένου αλληλίου T του *NR1I2* rs3814055 και του φυσιολογικού αλληλίου C του *NR1I2* rs1523127 με αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης αιματολογικής τοξικότητας βαθμού 3-4, καθώς επίσης και την αυξημένη πιθανότητα που έχουν ασθενείς που φέρουν το G αλληλίο του *NR1I2* rs2472677 (C>G, C>T) να εμφανίσουν σοβαρή αιματολογική τοξικότητα βαθμού 3-4 αλλά και γενικότερα σοβαρή τοξικότητα βαθμού 3-4 (Mbatchi *et al.*, 2016).

Έχει μελετηθεί ακόμα, η επίδραση πολυμορφισμών του γονιδίου *NR1I2* στη θεραπεία που λαμβάνουν ασθενείς με γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους (Gastrointestinal stromal tumors/GISTs). Συγκεκριμένα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 68 Ασιάτες με GIST στους οποίους χορηγήθηκε ιματινίμπη (Imatinib) εντοπίστηκαν διαφορές στις συγκεντρώσεις στο πλάσμα του αντινεοπλασματικού παράγοντα σε φορείς SNP του γονιδίου *NR1I2*. Ασθενείς που έφεραν το T αλληλίο του *NR1I2* rs3814055 εμφάνιζαν χαμηλότερη συγκέντρωση της ιματινίμπης στο πλάσμα σε σχέση με εκείνους που ήταν ομόζυγοι για το C αλληλίο, και παράλληλα εμφάνιζαν σε μικρότερα ποσοστά συνεχές οίδημα, δοσο-εξαρτώμενη ανεπιθύμητη ενέργεια της ιματινίμπης, δεδομένα που συμφωνούν με την μελέτη του Qian *et al.* που αναφέρουν ότι ο γονότυπος CC του συγκεκριμένου SNP συνδέεται με υψηλότερη συγκέντρωση της ελεύθερης ιματινίμπης (Liu *et al.*, 2017; Qian *et al.*, 2019). Επομένως, το αλληλίο C του *NR1I2* rs3814055 αποτελεί ένα παραγωγικό παράγοντα κινδύνου για την πρόβλεψη της υπερβολικής θεραπείας και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης ανεπιθύμητης ενέργειας της ιματινίμπης και μπορεί να προταθεί ασθενείς φορείς του C αλληλίου του συγκεκριμένου πολυμορφισμού να λαμβάνουν μικρότερη δόση του φαρμακευτικού παράγοντα ή επικουρική διουρητική θεραπεία (Liu *et al.*, 2017).

#### **4.3: SNPs ΤΟΥ *NR1I2* ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Η θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου του μαστού πλέον περιλαμβάνει στοχευμένες θεραπείες, ορμονοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χειρουργείο και χημειοθεραπεία, με την τελευταία να σχετίζεται με την εμφάνιση τοξικότητας και την ανάπτυξη αντοχής στους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, γεγονότα που χειροτερεύουν το αποτέλεσμα της θεραπείας (Revathidevi *et al.*, 2016; Pamuła-Piłat *et al.*, 2020). Γενετικοί παράγοντες καθορίζουν κυρίως την ανταπόκριση στη χημειοθεραπευτική αγωγή και ευθύνονται για το μεγαλύτερο ποσοστό της

παρατηρούμενης κληρονομούμενης μεταβλητότητας στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας και την τοξικότητα των φαρμάκων σε κάθε ασθενή (Revathidevi *et al.*, 2016). Σε κυτταρικές σειρές από καρκίνο του μαστού MCF-7 και MDA-MB-231 όπου υπήρχε εξαναγκασμένη έκφραση της PXR πρωτεΐνης παρατηρήθηκε αυξημένη έκφραση πρωτεϊνών που σχετίζονται με την ανάπτυξη αντοχής στη χημειοθεραπεία, όπως η πρωτεΐνη MDR1 και η πρωτεΐνη αντοχής στον καρκίνο του μαστού (Breast Cancer Resistance Protein/BCRP) αλλά και μειωμένη ανταπόκριση στα αντινεοπλασματικά ταμοξιφαίνη, σισπλατίνη, και πακλιταξέλη (Revathidevi *et al.*, 2016). Η έλλειψη ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία σημειώνεται ως θνησιμότητα που σχετίζεται με τον καρκίνο, εξέλιξη ή υποτροπή νόσου (Pamuła-Piłat *et al.*, 2020).

Η επίδραση SNPs του γονιδίου *NR1I2* στην φαρμακοκινητική της δοξορουβικίνης, αντινεοπλασματικό παράγοντα που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, μελετήθηκε από τους Sandanaraj *et al.*. Στην μελέτη, όπου συμμετείχαν 62 ασθενείς ασιατικής καταγωγής με διηθητικό καρκίνο του μαστού, που λάμβαναν συμπληρωματική χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη και κυκλοφωσφαμίδη, ο απλότυπος PXR\*1B που αποτελούνταν από τα SNPs *NR1I2* rs2276707 (C>G, C>T) και *NR1I2* rs3814058 (T>C) βρέθηκε να επηρεάζει την φαρμακοκινητική της δοξορουβικίνης. Συγκεκριμένα, ο παραπάνω απλότυπος σχετίζεται με μειωμένη έκφραση mRNA του PXR σε ηπατικούς ιστούς και μειωμένη κάθαρση της δοξορουβικίνης και επομένως αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα, ενώ έχει συσχετισθεί και με μειωμένη έκφραση το μεταφορέα *ABCB1*, υπόστρωμα της δοξορουβικίνης (Sandanaraj *et al.*, 2008).

Σε 305 Καυκάσιους ασθενείς με καρκίνο του μαστού μελετήθηκε η επίδραση πολυμορφισμών του γονιδίου *NR1I2* σε κλινικές παραμέτρους. Στους ασθενείς χορηγούνταν το θεραπευτικό σχήμα FAC, που απαρτίζεται από δοξορουβικίνη, 5-φθοροουρακίλη και κυκλοφωσφαμίδη. Ασθενείς με τον γονότυπο AA *NR1I2* rs3732359 (G>A) εμφάνισαν μειωμένη ολική επιβίωση και αυξημένο κίνδυνο θανάτου. Συγκεκριμένα, οι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο αλληλίο A είχαν 2 φορές περισσότερες πιθανότητες θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς που έφεραν το G αλληλίο, επισημαίνοντας την χρήση του *NR1I2* rs3732359 ως ανεξάρτητο προγνωστικό δείκτη του OS (Pamuła-Piłat *et al.*, 2020).

Ο *NR1I2* rs3732359 πολυμορφισμός, όπως και ο *NR1I2* rs3732360 (C>G, C>T), εντοπίζονται στην 3'UTR περιοχή του γονιδίου, επηρεάζοντας τις λειτουργίες των miRNAs και τις τροποποιήσεις της πρωτεΐνης από αυτά, αφού επεμβαίνουν στην

αποτελεσματικότητα της σύνδεσης miRNA-mRNA του PXR, καταλήγοντας πολλές φορές στην τροποποίηση της έκφρασης και της λειτουργίας του CYP3A4 (Revathidevi *et al.*, 2016). Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 96 ασθενείς με καρκίνο του μαστού ασιατικής καταγωγής τα *NR1I2* rs3732360, *NR1I2* rs1054190 και *NR1I2* rs1054191 φάνηκε ότι τροποποιούν την ρύθμιση της PXR που πραγματοποιείται μέσω των miRNAs, δημιουργώντας καινούργιες θέσεις σύνδεσης για miRNAs. Επιπλέον, τα μεταλλαγμένα αλληλία των *NR1I2* rs3732360 και *NR1I2* rs3732359 δημιουργούν μία νέα θέση σύνδεσης για το miRNA 500a-3p και μειώνει τη σύνδεση του miRNA 532-3p, τα οποία παίζουν ρόλο στην εμφάνιση καρδιοτοξικότητας της δοξορουβικίνης (Revathidevi *et al.*, 2016).

#### **4.4: SNPs ΤΟΥ NR1I2 ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ**

Η θεραπεία του καρκίνου του νεφρού βασίζεται τις τελευταίες δεκαετίες στους αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης (Tyrosine Kinase Inhibitors/TKIs), με την σουνιτινίμη (Sunitinib) να χρησιμοποιείται ως πρώτη ή δεύτερη γραμμή θεραπείας στον μεταστατικό καρκίνο του νεφρού (Van Der Veldt *et al.*, 2011). Παρόλο που με την σουνιτινίμη περίπου το 40-50% των ασθενών εμφανίζουν κάποια απόκριση στη θεραπεία και το 43% επιτυγχάνουν σταθεροποίηση της νόσου, περίπου το 35% των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του νεφρού δεν ωφελούνται από τη θεραπεία και ένα 7% των ασθενών εμφανίζουν πρόοδο νόσου λόγω ανάπτυξης αντοχής (Van Der Veldt *et al.*, 2011; Beuselinck *et al.*, 2013). Η θεραπεία με σουνιτινίμη χαρακτηρίζεται από ανεπιθύμητες τοξικότητες και ανάπτυξη αντίστασης στη θεραπεία, επομένως είναι αναγκαία η αναγνώριση και ταυτοποίηση βιοδεικτών που θα βοηθήσουν στην πρόβλεψη της εσωτερικής αντίστασης αλλά και των ασθενών που θα έχουν όφελος από την συγκεκριμένη θεραπεία και επομένως στην μείωση μη απαραίτητου κόστους και ανεπιθύμητων ενεργειών προσανατολίζοντας τις θεραπευτικές αποφάσεις σε εναλλακτικές θεραπείες (Van Der Veldt *et al.*, 2011; Beuselinck *et al.*, 2013). Σε μία μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε, σε ασθενείς που έλαβαν σουνιτινίμη, τα υψηλότερα επίπεδα στο πλάσμα του φαρμάκου και του ενεργού μεταβολίτη του SU12662 συσχετίστηκαν με παρατεταμένο OS (Houk *et al.*, 2010). Επομένως, η αποτελεσματικότητα της σουνιτινίμης πιθανόν εξαρτάται από την έκθεση της, η οποία ρυθμίζεται από αντλίες εκροής και μεταβολικά ένζυμα. Η έκφραση, η οποία ρυθμίζεται σε μεγάλο ποσοστό από τον υποδοχέα PXR και η

λειτουργικότητα λοιπόν αυτών των πρωτεϊνών-μεταφορέων έχουν σημαντικές επιδράσεις στην αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου αναστολέα (Van Der Veldt *et al.*, 2011). Είναι λοιπόν λογικό ότι SNPs που επηρεάζουν την λειτουργικότητα και την έκφραση αυτών των μορίων να τροποποιούν και την αποτελεσματικότητα της σουνιτινίμης.

Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 136 Καυκάσιους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του νεφρού, οι οποίοι λάμβαναν σουνιτινίμη για θεραπεία ανιχνεύθηκε συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών του γονιδίου *NR1I2* και παραμέτρων επιβίωσης των ασθενών. Συγκεκριμένα, ασθενείς που έφεραν το αλληλίο C του SNP *NR1I2* rs2276707 (C>T, C>G) εμφάνισαν 10.8 μήνες PFS σε σχέση με τους ομόζυγους για το T αλληλίο ασθενείς, οι οποίοι εμφάνισαν 6.7 μήνες PFS, ενώ ακριβώς το ίδιο παρατηρήθηκε και με το C αλληλίο του *NR1I2* rs3814055 (C>T). Παράλληλα, το C αλληλίο του *NR1I2* rs3814055 συνδέθηκε και με παρατεταμένο OS, αφού στους ασθενείς που έφεραν το C αλληλίο παρατηρήθηκε OS 17.1 μήνες σε αντίθεση με τους ομόζυγους για το T αλληλίο οι οποίοι χαρακτηρίζονταν από OS 10.2 μήνες (Van Der Veldt *et al.*, 2011). Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και από την μελέτη των Beuselinck *et al.*, στην οποία συμμετείχαν 88 Καυκάσιοι ασθενείς με καρκίνου του νεφρού που έλαβαν θεραπεία με σουνιτινίμη. Όπως και στην μελέτη των Van Der Veldt *et al.* το C αλληλίο του *NR1I2* rs2276707 συσχετίστηκε με αυξημένο PFS, με τους ασθενείς να εμφανίζουν 18 μήνες PFS, ενώ οι ομόζυγοι για το T αλληλίο 7 μήνες PFS. Ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός φάνηκε να διαθέτει μία τάση να επηρεάζει το OS των ασθενών αφού στους ασθενείς με το αλληλίο C παρατηρήθηκε 31 μήνες OS σε σχέση με τον γονότυπο TT που εμφάνισε 12 μήνες OS, χωρίς όμως να έχει στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (Beuselinck *et al.*, 2013).

Στην θεραπεία του καρκίνου του νεφρού χρησιμοποιείται επίσης και ο αναστολέας της αγγειογένεσης, παζοπανίμη ( pazopanib), στο οποίο παρουσιάζεται επίσης δια-ατομική μεταβλητότητα στην απόκριση, η οποία αφορά κυρίως τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και την τοξικότητα του φαρμάκου και η οποία ίσως οφείλεται σε κάποιο βαθμό στη κληρονομούμενη γενετική μεταβλητότητα των ασθενών (C. F. Xu *et al.*, 2011). Σε μελέτη όπου συμμετείχαν 397 ασθενείς με προχωρημένο και/ή μεταστατικό καρκίνο στον νεφρό διαπιστώθηκε ότι όσο αναφορά το SNP *NR1I2* rs3814055 το ποσοστό απόκρισης (Response Rate/RR) ήταν 50% για τους ασθενείς με CC γονότυπο, 36% για τους ετερόζυγους και 37% για τους ασθενείς με TT γονότυπο, αποτέλεσμα που πιθανόν οφείλεται στην αυξημένη έκφραση του ενζύμου CYP3A4 που

προκαλείται από το συγκεκριμένο SNP και επομένως αυξημένη κάθαρση της παζοπανίμπης και άρα μειωμένο ρυθμό απόκρισης. Στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε επίσης μία τάση για τους ασθενείς με τον TT γονότυπο προς μειωμένο PFS διάστημα σε σχέση με τους ασθενείς με τον CC γονότυπο, χωρίς να εμφανίζεται στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (C. F. Xu *et al.*, 2011).

Όσο αφορά τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης, ως θεραπευτική επιλογή χρησιμοποιείται το αντικαρκινικό τεμσιρόλιμους (temsirolimus) και χρησιμοποιείται είτε ως μονοθεραπεία είτε ως μέρος σε θεραπευτικά σχήματα. Παρουσιάζει μεταβλητότητα στις φαρμακοκινητικές του παραμέτρους, επηρεάζοντας έτσι την θεραπευτική του αποτελεσματικότητα και οδηγώντας συχνά σε εμφάνιση τοξικών συμπτωμάτων. Το τεμσιρόλιμους μεταβολίζεται κυρίως από τα CYP3A4 και CYP3A5 η λειτουργικότητα των οποίων ρυθμίζεται από την πρωτεΐνη PXR, επομένως SNPs που μεταβάλλουν την έκφραση του PXR επηρεάζουν έμμεσα την διαθεσιμότητα και αποτελεσματικότητα του αντικαρκινικού παράγοντα. Σε μελέτη στην οποία συμμετείχαν 54 ασθενείς με υποτροπιάζον ουροθηλιακό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως και οι οποίοι έλαβαν τεμσιρόλιμους ως μέρος της θεραπείας τους παρατηρήθηκε σύνδεση μεταξύ πολυμορφισμών του γονιδίου *NR1I2* και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του αντνεοπλασματικού παράγοντα. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς που έφεραν το αλληλίο T του *NR1I2* rs3814055 αλλά και ασθενείς με το G αλληλίο του *NR1I2* rs6785049 (G>A, G>T) φάνηκε να εμφανίζουν σε πολύ μικρότερη συχνότητα σοβαρές τοξικότητες, γεγονός που πιθανόν οφείλεται στα μικρότερα ποσοστά μετατροπής του τεμσιρόλιμους σε σιρόλιμους, τον ενεργό του μεταβολίτη, υποδεικνύοντας τα συγκεκριμένα SNPs ως πιθανούς βιοδείκτες για την πρόβλεψη τοξικότητας του τεμσιρόλιμους. (Mbatchi *et al.*, 2017). Επίσης, το T αλληλίο του *NR1I2* rs3814055 συνδέθηκε με μειωμένη αποβολή του φαρμάκου. Οι Mbatchi *et al.* έδειξαν επίσης, ότι ασθενείς με τον GG γονότυπο του *NR1I2* rs6785049 ήταν περισσότερο εκτεθειμένοι στο τεμσιρόλιμους και στο σιρόλιμους, σε σχέση με τους ετερόζυγους και τους ομόζυγους AA ασθενείς αλλά και ότι ασθενείς με τον γονότυπο *NR1I2* rs3814055 TT εμφάνισαν μεγαλύτερο χρόνο ημιζωής ( $T_{1/2}$ ) του τεμσιρόλιμους αν και αυτή η ιδιότητα δεν ήταν προσθετική (Mbatchi *et al.*, 2017).

#### 4.5: SNPs ΤΟΥ NR1I2 ΣΕ ΑΛΛΟΥΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ

Το χημειοθεραπευτικό φάρμακο δοσεταξέλη χρησιμοποιείται συχνά στα θεραπευτικά σχήματα έναντι συμπαγών όγκων, όμως οι φαρμακοκινητικές της παράμετροι παρουσιάζουν δια-ατομικές μεταβολές ενώ σχετίζεται και με την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως περιφερική νευροπάθεια, μυελοτοξικότητα και γαστρεντερική τοξικότητα, καθιστώντας αναγκαία την εξατομίκευση της δόσης της δοσεταξέλης (Chew *et al.*, 2014; Ren *et al.*, 2020). Εφόσον το συγκεκριμένο χημειοθεραπευτικό μεταβολίζεται κυρίως από τα ένζυμα CYP3A4 και CYP3A5, η λειτουργία των οποίων ρυθμίζεται από τον υποδοχέα PXR, πολυμορφισμοί στον συγκεκριμένο υποδοχέα πιθανόν επηρεάζουν την φαρμακοκινητική του φαρμάκου, αν και έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η δοσεταξέλη δεν αποτελεί υπόστρωμα για τον PXR σε αντίθεση με την πακλιταξέλη (Chew *et al.*, 2014; Ren *et al.*, 2020). Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε με 50 Ασιάτες ασθενείς με ρινοφαρυγγικό καρκίνο σταδίου IV ή υποτροπιάζοντα μεταστατικό καρκίνο και οι οποίοι λάμβαναν δοσεταξέλη, βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ πολυμορφισμών του NR1I2 και των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του χημειοθεραπευτικού παράγοντα. Συγκεκριμένα, οι παραλλαγμένοι γονότυποι των SNPs NR1I2 rs3732359 (G>A), rs3732360 (C>G, C>T) και rs3814058 (T>C) της 3'UTR περιοχής συνδέθηκαν με το ποσοστό μείωσης του ναδίρ της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με τους φυσιολογικό γονότυπο, ωστόσο οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις των παραπάνω SNP δεν φαίνεται να σχετίζονται με αλλαγές στις φαρμακοδυναμικές αλλαγές (Chew *et al.*, 2014).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω η δοσεταξέλη συνδεεται με την εμφάνιση μυελοτοξικότητας, ενώ πολυμορφισμοί σε γονίδια που σχετίζονται με τον μεταβολισμό του συγκεκριμένου χημειοθεραπευτικού έχουν επίσης συνδεθεί με την συγκεκριμένη σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (Ren *et al.*, 2020). Σε 110 ασθενείς ασιατικής καταγωγής που λάμβαναν χημειοθεραπευτικό σχήμα με βάση τη δοσεταξέλη ανιχνεύθηκε συσχέτιση πολυμορφισμών του NR1I2 και της εμφάνισης μυελοτοξικότητας που προκαλείται από τη θεραπεία με δοσεταξέλη, συχνότερο φαινόμενο στους Ασιάτες σε σχέση με τους Καυκάσιους. Ειδικότερα, το NR1I2 rs3732359 (G>A) εμφανίζει στατιστικά σημαντική σύνδεση με την εμφάνιση μυελοτοξικότητας βαθμού  $\geq 3$ , ενώ ο γονότυπος AA έχει συσχετισθεί με αυξημένη δραστηριότητα του κυτοχρώματος CYP3A, ένζυμο που μεταβολίζει την δοσεταξέλη,

μία πιθανή εξήγηση για την αυξημένη εμφάνιση μυελοτοξικότητας από δοσεταξέλη στους ομόζυγους GG ασθενείς (Oleson *et al.*, 2010; Ren *et al.*, 2020).

Συσχέτιση του *NR1I2* rs3814058 με την αυξημένη εμφάνιση, στους φορείς των γονότυπων CC και CT, αιματολογικών τοξικοτήτων σε Ασιάτες ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με βάση την πλατίνα έχει επίσης ανιχνευθεί (Zhou *et al.*, 2016). Παράλληλα, σε ασθενείς με χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ), που χαρακτηρίζεται από το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια, οι οποίοι έλαβαν βοσουτινίμη (bosutinib), εμφανίζεται δια-ατομική μεταβλητότητα πιθανότατα επηρεαζόμενη από πολυμορφισμούς του *NR1I2* (Abumiya *et al.*, 2018). Η μελέτη των Abumiya *et al.*, που πραγματοποιήθηκε σε 30 Ιάπωνες ασθενείς με ΧΜΛ που λάμβαναν ως θεραπεία βοσουτινίμη έδειξε ότι τα *NR1I2* rs6785049 (G>A, G>T) και *NR1I2* rs2276707 (C>T, C>G) συνδέονται με αλλαγές στη συγκέντρωση του αντινεοπλασματικού παράγοντα. Ειδικότερα, οι ασθενείς με GG γονότυπο του *NR1I2* rs6785049 και ασθενείς με TT γονότυπο του *NR1I2* rs2276707 εμφανίζουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα συγκέντρωσης C<sub>0</sub> της βοσιτινίμης σε σχέση με ασθενείς με άλλους γονότυπους, γεγονός που ίσως οφείλεται στα υψηλότερα επίπεδα έκφρασης των ενζύμων που συμμετέχουν στον μεταβολισμό της βοσιτινίμης, CYP3A4 και ABC μεταφορέων στο έντερο, που προκαλούνται από τα SNPs (Abumiya *et al.*, 2018). Επομένως, η γνώση γενετικών πληροφοριών που αφορούν το γονίδιο *NR1I2* προτού χορηγηθεί θεραπεία με βοσιτινίμη πιθανόν να βοηθήσει τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων όσο αφορά τη δόση σε κάθε ασθενή, με στόχο την βέλτιστη έκθεση του ασθενή στον θεραπευτικό παράγοντα (Abumiya *et al.*, 2018).

Η θεραπεία καρκίνων των ωοθηκών, της μήτρας και του πνεύμονα περιέχει τις περισσότερες φορές ένα συνδυασμό καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης, αντινεοπλασματικοί παράγοντες που μεταβολίζονται από ένζυμα των οποίων η λειτουργία ρυθμίζεται από πυρηνικούς υποδοχείς, όπως ο PXR και ο CAR. Η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία είναι σοβαρές τοξικότητες που χαρακτηρίζουν πολλές φορές την θεραπεία με τον συνδυασμό καρβοπλατίνη-πακλιταξέλη και περιορίζουν το θεραπευτικό παράθυρο αυτού του συνδυασμού, καθιστώντας αναγκαία την εξατομίκευση της δόσης της καρβοπλατίνης ώστε να περιορισθεί η αιμοτοξικότητα (Mbatchi *et al.*, 2015). Οι Mbatchi *et al.* μελέτησαν την επίδραση πολυμορφισμών του *NR1I2* στη αιμοτοξικότητα του θεραπευτικού αυτού συνδυασμού σε ένα δείγμα 201 ασθενών των οποίων η θεραπεία περιείχε καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη. Στη συγκεκριμένη μελέτη, η ευαισθησία στη θρομβοκυτταροπενία συσχετίστηκε με τους



πολυμορφισμούς *NR1I2* rs1523130 (T>A, T>C, T>G) και *NR1I2* rs1523127 (C>A). Ειδικότερα, ο γονότυπος AA του rs1523130 εμφάνισε μειωμένη ευαισθησία σε θρομβοκυτταροπενία, με μείωση 19.9% στην κλίση των αιμοπεταλίων, ενώ ο γονότυπος AG του συγκεκριμένου πολυμορφισμού συνδέθηκε με αύξηση της ευαισθησίας αντίστοιχα, αφού η κλίση των αιμοπεταλίων αυξήθηκε κατά 10.8%. Αντίστοιχα, ασθενείς με τον γονότυπο AC του rs1523127 εμφάνισαν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν θρομβοκυτταροπενία προκαλούμενη από το θεραπευτικό σχήμα πακλιταξέλη- καρβοπλατίνη, με αύξηση της κλίσης των αιμοπεταλίων κατά 11.9%, ενώ ασθενείς με τον γονότυπο CC του παραπάνω SNP είχαν λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν θρομβοκυτταροπενία, με μείωση της κλίσης αιμοπεταλίων κατά 15.7% (Mbatchi *et al.*, 2015). Στη συγκεκριμένη μελέτη ανιχνεύθηκε επίσης ότι ο απλότυπος ATG που αποτελείται από τα *NR1I2* rs1523130, rs3814055 και rs1523127 σχετίζεται με μείωση της κλίσης αιμοσφαιρίων και επομένως μειωμένη ευαισθησία στην θρομβοκυτταροπενία (Mbatchi *et al.*, 2015).

Για την θεραπεία του οστεοσαρκώματος πολύ συχνά χρησιμοποιείται ο ανταγωνιστής φυλλικού οξέος, μεθοτρεξάτη, παράγοντας που παρουσιάζει σημαντικές δια-ατομικές διαφορές στην αποβολή του φαρμάκου αλλά και στα σοβαρά τοξικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μπορεί να οφείλονται στο γενετικό υπόβαθρο των ασθενών ανάμεσα σε άλλους παράγοντες (Hegyí *et al.*, 2017). Την δια-ατομική αυτή μεταβλητότητα προσπάθησαν να εξηγήσουν οι Hegyí *et al.*, οι οποίοι εξέτασαν 59 ασθενείς με οστεοσάρκωμα που έλαβαν μεθοτραξάτη και την επίδραση πολυμορφισμών, ανάμεσα τους και πολυμορφισμοί του *NR1I2*, στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους και τη τοξικότητα του αντινεοπλασματικού παράγοντα (Hegyí *et al.*, 2017). Το διαφοροποιημένο G αλληλίο του *NR1I2* rs7643038 (A>G) σχετίζεται με αύξηση του χρόνου ημιζωής της μεθοτρεξάτης κατά 0.02 καθώς και το διαφοροποιημένο T αλληλίο του *NR1I2* rs3814055 σχετίζεται με αύξηση κατά 0.04 (Hegyí *et al.*, 2017). Παράλληλα, η παρουσία των διαφοροποιημένων αλληλίων των *NR1I2* rs6785049 συνδέθηκε με αυξημένη 48-h συγκέντρωση μεθοτρεξάτης (Hegyí *et al.*, 2017). Όσο αφορά την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης, τα διαφοροποιημένα αλληλία των πολυμορφισμών *NR1I2* rs3732361, *NR1I2* rs3814058 και *NR1I2* rs6785049 φαίνεται ότι δρουν προστατευτικά έναντι της ηπατοτοξικότητας που προκαλείται από τη μεθοτρεξάτη, ενώ τα ίδια αλληλία φάνηκε ότι δρουν προστατευτικά και έναντι της μυελοτοξικότητας από τη μεθοτρεξάτη (Hegyí *et al.*, 2017). Στην ίδια μελέτη με την εφαρμογή Μπαεσιανής κατανομής ο *NR1I2* rs3814058 επηρεάζει την μέγιστη

συγκέντρωση και το AUC<sub>0-48</sub> του χημειοθεραπευτικού αλλά και το δίκτυο της φαρμακοκινητικής και τοξικότητας (Hegyí *et al.*, 2017). Τα παραπάνω δεδομένα υποδεικνύουν την πιθανή χρήση πολυμορφισμών του *NR1I2* ως δείκτες πρόβλεψης τοξικότητας της μεθοτρεξάτης ή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων του συγκεκριμένου αντινεοπλασματικού παράγοντα. Οι επιδράσεις των πολυμορφισμών του *NR1I2* που περιεγράφηκαν στο συγκεκριμένο κεφάλαιο σε θεραπευτικές παραμέτρους, όπως η φαρμακοκινητική τους και η εμφάνιση τοξικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

<b>Πίνακας 1. PXR πολυμορφισμοί και η σχέση τους με την αποτελεσματικότητα, φαρμακοκινητική και τοξικότητα χημειοθεραπευτικών παραγόντων.</b>						
<b>SNP (rs)</b>	<b>Εντόπιση</b>	<b>Παθολογία</b>	<b>Θεραπεία</b>	<b>Ασθενείς</b>	<b>Συσχέτιση</b>	<b>Βιβλ.</b>
rs1054190 (C>T)	3'-UTR	mCRC	FOLFIRI	247 Ιταλοί (Κοορτή ανακάλυψης) 90 Καναδοί (Κοορτή αναπαραγωγής)	Χειρότερο OS and PFS (T αλλήλιο)	(De Mattia <i>et al.</i> , 2019)
		Καρκίνος μαστού	Δοξορουβικίνη	96 Ινδοί	Αλλαγή στη φαρμακοκινητική της δοξορουβικίνης μέσω miRNA	(Revathidevi <i>et al.</i> , 2016)
rs10934498 (G>A, G>C, G>T)	Intron 1	mCRC	FOLFIRI/ FOLFIRINOX	109 Γάλλοι	Μειωμένο AUC του SN-38 Μειωμένος χολικός δείκτης Μειωμένο κίνδυνος βαθμού 3-4 αιμοτοξικότητας (A αλλήλιο)	(Mbatchi <i>et al.</i> , 2016)
rs3814055 (C>T)	5'-UTR	mCRC	FOLFIRI/ FOLFIRINOX	109 Γάλλοι	Αυξημένος κίνδυνος βαθμού 3-4 αιμοτοξικότητας (T αλλήλιο)	(Mbatchi <i>et al.</i> , 2016)
		GISTs	Ιματινίμπη	68 Ασιάτες 62 ασθενείς	Μειωμένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και μειωμένα περιστατικά οιδήματος (T αλλήλιο)	(Liu <i>et al.</i> , 2017; Qian <i>et al.</i> , 2019)
		RCC	Σουτινίμπη	136 ασθενείς 88 Καυκάσιοι	Μειωμένο PFS, OS (T αλλήλιο)	(Van Der Veldt <i>et al.</i> , 2011; Beuselinck <i>et al.</i> , 2013)
		RCC	Παζοπανίμπη	397 ασθενείς	Μειωμένο RR, PFS, OS (T αλλήλιο)	(C. F. Xu <i>et al.</i> , 2011; C. Xu <i>et al.</i> , 2011)
		Καρκίνος της ουροδόχου κύστης	Τεμισιρόλιμος	54 ασθενείς	Μειωμένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (T αλλήλιο)  Υψηλή συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (CC γονότυπος)  Εκτεταμένο T <sub>1/2</sub> του τεμισιρόλιμος (TT γονότυπος)	(Mbatchi <i>et al.</i> , 2017)
		Οστεοσάρκωμα	MTX	59 ασθενείς	Αυξημένο πρώτο T <sub>1/2</sub> της MTX (T αλλήλιο)	(Hegyí <i>et al.</i> , 2017)

Πίνακας 1. PXR πολυμορφισμοί και η σχέση τους με την αποτελεσματικότητα, φαρμακοκινητική και τοξικότητα χημειοθεραπευτικών παραγόντων (σν.χ.)						
SNP (rs)	Εντόπιση	Παθολογία	Θεραπεία	Ασθενείς	Συσχέτιση	Βιβλ.
rs2276707 (C>T, C>G)	Intron 7	Καρκίνος μαστού	Δοξορουβικίνη/Κυκλοφωσφαμίδη	62 Ασιάτες	Σύμπλεγμα απλότυπου (rs2276707 και rs3814058) σχετίζεται με μειωμένη κάθαρση δοξορουβικίνης	(Sandanaraj <i>et al.</i> , 2008)
		RCC	Σουνιτινίμη	136 ασθενείς 88 Καυκάσιοι	Μειωμένο PFS, OS (T αλλήλιο)	(Van Der Veldt <i>et al.</i> , 2011; Beuselink <i>et al.</i> , 2013)
		CML	Βοσουτινίμη	30 Ασιάτες	Αυξημένη κάθαρση βοσουτινίμης (TT γονότυπος)	(Abumiya <i>et al.</i> , 2018)
rs3814058 (T>C)	3'-UTR	Καρκίνος μαστού	Δοξορουβικίνη/Κυκλοφωσφαμίδη	62 Ασιάτες	Σύμπλεγμα απλότυπου (rs2276707 και rs3814058) σχετίζεται με μειωμένη κάθαρση δοξορουβικίνης	(Sandanaraj <i>et al.</i> , 2008)
		Ρινοφαρυγγικός καρκίνος	Δοσεταξέλη	50 Ασιάτες	Μείωση στο ναδίρ της αιμοσφαιρίνης (C αλλήλιο)	(Chew <i>et al.</i> , 2014)
		NSCLC	Platinum-based	262 Ασιάτες	Υψηλός κίνδυνος αιματολογικής τοξικότητας (C αλλήλιο)	(Zhou <i>et al.</i> , 2016)
		Οστεοσάρκωμα	MTX	59 ασθενείς	Μειωμένος κίνδυνος ηπατοτοξικότητας/μυελοτοξικότητας (C αλλήλιο)	(Hegyí <i>et al.</i> , 2017)
rs3732360 (C>T, C>G)	3'-UTR	Καρκίνος μαστού	Δοξορουβικίνη	96 Ινδοί	Αλλαγή στην κάθαρση της δοξορουβικίνης μέσω miRNA	(Revathidevi <i>et al.</i> , 2016)
		Ρινοφαρυγγικός καρκίνος	Δοσεταξέλη	50 Ασιάτες	Μείωση στο ναδίρ της αιμοσφαιρίνης (T αλλήλιο)	(Chew <i>et al.</i> , 2014)
rs1054191 (G>A)	3'-UTR	Καρκίνος του μαστού	Δοξορουβικίνη	96 Ινδοί	Αλλαγή στην κάθαρση της δοξορουβικίνης μέσω miRNA	(Revathidevi <i>et al.</i> , 2016)
rs6785049 (G>A, G>T)	Intron 6	Καρκίνος ουροδόχου	Τεμισρόλιμους	54 ασθενείς	Μειωμένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (G αλλήλιο) Αυξημένη έκθεση σε ενεργά μόρια (GG γονότυπος) Αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών (AA γονότυπος)	(Mbatchi <i>et al.</i> , 2017)
		CML	Βοσουτινίμη	30 Ασιάτες	Αυξημένη κάθαρση βοσουτινίμης (GG γονότυπος)	(Abumiya <i>et al.</i> , 2018)
		Οστεοσάρκωμα	MTX	59 ασθενείς	Αυξημένη 48-h MTX συγκέντρωση (G αλλήλιο) Μειωμένος κίνδυνος ηπατοτοξικότητας/μυελοτοξικότητας (G αλλήλιο)	(Hegyí <i>et al.</i> , 2017)

<b>Πίνακας 1. PXR πολυμορφισμοί και η σχέση τους με την αποτελεσματικότητα, φαρμακοκινητική και τοξικότητα χημειοθεραπευτικών παραγόντων (συχ.)</b>						
<b>SNP (rs)</b>	<b>Εντόπιση</b>	<b>Παθολογία</b>	<b>Θεραπεία</b>	<b>Ασθενείς</b>	<b>Συσχέτιση</b>	<b>Βιβλ.</b>
rs7643038 (A>G)	5'-UTR	Οστεοσάρκωμα	MTX	59 ασθενείς	Αυξημένο πρώτο T <sub>1/2</sub> της MTX (G αλλήλιο)	(Hegyí <i>et al.</i> , 2017)
rs3732361 (A>G, A>C)	3'-UTR	Οστεοσάρκωμα	MTX	59 ασθενείς	Αυξημένη 48-h MTX συγκέντρωση (G αλλήλιο) Μειωμένος κίνδυνος ηπατοτοξικότητας/μυελοτοξικότητας (G αλλήλιο)	(Hegyí <i>et al.</i> , 2017)
rs1523127 (C>A)	5'-UTR	mCRC	FOLFIRI/ FOLFIRINOX	109 Γάλλοι	Αυξημένος κίνδυνος βαθμού 3-4 αιμοτοξικότητας (C αλλήλιο)	(Mbatchi <i>et al.</i> , 2016)
		Συμπαγείς όγκοι	Καρβοπλατίνη/ Πακλιταξέλη	201 ασθενείς	Απλότυπος ATG (rs1523130, rs3814055, rs1523127) σχετίζεται με μειωμένη ευαισθησία σε θρομβοκυτταροπενία	(Mbatchi <i>et al.</i> , 2015)
rs2472677 (C>G, C>T)	Intron 2	mCRC	FOLFIRI/ FOLFIRINOX	109 Γάλλοι	Αυξημένος κίνδυνος όλων των τοξικοτήτων βαθμού 3-4 (G αλλήλιο)	(Mbatchi <i>et al.</i> , 2016)
rs3732359 (G>A)	3'-UTR	Καρκίνος του μαστού	FAC	305 Καυκάσιοι	Αυξημένο OS (G αλλήλιο)	(Pamuña-Piñat <i>et al.</i> , 2020)
		Ρινοφαρυγγικός καρκίνος	Δοσεταξέλη	50 Ασιάτες	Μείωση της αιμοσφαιρίνης ναδίρ (G αλλήλιο)	(Chew <i>et al.</i> , 2014)
		Συμπαγείς όγκοι	Δοσεταξέλη	110 Ασιάτες	Μυελοκαταστολή από δοσεταξέλη βαθμού ≥3 (G αλλήλιο)	(Ren <i>et al.</i> , 2020)
rs1523130 (T>A, T>C, T>G)	5'-UTR	mCRC	Ιρινοτεκάνη	109 Καυκάσιοι	Μειωμένος μεταβολισμός APC και NPC (T αλλήλιο)	(Mbatchi <i>et al.</i> , 2016)
		Συμπαγείς όγκοι	Καρβοπλατίνη/ Πακλιταξέλη	201 ασθενείς	Μειωμένη ευαισθησία στη θρομβοκυτταροπενία (AA γονότυπος) Απλότυπος ATG (rs1523130, rs3814055, rs1523127) σχετίζεται με μειωμένη ευαισθησία σε θρομβοκυτταροπενία	(Mbatchi <i>et al.</i> , 2015)
rs152312 (C>T)	5'-UTR	mCRC	Ιρινοτεκάνη	109 Καυκάσιοι	Μειωμένος μεταβολισμός NPC (C αλλήλιο)	(Mbatchi <i>et al.</i> , 2016)



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Αρκετά SNPs του γονιδίου *NR1I2* έχουν μελετηθεί τα τελευταία χρόνια για την σύνδεση τους με το αποτέλεσμα της φαρμακοθεραπείας και την εμφάνιση σοβαρών τοξικών φαινομένων που σχετίζονται με την φαρμακευτική αγωγή για διάφορες ασθένειες, με απώτερο σκοπό την βελτίωση της θεραπείας των ασθενών στα πλαίσια της εξατομικευμένης θεραπείας και της φαρμακογενωμικής. Σε μελέτη όπου συμμετείχαν Κινέζοι Χαν ασθενείς με φυματίωση που λάμβαναν θεραπεία με συνδυασμό ισονιαζίδης, ριφαμπικίνης, πυραζιναμίδης, εθαμβουτόλης και στρεπτομυκίνης, βρέθηκε αρνητική σχέση του *NR1I2* rs2276707 αλλά και θετική συσχέτιση του γονότυπου GG του *NR1I2* rs7643645 (A>G) με ηπατοτοξικότητα που προκαλεί η φαρμακευτική αγωγή κατά της φυματίωσης, δεδομένα που έρχονται σε αντίθεση με την μελέτη των Wang *et al.*, όπου το G αλληλίο του *NR1I2* rs7643645 συνδέθηκε με μειωμένη πιθανότητα τοξικότητας (Wang *et al.*, 2019; M. Yang *et al.*, 2020). Ο απλότυπος PXR\*1B που αποτελείται από τα *NR1I2* rs2276707 και *NR1I2* rs3814058 φαίνεται να επηρεάζει τον μεταβολισμό της κυκλοσπορίνης, καταλήγοντας σε υψηλότερες συγκεντρώσεις του φαρμάκου, καθιστώντας τον απλότυπο PXR\*1B σημαντικό δείκτη για τον μεταβολισμό φαρμάκων όπως αποδείχθηκε και στη μελέτη των Sandanaraj *et al.* όσο αφορά τον μεταβολισμό της δοξορουβικίνης (Sandanaraj *et al.*, 2008; Li *et al.*, 2020). Η προσαρμογή της δοσολογίας με γνώμονα τους πολυμορφισμούς του *NR1I2* θα μπορούσε να εφαρμοστεί και σε άλλες θεραπευτικές ομάδες φαρμακευτικών μορίων, όπως στα αντιρετροϊκά φάρμακα, καθώς ο *NR1I2* rs6785049 συνδέθηκε με υψηλότερες συγκεντρώσεις της ριτοναβίρης, ενώ ο *NR1I2* rs2472677 με αυξημένη κάθαρση της αταζαναβίρης, ενώ ο rs6785049 έχει συνδεθεί και με διαφορές στα επίπεδα της βορικοναζόλης σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες (Schirani *et al.*, 2010; D'Avolio *et al.*, 2014; Zeng *et al.*, 2020). Αυξημένη κάθαρση μεμαντίνης εμφανίζουν ασθενείς που φέρουν τον πολυμορφισμό *NR1I2* rs1523130, ενώ ο *NR1I2* rs13059232 (C>T) φαίνεται να είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για το κλινικό αποτέλεσμα σε ασθενείς που λαμβάνουν κλοπιδογρέλη αλλά και ως βιοδείκτης για την ανάπτυξη αντίστασης στη κλοπιδογρέλη (Noetzli *et al.*, 2013; Chen *et al.*, 2019).

Παράλληλα, έχει μελετηθεί αρκετά και η ειδικότερη σχέση των SNPs του γονιδίου *NR1I2* με τον καρκίνο. Αρκετοί πολυμορφισμοί έχουν συνδεθεί με την αύξηση κινδύνου εμφάνισης καρκίνου, όπως ο *NR1I2* rs3814057 (A>C) αλλά και ο

*NR1I2* rs3814058 που σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα (Zhang *et al.*, 2014; Wen *et al.*, 2018). Σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη που είναι φορείς του *NR1I2* rs7643645, τα επίπεδα του ειδικού προστατικού αντιγόνου (Prostate Specific Antigen/PSA) εμφανίζονται υψηλότερα σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς (Reyes-Hernández *et al.*, 2014). Η παρούσα ανασκόπηση αναδεικνύει την σημασία των πολυμορφισμών του γονιδίου *NR1I2* στην εξατομίκευση της θεραπείας των ασθενών με καρκίνο. Στη βιβλιογραφία που είναι διαθέσιμη έως σήμερα, υπάρχουν αρκετοί πολυμορφισμοί του γονιδίου που φαίνεται να επηρεάζουν την φαρμακοκινητική, τον μεταβολισμό και την τοξικότητα αντινεοπλασματικών παραγόντων. Πολλοί από αυτούς έχει φανεί ότι επηρεάζουν την φαρμακοκινητική παραπάνω του ενός αντικαρκινικού φαρμάκου, όπως για παράδειγμα ο *NR1I2* rs3814055 που έχει συνδεθεί με αλλαγές στη φαρμακοκινητική και τοξικότητα του σχήματος FOLFIRINOX/FOLFIRI, της ιματινίμπης, της σουνιτινίμπης, της παζοπανίμπης, της μεθοτρεξάτης και του τεμσιρόλιμου (C. Xu *et al.*, 2011; Van Der Veldt *et al.*, 2011; Beuselinck *et al.*, 2013; Mbatchi *et al.*, 2016, 2017; Liu *et al.*, 2017; Qian *et al.*, 2019).

Δεδομένου ότι οι καρκινοπαθείς ασθενείς λαμβάνουν συνήθως συνδυασμούς χημειοθεραπευτικών, και όχι μόνο, φαρμάκων καταλήγοντας πολλές φορές σε αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμακευτικών παραγόντων, στην εμφάνιση σοβαρών τοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών αλλά και σε σοβαρές δια-ατομικές διαφορές στις ανταποκρίσεις των ασθενών στις θεραπείες που τελικώς επηρεάζουν και διαφοροποιούν το θεραπευτικό αποτέλεσμα, κρίνεται αναγκαία η αναγνώριση και η μελέτη πολυμορφισμών του γονιδίου *NR1I2* (Chai and Wright, 2020). Παράλληλα, η ανάπτυξη ανταγωνιστών του υποδοχέα PXR φαίνεται ότι θα ενισχύσει την ιατρική ακριβείας καθώς ο συνδυασμός ανταγωνιστών του PXR με θεραπευτικά μόρια που ενεργοποιούν τον συγκεκριμένο υποδοχέα θα μπορούσε να μειώσει ή και να αποτρέψει εντελώς ανεπιθύμητες ενέργειες, τοξικότητες και την ανάπτυξη αντίστασης στη χημειοθεραπεία (Chai and Wright, 2020). Επομένως, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή μελετών με μεγάλο αριθμό εθελοντών ασθενών αλλά και η αξιοποίηση καινοτόμων τεχνολογιών και μεθοδολογιών, όπως είναι η αλληλούχιση νέας γενιάς (Next Generation Sequencing/NGS), με στόχο την επιλογή στρατηγικής θεραπείας του καρκινοπαθή ασθενή με βάση το μοναδικό μοριακό προφίλ τόσο του ίδιου όσο και του νεοπλασματικού όγκου, τη βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος αλλά και της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο υποδοχέας PXR χαρακτηρίζεται ως κύριος ρυθμιστής του μεταβολισμού ενδοβιοτικών και ξενοβιοτικών ουσιών, αφού διαμορφώνει σημαντικά την έκφραση σημαντικών ενζύμων τα οποία εμπλέκονται στη διαδικασία διανομής του φαρμάκου στον οργανισμό, τον μεταβολισμό και τη κάθαρση του, ενώ έχει υπογραμμισθεί και ο ρόλος του υποδοχέα στις αλληλεπιδράσεις φαρμάκου-φαρμάκου, την διαδικασία της φλεγμονής, τον μεταβολισμό βιταμινών αλλά και των χολικών οξέων. Παράλληλα, τις τελευταίες δεκαετίες έχουν μελετηθεί καίριες λειτουργίες του PXR στη διαδικασία της καρκινογένεσης, με τον υποδοχέα να συμμετέχει στις διαδικασίες της απόπτωσης, του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης καρκινικών κυττάρων αλλά και να επηρεάζει και το αποτέλεσμα της αντικαρκινικής θεραπείας. Πολυμορφισμοί στο γονίδιο *NR1I2* που κωδικοποιεί τον υποδοχέα PXR φαίνεται ότι έχουν σημαντικές επιπτώσεις στη λειτουργικότητα της πρωτεΐνης, όπως για παράδειγμα ανώμαλη πρόσδεση του υποδοχέα στο DNA και αλλαγές στην ενεργοποίηση και έκφραση των γονιδίων στόχων του υποδοχέα. Επομένως, η ανίχνευση και ταυτοποίηση των λειτουργικών SNPs του γονιδίου αλλά και η κατανομή τους στους διαφορετικούς πληθυσμούς και εθνικότητες είναι απαραίτητα για την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών πίσω από τις δια-ατομικές μεταβολές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους και το κλινικό αποτέλεσμα των θεραπευτικών επιλογών για τους ασθενείς.

Για τους καρκινοπαθείς που κυρίως λαμβάνουν χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ως κύρια θεραπεία, σημαντικό πρόβλημα αποτελούν οι διαφορές που παρατηρούνται στο θεραπευτικό αποτέλεσμα ανάμεσα στους ασθενείς αλλά και η συχνή εμφάνιση σοβαρών τοξικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η ανάπτυξη αντίστασης στη θεραπεία καθώς και οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των φαρμακευτικών μορίων λόγω της πολυφαρμακίας που χαρακτηρίζει τη θεραπευτική στρατηγική για την αντιμετώπιση αυτών των ασθενών. Συνεπώς, εξαιτίας της ουσιώδους σχέσης του υποδοχέα PXR με τον μεταβολισμό και την κατανομή πολλών αντινεοπλασματικών παραγόντων είναι πολύ σημαντική η μελέτη της επίδρασης SNPs του *NR1I2* στις παραμέτρους αυτές με στόχο την ενδυνάμωση της εξατομικευμένης θεραπείας του καρκίνου. Στη συγκεκριμένη ανασκόπηση περιλαμβάνονται 15 SNPs του γονιδίου *NR1I2* που έχουν μελετηθεί μέχρι σήμερα στη βιβλιογραφία, τα οποία όλα εντοπίζονται στη μη-μεταφραζόμενη περιοχή του γονιδίου, για την επίδραση τους στη



φαρμακοκινητική χημειοθεραπευτικών παραγόντων, στο κλινικό αποτέλεσμα της θεραπείας και στην εμφάνιση σοβαρών τοξικοτήτων από τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, καρκίνο στο γαστρεντερικό σύστημα, το ουροποιητικό αλλά και σε άλλα είδη καρκίνου, όπως στον ρινοφαρυγγικό καρκίνο και στο οστεοσάρκωμα. Είναι σαφές ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, ώστε να ανακτηθούν περισσότερες πληροφορίες και να γίνει πλήρως κατανοητός ο ρόλος των SNPs του PXR στη ανταπόκριση στη θεραπεία και στο κλινικό αποτέλεσμα σε ασθενείς με καρκίνο, όμως τα μέχρι τώρα διαθέσιμα δεδομένα υπογραμμίζουν τη σημαντικότητα αυτών των πολυμορφισμών στο αποτέλεσμα της φαρμακοθεραπείας.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο υποδοχέας X πρεγνανίου (Pregnane X Receptor/PXR) ανήκει στην υπερικογενεία των πυρηνικών υποδοχέων και κυρίως λειτουργεί ως αισθητήρας ξενοβιοτικών ουσιών και ενεργοποιείται από μια πληθώρα μορίων. Ο PXR εκφράζεται ευρέως σε φυσιολογικούς και κακοήθεις ιστούς. Τα ένζυμα μεταβολισμού φαρμάκων και πρωτεΐνες-μεταφορείς υπόκεινται επίσης υπό την ρύθμιση από τον PXR. Οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον δεδομένου ότι οι καρκινοπαθείς χαρακτηρίζονται από σημαντική δια-ατομική μεταβλητότητα στην ανταπόκριση στη θεραπεία και σοβαρές τοξικότητες. Διάφοροι πολυμορφισμοί του PXR μπορεί να αλλάξουν τη λειτουργία της πρωτεΐνης και συνδέονται με σημαντικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και στη μεταβλητότητα του κλινικού αποτελέσματος. Ο σκοπός αυτής της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι να συνοψίσει τον ρόλο των πολυμορφισμών του PXR στο μεταβολισμό και τη φαρμακοκινητική των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Αναμένεται επίσης, ότι αυτή η ανασκόπηση θα τονίσει την σημασία των πολυμορφισμών στην επιλογή της χημειοθεραπείας, στην πρόβλεψη ανεπιθύμητων ενεργειών και στην εξατομικευμένη ιατρική.

## ABSTRACT

Pregnane X Receptor (PXR) belongs to the nuclear receptors' superfamily and mainly functions as a xenobiotic sensor activated by a variety of ligands. PXR is widely expressed in normal and malignant tissues. Drug metabolizing enzymes and transporters are also under PXR's regulation. Antineoplastic agents are of particular interest since cancer patients are characterized by significant intra-variability to treatment response and severe toxicities. Various PXR polymorphisms may alter the function of the protein and are linked with significant effects on the pharmacokinetics of chemotherapeutic agents and clinical outcome variability. The purpose of this review is to summarize the roles of PXR polymorphisms in the metabolism and pharmacokinetics of chemotherapeutic drugs. It is also expected that this review will highlight the importance of PXR polymorphisms in selection of chemotherapy, prediction of adverse effects and personalized medicine.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α

### Ευρετήριο εικόνων

Εικόνα 1: Δομή πρωτεΐνης PXR.....	8
Εικόνα 2: Βασικές φυσιολογικές διεργασίες στις οποίες συμμετέχει η πρωτεΐνη PXR.....	20
Εικόνα 3:Επιδράσεις ενεργοποίησης PXR στα καρκινικά κύτταρα.....	24
Εικόνα 4: Συγκεντρωτικός πίνακας συσχετίσεων πολυμορφισμών του NR1I2 με διάφορους τύπους καρκίνων.....	45

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β

### Κατάλογος συντομεύσεων και αγγλικών όρων

3'UTR: 3'Untranslated Region (3' αμετάφραστη περιοχή)

5'UTR: 5'Untranslated Region (5' αμετάφραστη περιοχή)

A: Adenine (Αδερίνη)

Å<sup>3</sup>: Angstrom (Άνγκστρομ)

ABC1: ATP-Binding Cassette Sub-Family B Member 1 (Πρωτεΐνη-κασσέτα που δεσμεύεται στο ATP της υποοικογένειας B το μέλος 1)

AF-1: Activation Function 1 (Λειτουργική περιοχή ενεργοποίησης 1)

AF-2: Activation Function 2 (Λειτουργική περιοχή ενεργοποίησης 2)

APC: (7-ethyl-10-[4-N (5- aminopentanoic acid)-1-piperidino]-carbonyloxycamptothecin (7-αιθυλ-10-[4-N-(5-αμινο πεντανοϊκό οξύ)-1-πιπεριδινό]-καρβονυλοξυκαμπτοθεκίνη)

ATP: Adenosine Triphosphate (Τριφωσφορική αδενοσίνη)

AUC: Area Under the Curve (Περιοχή κάτω από την καμπύλη)

BCRP: Breast Cancer Resistance Protein (Πρωτεΐνη αντοχής στον καρκίνο του μαστού)

Bosutinib: Βοσουτινίμπη

C: Cytosine (Κυτοσίνη)

cAMP: Cyclic Adenosin Monophosphate (Μονοφωσφορική κυκλική αδενοσίνη)

CAR: Constitutive Androstane Receptor (Συστατικός υποδοχέας ανδροστανίου)

CD36: Cluster of differentiation 36 (Σύμπλεγμα διαφοροποίησης 36)

Cdk1: Cyclin-dependent kinase 1 (κυκλινο-εξαρτώμενη κινάση 1)

Cdk2: Cyclin-dependent kinase 2 (κυκλινο-εξαρτώμενη κινάση 2)

Cdk5: Cyclin-dependent kinase 5 (κυκλινο-εξαρτώμενη κινάση 5)

CK2: Casein Kinase II (Κινάση κασεΐνη 2)

CoA: Coenzyme A (Συνένζυμο A)

CYP: Cytochrome (Κυτόχρωμα)

CYP2B6: Cytochrome 2B6 (Κυτόχρωμα 2B6)

CYP3A4: Cytochrome 3A4 (Κυτόχρωμα 3A4)

Da: Dalton

DBD: DNA-Binding Domain (Περιοχή πρόσδεσης του DNA)

DNA: Deoxyribonucleic acid (Δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ)

DR: Direct Repeats (Άμεσες επαναλήψεις)

DR-14: Direct Repeats-14 (Άμεσες επαναλήψεις-14)

DR-19: Direct Repeats-19 (Άμεσες επαναλήψεις-19)

DR-3: Direct Repeats-3 (Άμεσες επαναλήψεις-3)

DR-4: Direct Repeats-4 (Άμεσες επαναλήψεις-4)

DR-9: Direct Repeats-9 (Άμεσες επαναλήψεις-9)

ER: Everted Repeats (Ανεστραμμένες επαναλήψεις)

ER-6: Everted Repeats-6 (Ανεστραμμένες επαναλήψεις-6)

ER-8: Everted Repeats-8 (Ανεστραμμένες επαναλήψεις-8)

F420: Phenylalanine 420 (Φαινυλαλαίνη 420)

FAE: long-chain Free fatty Acid Elongase (Ελονγκάση των ελεύθερων λιπαρών οξέων μακράς αλυσίδας)

FBI-1: The factor that binds to the inducer of short transcripts-1 (Ο παράγοντας που συνδέεται με τον επαγωγέα σύντομων μετάγραφων-1)

G: Guanine (Γουανίνη)

G6Pase: Glucose-6- Phosphatase (6-φωσφατάση γλυκόζης)

GIST: Gastrointestinal stromal tumors (Γαστρεντερικούς στρωματικούς όγκους)

GRIP1: Glucocorticoid receptor-interacting protein 1 (Πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών 1)

GSK3: Glycogen Synthase Kinase 3 (Κινάση συνθάσης γλυκογόνου 3)

GST: Glutathione S-transferases (Γλουταθειόνη S-τρανσφεράσες)

H407: Histidine 407 (Ιστιδίνη 407)

HDAC: Histone Deacetylases (Ιστόνες αποακετυλασών)

HDAC3: Histone Deacetylase 3 (Ιστόνη αποακετυλάσης 3)

HNF4A: Hepatic Nuclear Factor 4a (Ηπατικός πυρηνικός παράγοντας 4a)

hsp90: heat shock protein 90 (πρωτεΐνη του θερμικού σοκ 90)

K109: Lysine 109 (Λυσίνη 109)

kb: kilobase

LBD: Ligand Binding Domain (Περιοχή πρόσδεσης του προσδέτη)

LBP: Ligand Binding Pocket (Κουλοότητα πρόσδεσης του προσδέτη)

Linkage disequilibrium: Ανισορροπία σύνδεσης

MAPK: Mitogen-Activated Protein Kinase (Πρωτεΐνη κινάση ενεργοποιούμενη από μιτογόνο)

MCBR: Mitotic Chromatin Binding-determining Region (Περιοχή καθοριστική για τη πρόσδεση μιτωτικής χρωματίνης)

mCRC: metastatic Colorectal cancer (Μεταστατικός ορθοκολικός καρκίνος)

MDA-MB-231: epithelial, human breast cancer cell line

MDR1: Multidrug Resistance 1 protein (Πρωτεΐνη αντοχής σε πολλαπλά φάρμακα 1)

miR-140-3p: microRNA-140-3p

miR-148a: microRNA-148a

miR18a-5p: microRNA-18a-5p

miR-30c-1-3p: microRNA-30c-1-3p

miR-34a: microRNA-34a

miR-374a-3p: microRNA-374a-3p

miR-449a: microRNA-449a

miR-500a-3p: microRNA-500a-3p

miR-532-3p: microRNA-532-3p

miRNA: microRNA

miRNA-30c: microRNA-30c

MRE: microRNA Recognition Elements (Στοιχεία αναγνώρισης miRNA)

mRNA: messenger ribonucleic acid (αγγελιοφόρο ριβονουκλεϊκό οξύ)

MRP: Multidrug Resistance-associated Proteins (Πρωτεΐνες που σχετίζονται με την αντοχή σε πολλά φάρμακα)

NCoR1: Nuclear Receptor Corepressor 1 (Συν-καταστολέας πυρηνικός υποδοχέας 1)

NCoR2: Nuclear Receptor Corepressor 2 (Συν-καταστολέας πυρηνικός υποδοχέας 2)

NFκB: Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (Πυρηνικός παράγοντας Κάππα-β)

NGS: Next Generation Sequencing (Αλληλούχιση νέας γενιάς)

NLS: Nuclear Localization Signal (Πυρηνικό σήμα εντοπισμού)

NPC: (7-ethyl-10-[4-amino-1-piperidino]-carbonyloxycamptothecin (7-αιθυλ-10-[4-αμινο-1-πιπεριδινο]-καρβονυλοξυκαμπτοθεκίνη)

NR112: Nuclear Receptor subfamily 1 group I member 2 (Πυρηνικός υποδοχέας της υποοικογένειας 1 της ομάδας I το μέλος 2)

OATP: Organic Anion Transporting Polypeptides (Οργανικά πολυπεπίδια μεταφοράς ανιόντων)

OS: Overall Survival (Συνολική επιβίωση)

OTA: Ochratoxin A (Οχρατοξίνη Α)

p70 S6K: 70kDa ribosomal S6 kinase (S ριβοσωμική κινάση 70kDa)

PAR: The Receptor Activated by Pregnane (Ο υποδοχέας που ενεργοποιείται από το πρεγνάνιο)

Pazopanib: Παζοπανίμπη

PBP: Peroxisome proliferator activated receptor-binding protein (Πρωτεΐνη σύνδεσης με τον υποδοχέα που ενεργοποιείται από τον πολλαπλασιαστή του υπεροξυσώματος)

PEPCK: Phosphoenolpyruvate Carboxykinase (Φωσφονολυπυρουβική καρβοξυκινάση)

Personalized medicine: (Εξατομικευμένη ιατρική)

PFS: Progression-Free Survival (Ελεύθερο νόσου διάστημα)

PGC-1α: PPARγ coactivator 1α (Συν-ενεργοποιητής 1α του PPARγ)

PKA: Protein kinase A (Πρωτεϊνική κινάση Α)

PKC: Protein kinase C (Πρωτεϊνική κινάση C)

PPAR: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (Υποδοχέας ενεργοποιούμενος από τον πολλαπλασιαστή του υπεροξυσώματος)

PPARα: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α (Υποδοχέας ενεργοποιούμενος από τον πολλαπλασιαστή του υπεροξυσώματος-α)

Precision medicine: (Ιατρική ακριβείας)

PSA: Prostate Specific Antigen (Ειδικό προστατικό αντιγόνο)

PXR: Pregnane X Receptor (Υποδοχέας X πρεγνανίου)

PXRRE: PXR-Responsive Element Module (Στοιχείο που ανταποκρίνεται στον PXR)

Q285: Glutamine 285 (Γλουταμίνη 285)

RCC: Renal Cell Cancer (Καρκίνος του νεφρού)

RR: Response Rate (Ποσοστό απόκρισης)

RXRα: Retinoid X Receptor α (Υποδοχέας ρετινοειδούς α)

S247: Serine 247 (Σερίνη 247)

SCD-1: Stearoyl CoA desaturase-1 (

SIRT1: Sirtuin 1 (Σιρτουΐνη 1)

SMRT: Silencing Mediator for Retinoid or Thyroid hormone Receptor (Διαμεσολάβητης σίγασης για τον υποδοχέα ρετινοειδούς ή τον υποδοχέα της θυρεοειδικής ορμόνης)

SNP: Single Nucleotide Polymorphisms (Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί)

Sorafenib: Σοραφενίμπη

SRC1: Steroid Receptor Coactivator 1 (Συν-ενεργοποιητής υποδοχέας στεροειδούς 1)

SREBP: Sterol Regulatory Element Binding Protein (Πρωτεΐνη δεσμευτικού στοιχείου στερόλης)

SUG1: Suppressor for Gal1 (Κατασταλτικό ένζυμο για την gal-1)

SULT: Sulfotransferases (Σουλφοτρανσφεράσες)

SUMO: Small Ubiquitin-like Modifier (Μικρός τροποποιητής τύπου ουβικιτίνης)

Sunitinib: Σουντινίμπη

SXR: Steroid and Xenobiotic Receptor (Υποδοχέας στεροειδών και ξενοβιοτικών)

T: Thymine (Θυμίνη)

TIF2: Transcriptional mediator/Intermediary Factor 2 (Μεταγραφικός διαμεσολαβητής/ Ενδιάμεσος παράγοντας 2)

Trp: Tryptophan (Τρυπτοφάνη)

UGT: Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferases (Ουριδίνη 5'-διφωσφο-γλυκορονοσυλτρανσφεράσες)

W299: Tryptophan 299 (Τρυπτοφάνη 299)

XREs: Xenobiotic Response Elements (Στοιχεία απόκρισης στα ξενοβιοτικά)

Zip: Zipper (ζίππερ)

M243: Methionine 243 (Μεθειονίνη 243)

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abumiya, M. *et al.* (2018) 'Effects of polymorphisms in NR1I2, CYP3A4, and ABC transporters on the steady-state plasma trough concentrations of bosutinib in Japanese patient with chronic myeloid leukemia', *Medical Oncology*, 35(6), pp. 1–7. doi: 10.1007/s12032-018-1146-z.
- Beuselinck, B. *et al.* (2013) 'Single-nucleotide polymorphisms associated with outcome in metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib', *British Journal of Cancer*, 108(4), pp. 887–900. doi: 10.1038/bjc.2012.548.
- Biswas, A. *et al.* (2011) 'Acetylation of pregnane X receptor protein determines selective function independent of ligand activation', *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 406(3), pp. 371–376. doi: 10.1016/j.bbrc.2011.02.048.
- Blumberg, B. *et al.* (1998) 'BXR, an embryonic orphan nuclear receptor activated by a novel class of endogenous benzoate metabolites.', *Genes & development*, 12(9), pp. 1269–1277. doi: 10.1101/gad.12.9.1269.
- Buchman, C. D., Chai, S. C. and Chen, T. (2018) 'A current structural perspective on PXR and CAR in drug metabolism', *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 14(6), pp. 635–647. doi: 10.1080/17425255.2018.1476488.
- Carnahan, V. and Redinbo, M. (2005) 'Structure and Function of the Human Nuclear Xenobiotic Receptor PXR', *Current Drug Metabolism*, 6(4), pp. 357–367. doi: 10.2174/1389200054633844.
- Cecchin, E., De Mattia, E. and Toffoli, G. (2016) 'Nuclear receptors and drug metabolism for the personalization of cancer therapy', *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 12(3), pp. 291–306. doi: 10.1517/17425255.2016.1141196.
- Chai, S. C. and Wright, W. C. (2020) 'Strategies for developing pregnane X receptor antagonists : Implications from metabolism to cancer', (August 2019), pp. 1061–1083. doi: 10.1002/med.21648.
- Chai, X., Zeng, S. and Xie, W. (2013) 'Nuclear receptors PXR and CAR: implications for drug metabolism regulation, pharmacogenomics and beyond', *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 9(3), pp. 253–266. doi: 10.1517/17425255.2013.754010.
- Chen, Y. *et al.* (2016) 'Regulation of drug resistance by human pregnane X receptor in breast cancer Regulation of drug resistance by human pregnane X receptor in breast cancer', 4047(March). doi: 10.4161/cbt.8.13.8696.
- Chen, Y. bei *et al.* (2019) 'Influences of an NR1I2 polymorphism on heterogeneous antiplatelet reactivity responses to clopidogrel and clinical outcomes in acute ischemic stroke patients', *Acta Pharmacologica Sinica*, 40(6), pp. 762–768. doi: 10.1038/s41401-018-0178-4.
- Chew, S. C. *et al.* (2014) 'Pharmacogenetic effects of regulatory nuclear receptors (PXR, CAR, RXR $\alpha$  and HNF4 $\alpha$ ) on docetaxel disposition in Chinese nasopharyngeal cancer patients', *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(2), pp. 155–166. doi: 10.1007/s00228-013-1596-3.
- Creamer, B. A. *et al.* (2020) 'Associations between Pregnane X Receptor and Breast Cancer Growth and Progression', *Cells*, 9(10), p. 2295. doi: 10.3390/cells9102295.
- Cui, W. *et al.* (2015) 'SUMOylation and Ubiquitylation Circuitry Controls Pregnane X Receptor Biology in Hepatocytes', (September), pp. 1316–1325.
- Cui, W. *et al.* (2016) 'A SUMO-acetyl switch in PXR Biology', *BBA - Gene Regulatory Mechanisms*. doi: 10.1016/j.bbagr.2016.02.008.
- Cui, W. *et al.* (2020) 'Phosphorylation Modulates the Coregulatory Protein Exchange of the Nuclear Receptor Pregnane X Receptor.', *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 373(3), pp. 370–380. doi: 10.1124/jpet.119.264762.
- D'Avolio, A. *et al.* (2014) 'Intracellular accumulation of atazanavir/ritonavir according to plasma concentrations and OATP1B1, ABCB1 and PXR genetic polymorphisms', *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(11), pp. 3061–3066. doi: 10.1093/jac/dku234.
- Delfosse, V. *et al.* (2015) 'Synergistic activation of human pregnane X receptor by binary cocktails of pharmaceutical and environmental compounds', *Nature Communications*, 6. doi: 10.1038/ncomms9089.
- Delfosse, V. *et al.* (2021) 'Mechanistic insights into the synergistic activation of the RXR – PXR heterodimer by endocrine disruptor mixtures', 118(1), pp. 1–10. doi: 10.1073/pnas.2020551118.
- Dussault, I. *et al.* (2002) 'A Structural Model of the Constitutive Androstane Receptor Defines Novel Interactions That Mediate Ligand-Independent Activity', *Molecular and Cellular Biology*, 22(15), pp. 5270–5280. doi: 10.1128/mcb.22.15.5270-5280.2002.
- Hegyi, M. *et al.* (2017) 'Pharmacogenetic analysis of high-dose methotrexate treatment in children with osteosarcoma.', *Oncotarget*, 8(6), pp. 9388–9398. doi: 10.18632/oncotarget.11543.
- Houk, B. E. *et al.* (2010) 'Relationship between exposure to sunitinib and efficacy and tolerability endpoints in patients with cancer: results of a pharmacokinetic/pharmacodynamic meta-analysis.',



*Cancer chemotherapy and pharmacology*, 66(2), pp. 357–371. doi: 10.1007/s00280-009-1170-y.

Jackson, S. E. and Chester, J. D. (2015) ‘Personalised cancer medicine.’, *International journal of cancer*, 137(2), pp. 262–6. doi: 10.1002/ijc.28940.

Johnson, T. M. (2017) ‘Perspective on Precision Medicine in Oncology.’, *Pharmacotherapy*, 37(9), pp. 988–989. doi: 10.1002/phar.1975.

Kawana, K. *et al.* (2003) ‘Molecular mechanism of nuclear translocation of an orphan nuclear receptor, SXR.’, *Molecular pharmacology*, 63(3), pp. 524–531. doi: 10.1124/mol.63.3.524.

Kliwer, S. A. *et al.* (1998) ‘An orphan nuclear receptor activated by pregnanes defines a novel steroid signaling pathway.’, *Cell*, 92(1), pp. 73–82. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80900-9.

Kotta-Loizou, I., Patsouris, E. and Theocharis, S. (2013) ‘Pregnane X receptor polymorphisms associated with human diseases’, *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 17(10), pp. 1167–1177. doi: 10.1517/14728222.2013.823403.

Koutsounas, I., Patsouris, E. and Theocharis, S. (2013) ‘Pregnane X receptor and human malignancy Histology and’, pp. 405–420.

Koyano, S. *et al.* (2004) ‘Functional characterization of four naturally occurring variants of human pregnane X receptor (PXR): One variant causes dramatic loss of both DNA binding activity and the transactivation of the CYP3A4 promoter/enhancer region’, *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 32, pp. 149–154. doi: 10.1124/dmd.32.1.149.

Lamba, V. *et al.* (2004) ‘PXR (NR1I2): Splice variants in human tissues, including brain, and identification of neurosteroids and nicotine as PXR activators’, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 199(3), pp. 251–265. doi: 10.1016/j.taap.2003.12.027.

Lamba, V. *et al.* (2014) ‘microRNA-34a is associated with expression of key hepatic transcription factors and cytochromes P450’, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 445(2), pp. 404–411. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.02.024.

Lee, W. *et al.* (2005) ‘Cancer pharmacogenomics: powerful tools in cancer chemotherapy and drug development.’, *The oncologist*, 10(2), pp. 104–11. doi: 10.1634/theoncologist.10-2-104.

Li, D. *et al.* (2020) ‘PXR haplotype clusters will affect the pharmacokinetics of ciclosporin in Chinese renal transplant recipients’, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(2), pp. 271–278. doi: 10.1111/jphp.13206.

Li, J. *et al.* (2018) ‘MicroRNA-140-3p enhances the sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to sorafenib by targeting pregnenolone X receptor’, pp. 5885–5894.

Lin, Y. S. *et al.* (2009) ‘The Major Human Pregnane X Receptor ( PXR ) Splice Variant , PXR . 2 , Exhibits Significantly Diminished Ligand-Activated Transcriptional Regulation □’, 37(6), pp. 1295–1304. doi: 10.1124/dmd.108.025213.

Liu, J. *et al.* (2017) ‘Genetic polymorphisms contribute to the individual variations of imatinib mesylate plasma levels and adverse reactions in Chinese GIST patients’, *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3), pp. 1–14. doi: 10.3390/ijms18030603.

Mani, S., Dou, W. and Redinbo, M. R. (2013) ‘PXR antagonists and implication in drug metabolism’, 45(September 2012), pp. 60–72. doi: 10.3109/03602532.2012.746363.

De Mattia, E. *et al.* (2016) ‘Pregnane X receptor, constitutive androstane receptor and hepatocyte nuclear factors as emerging players in cancer precision medicine’, *Pharmacogenomics*, 17(14), pp. 1547–1571. doi: 10.2217/pgs-2016-0095.

De Mattia, E. *et al.* (2019) ‘Germline Polymorphisms in the Nuclear Receptors PXR and VDR as Novel Prognostic Markers in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With FOLFIRI’, *Frontiers in Oncology*, 9(November), pp. 1–11. doi: 10.3389/fonc.2019.01312.

Mbatchi, L. C. *et al.* (2015) ‘Polymorphisms in SLCO1B3 and NR1I2 as genetic determinants of hematotoxicity of carboplatin and paclitaxel combination’, *Pharmacogenomics*, 16(13), pp. 1439–1450. doi: 10.2217/pgs.15.84.

Mbatchi, L. C. *et al.* (2016) ‘Effect of Single Nucleotide Polymorphisms in the Xenobiotic-sensing Receptors NR1I2 and NR1I3 on the Pharmacokinetics and Toxicity of Irinotecan in Colorectal Cancer Patients’, *Clinical Pharmacokinetics*, 55(9), pp. 1145–1157. doi: 10.1007/s40262-016-0392-5.

Mbatchi, L. C. *et al.* (2017) ‘Association of NR1I2, CYP3A5 and ABCB1 genetic polymorphisms with variability of temsirolimus pharmacokinetics and toxicity in patients with metastatic bladder cancer’, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 80(3), pp. 653–659. doi: 10.1007/s00280-017-3379-5.

Mbatchi, L. C., Brouillet, J. P. and Evrard, A. (2018) ‘Genetic variations of the xenoreceptors NR1I2 and NR1I3 and their effect on drug disposition and response variability’, *Pharmacogenomics*, 19(1), pp. 61–77. doi: 10.2217/pgs-2017-0121.

Motta, S. *et al.* (2018) ‘Exploring the PXR ligand binding mechanism with advanced Molecular Dynamics methods’, *Scientific Reports*, 8(1), pp. 1–12. doi: 10.1038/s41598-018-34373-z.

Noetzi, M. *et al.* (2013) ‘Population pharmacokinetic study of memantine: Effects of clinical and

genetic factors', *Clinical Pharmacokinetics*, 52(3), pp. 211–223. doi: 10.1007/s40262-013-0032-2.

Oladimeji, P. O. and Chen, T. (2018) 'PXR: More than just a master xenobiotic receptor', *Molecular Pharmacology*, 93(2), pp. 119–127. doi: 10.1124/mol.117.110155.

Oleson, L. *et al.* (2010) 'Identification of polymorphisms in the 3'-untranslated region of the human pregnane X receptor (PXR) gene associated with variability in cytochrome P450 3A (CYP3A) metabolism.', *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*, 40(2), pp. 146–162. doi: 10.3109/00498250903420243.

Orans, J., Teotico, D. G. and Redinbo, M. R. (2005) 'The Nuclear Xenobiotic Receptor Pregnane X Receptor: Recent Insights and New Challenges', *Molecular Endocrinology*, 19(12), pp. 2891–2900. doi: 10.1210/me.2005-0156.

Osz, J. *et al.* (2015) 'Structural basis of natural promoter recognition by the retinoid X nuclear receptor', *Scientific Reports*, 5, pp. 1–10. doi: 10.1038/srep08216.

Pamuła-Piłat, J. *et al.* (2020) 'Genetic 3'UTR variations and clinical factors significantly contribute to survival prediction and clinical response in breast cancer patients', *Scientific Reports*, 10(1), pp. 1–15. doi: 10.1038/s41598-020-62662-z.

Pasquel, D. *et al.* (2016) 'Acetylation of lysine 109 modulates pregnane X receptor DNA binding and transcriptional activity', *Biochimica et Biophysica Acta - Gene Regulatory Mechanisms*, 1859(9), pp. 1155–1169. doi: 10.1016/j.bbagr.2016.01.006.

Pavek, P. (2016) 'Pregnane X Receptor ( PXR ) -Mediated Gene Repression and Cross-Talk of PXR with Other Nuclear Receptors via Coactivator Interactions', 7(November), pp. 1–16. doi: 10.3389/fphar.2016.00456.

Pollock, C. B., Rogatcheva, M. B. and Schook, L. B. (2007) 'Comparative genomics of xenobiotic metabolism: A porcine-human PXR gene comparison', *Mammalian Genome*, 18(3), pp. 210–219. doi: 10.1007/s00335-007-9007-7.

Pondugula, S. R. and Mani, S. (2013) 'Pregnane xenobiotic receptor in cancer pathogenesis and therapeutic response', *Cancer Letters*, 328(1), pp. 1–9. doi: 10.1016/j.canlet.2012.08.030.

Poukka, H. *et al.* (2000) 'Covalent modification of the androgen receptor by small ubiquitin-like modifier 1 (SUMO-1)', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(26), pp. 14145–14150. doi: 10.1073/pnas.97.26.14145.

Qian, Y. *et al.* (2019) 'Genetic polymorphisms and adverse events on unbound imatinib and its active metabolite concentration in patients with gastrointestinal stromal tumors', *Frontiers in Pharmacology*, 10(JULY), pp. 1–9. doi: 10.3389/fphar.2019.00854.

Qiao, E. *et al.* (2013) 'Expression of the PXR gene in various types of cancer and drug resistance (Review)', *Oncology Letters*, 5(4), pp. 1093–1100. doi: 10.3892/ol.2013.1149.

R. Pondugula, S., Pavek, P. and Mani, S. (2016) 'Pregnane X Receptor and Cancer: Context-Specificity is Key', *Nuclear Receptor Research*, 3. doi: 10.11131/2016/101198.

Ramamoorthy, A. *et al.* (2012) 'In silico and in vitro identification of microRNAs that regulate hepatic nuclear factor 4a expression', *Drug Metabolism and Disposition*, 40(4), pp. 726–733. doi: 10.1124/dmd.111.040329.

Raynal, C. *et al.* (2010) 'Pregnane × Receptor (PXR) expression in colorectal cancer cells restricts irinotecan chemosensitivity through enhanced SN-38 glucuronidation', *Molecular Cancer*, 9, pp. 1–13. doi: 10.1186/1476-4598-9-46.

Ren, W. *et al.* (2020) 'Genetic associations of docetaxel-based chemotherapy-induced myelosuppression in Chinese Han population', *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 45(2), pp. 354–364. doi: 10.1111/jcpt.13084.

Reuter, T. *et al.* (2015) 'Role of NR1I2 (pregnane X receptor) polymorphisms in head and neck squamous cell carcinoma', *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 388(11), pp. 1141–1150. doi: 10.1007/s00210-015-1150-1.

Reuter, T. *et al.* (2019) 'Functional role of miR-148a in oropharyngeal cancer: influence on pregnane X receptor and P-glycoprotein expression', *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 39(5–6), pp. 451–459. doi: 10.1080/10799893.2019.1694541.

Revathidevi, S. *et al.* (2016) 'Screening for the 3' UTR polymorphism of the PXR gene in South Indian breast cancer patients and its potential role in pharmacogenomics', *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(8), pp. 3969–3975.

Reyes-Hernández, O. D. *et al.* (2014) 'The PXR rs7643645 polymorphism is associated with the risk of higher prostate-specific antigen levels in prostate cancer patients', *PLoS ONE*, 9(6), pp. 1–8. doi: 10.1371/journal.pone.0099974.

Rodríguez-Vicente, A. E. *et al.* (2016) 'Pharmacogenetics and pharmacogenomics as tools in cancer therapy.', *Drug metabolism and personalized therapy*, 31(1), pp. 25–34. doi: 10.1515/dmpt-2015-0042.

Sandanaraj, E. *et al.* (2008) 'PXR pharmacogenetics: Association of haplotypes with hepatic CYP3A4

and ABCB1 messenger RNA expression and doxorubicin clearance in Asian breast cancer patients', *Clinical Cancer Research*, 14(21), pp. 7116–7126. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0411.

Schipani, A. *et al.* (2010) 'Population pharmacokinetic modeling of the association between 63396C→T pregnane X receptor polymorphism and unboosted atazanavir clearance', *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(12), pp. 5242–5250. doi: 10.1128/AAC.00781-10.

Sever, R. and Glass, C. K. (2013) 'Signaling by nuclear receptors', *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 5(3), pp. 1–4. doi: 10.1101/cshperspect.a016709.

Sharma, D. *et al.* (2017) 'Negative Regulation of Human Pregnane X Receptor by MicroRNA-18a-5p : Evidence for Suppression of MicroRNA-18a-5p Expression by Rifampin and Rilpivirine s', pp. 48–56.

Shen, Y. *et al.* (2020) 'Dechlorination and demethylation of ochratoxin A enhance blocking activity of PXR activation, suppress PXR expression and reduce cytotoxicity', *Toxicology Letters*, 332(July), pp. 171–180. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.07.012.

Shizu, R. *et al.* (2021) 'The influence of the long-term chemical activation of the nuclear receptor pregnane X receptor (PXR) on liver carcinogenesis in mice', *Archives of Toxicology*, (0123456789). doi: 10.1007/s00204-020-02955-4.

Smutny, T. *et al.* (2020) 'The 3' -untranslated region contributes to the pregnane X receptor ( PXR ) expression down- regulation by PXR ligands and up-regulation by glucocorticoids', *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 10(1), pp. 136–152. doi: 10.1016/j.apsb.2019.09.010.

Smutny, T., Mani, S. and Pavek, P. (2013) 'Post-translational and Post-transcriptional Modifications of Pregnane X Receptor (PXR) in Regulation of the Cytochrome P450 Superfamily', *Current Drug Metabolism*, 14(10), pp. 1059–1069. doi: 10.2174/1389200214666131211153307.

Song, X. *et al.* (2004) 'The pregnane X receptor binds to response elements in a genomic context-dependent manner, and PXR activator rifampicin selectively alters the binding among target genes', *Drug Metabolism and Disposition*, 32(1), pp. 35–42. doi: 10.1124/dmd.32.1.35.

Squires, E. J., Sueyoshi, T. and Negishi, M. (2004) 'Cytoplasmic localization of pregnane X receptor and ligand-dependent nuclear translocation in mouse liver.', *The Journal of biological chemistry*, 279(47), pp. 49307–49314. doi: 10.1074/jbc.M407281200.

Srinivasan, S., Clements, J. A. and Batra, J. (2015) 'Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences Single nucleotide polymorphisms in clinics : Fantasy or reality for cancer ? Single nucleotide polymorphisms in clinics : Fantasy or reality for', 8363(September), pp. 0–11. doi: 10.3109/10408363.2015.1075469.

Staudinger, J. L. *et al.* (2011) 'Post-translational modification of pregnane x receptor', *Pharmacological Research*, 64(1), pp. 4–10. doi: 10.1016/j.phrs.2011.02.011.

Swart, M. and Dandara, C. (2014) 'Genetic variation in the 3'-UTR of CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4, NR1I2 , and UGT2B7 : Potential effects on regulation by microRNA and pharmacogenomics relevance', *Frontiers in Genetics*, 5(JUN), pp. 1–11. doi: 10.3389/fgene.2014.00167.

Tian, Y. (2013) 'Epigenetic regulation of pregnane X receptor activity', *Drug Metabolism Reviews*, 45(2), pp. 166–172. doi: 10.3109/03602532.2012.756012.

Vachirayonstien, T. and Yan, B. (2016) 'MicroRNA-30c-1-3p is a silencer of the pregnane X receptor by targeting the 3'-untranslated region and alters the expression of its target gene cytochrome P450 3A4', *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Gene Regulatory Mechanisms*, 1859(9), pp. 1238–1244. doi: 10.1016/j.bbagr.2016.03.016.

Van Der Veldt, A. A. M. *et al.* (2011) 'Genetic polymorphisms associated with a prolonged progression-free survival in patients with metastatic renal cell cancer treated with sunitinib', *Clinical Cancer Research*, 17(3), pp. 620–629. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1828.

Vyhldal, C. A., Rogan, P. K. and Leeder, J. S. (2004) 'Development and refinement of pregnane X receptor (PXR) DNA binding site model using information theory: Insights into PXR-mediated gene regulation', *Journal of Biological Chemistry*, 279(45), pp. 46779–46786. doi: 10.1074/jbc.M408395200.

Wang, Y. *et al.* (2019) 'Association of PXR and CAR Polymorphisms and Antituberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity', *Scientific Reports*, 9(1), pp. 1–9. doi: 10.1038/s41598-018-38452-z.

Watkins, R. E. *et al.* (2001) 'The human nuclear xenobiotic receptor PXR: structural determinants of directed promiscuity.', *Science (New York, N.Y.)*, 292(5525), pp. 2329–2333. doi: 10.1126/science.1060762.

Wen, J. *et al.* (2018) 'Association between PXR polymorphisms and cancer risk: A systematic review and meta-analysis', *Bioscience Reports*, 38(3). doi: 10.1042/BSR20171614.

van de Winkel, A. *et al.* (2011) 'Expression, localization and polymorphisms of the nuclear receptor PXR in Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma.', *BMC gastroenterology*, 11, p. 108. doi: 10.1186/1471-230X-11-108.

Xing, Y., Yan, J. and Niu, Y. (2020) 'PXR: a center of transcriptional regulation in cancer', *Acta*

- Pharmaceutica Sinica B*, 10(2), pp. 197–206. doi: 10.1016/j.apsb.2019.06.012.
- Xu, C. *et al.* (2011) ‘Association of genetic markers in angiogenesis- or exposure-related genes with overall survival in pazopanib (P) treated patients (Pts) with advanced renal cell carcinoma.’, *Journal of Clinical Oncology*, 29(7\_suppl), pp. 303–303. doi: 10.1200/jco.2011.29.7\_suppl.303.
- Xu, C. F. *et al.* (2011) ‘Pazopanib efficacy in renal cell carcinoma: Evidence for predictive genetic markers in angiogenesis-related and exposure-related genes’, *Journal of Clinical Oncology*, 29(18), pp. 2557–2564. doi: 10.1200/JCO.2010.32.9110.
- Yang, H. *et al.* (2020) ‘FBI-1 enhanced the resistance of triple-negative breast cancer cells to chemotherapeutic agents via the miR-30c/PXR axis’, *Cell Death and Disease*, 11(10). doi: 10.1038/s41419-020-03053-0.
- Yang, M. *et al.* (2020) ‘Association between NR112 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in an Eastern Chinese Han population: A case-control study’, *Infection, Genetics and Evolution*, 83(May), p. 104349. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104349.
- Yoshinari, K. (2019) ‘Role of nuclear receptors PXR and CAR in xenobiotic-induced hepatocyte proliferation and chemical carcinogenesis’, *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 42(8), pp. 1243–1252. doi: 10.1248/bpb.b19-00267.
- Zeng, G. *et al.* (2020) ‘Variability of voriconazole concentrations in patients with hematopoietic stem cell transplantation and hematological malignancies: influence of loading dose, procalcitonin, and pregnane X receptor polymorphisms’, *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76(4), pp. 515–523. doi: 10.1007/s00228-020-02831-1.
- Zhang, B., Xie, W. and Krasowski, M. D. (2008) ‘PXR: a xenobiotic receptor of diverse function implicated in pharmacogenetics.’, *Pharmacogenomics*, 9(11), pp. 1695–1709. doi: 10.2217/14622416.9.11.1695.
- Zhang, Lisha *et al.* (2014) ‘A functional polymorphism in the 3’-UTR of PXR Interacts with smoking to increase lung cancer risk in Southern and Eastern Chinese smoker’, *International Journal of Molecular Sciences*, 15(10), pp. 17457–17468. doi: 10.3390/ijms151017457.
- Zhou, C., Verma, S. and Blumberg, B. (2009) ‘The steroid and xenobiotic receptor (SXR), beyond xenobiotic metabolism.’, *Nuclear receptor signaling*, 7. doi: 10.1621/nrs.07001.
- Zhou, Y. *et al.* (2016) ‘[Effect of polymorphisms of NF- $\kappa$ B and PXR on platinum-based chemotherapy for non-small cell lung cancer].’, *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences*, 41(3), pp. 233–7. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2016.03.002.
- Zhuo, W. *et al.* (2014) ‘Role of pregnane X receptor in chemotherapeutic treatment’, *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 74(2), pp. 217–227. doi: 10.1007/s00280-014-2494-9.