

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.17.005

TNF- α 对非小细胞肺癌中 NF- κ B/PXR 信号通路和去 SUMO 化修饰的调控作用*

于雪姣¹ 卫红军² 张芳² 周磊² 黄维清^{2△}

(1 青岛大学基础医学院病理学教研室 山东 青岛 266071; 2 青岛市市立医院病理科 山东 青岛 266071)

摘要 目的:研究肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中对 NF- κ B/PXR 信号通路和去 SUMO 化 (small ubiquitin-like modifier, SUMO) 修饰的调控作用。**方法:**培养人正常肺上皮细胞系 BEAS-2B 和人非小细胞肺癌细胞系 A549, 在两种细胞系中加入人重组肿瘤坏死因子 α (recombinant human tumor necrosis factor-alpha, rhTNF- α), 采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)方法检测核转录因子 κ B (nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)、孕烷 X 受体(Pregnane X receptor, PXR)和多药耐药基因 -1(multidrug resistance-1, MDR-1)以及包括 SENP1、SENP2 和 SENP3 在内的 SUMO 特异性蛋白酶(SUMO-specific proteases, SENPs)的 mRNA 水平的变化;采用细胞免疫组织化学染色的方法验证 NF- κ B、PXR 和 SENP1 在蛋白水平的变化;采用 Western blot 方法检测磷酸化 NF- κ B 的表达改变。**结果:**基础状态下,A549 细胞系与 BEAS-2B 细胞系中 NF- κ B 表达水平差异无统计学意义($P=0.745$);加入 TNF- α 诱导后,A549 细胞系和 BEAS-2B 细胞系中 NF- κ B 的 mRNA 和蛋白水平以及磷酸化 NF- κ B 表达水平升高,A549 细胞系中的 NF- κ B 及磷酸化 NF- κ B 表达水平均明显高于 BEAS-2B 细胞系 ($P<0.05$)。基础状态下,A549 细胞系中 PXR、MDR-1 及 SENP1 的表达明显高于 BEAS-2B 细胞系,SENP2 及 SENP3 的表达明显低于 BEAS-2B 细胞系($P<0.05$);TNF- α 诱导后,A549 细胞系 PXR、MDR-1、SENP1、SENP2 和 SENP3 的表达均降低,但 BEAS-2B 细胞系中以上指标表达均升高($P<0.05$)。**结论:**炎症因子 TNF- α 可以诱导 NSCLC 细胞系中 NF- κ B 表达上调,PXR、MDR-1、SENP1、SENP2 和 SENP3 的表达下调,提示 TNF- α 可能通过 NF- κ B/PXR 炎症通路参与肿瘤的发生过程,并且,去 SUMO 化修饰可能参与 TNF- α 对 NF- κ B/PXR 通路的调控作用。

关键词:非小细胞肺癌;TNF- α ;NF- κ B;PXR;去 SUMO 化

中图分类号:R-33;R734.2 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)17-3221-06

Regulation of TNF- α on NF- κ B/PXR Signaling Pathway and deSUMOylation Modulation in Non-small Cell Lung Cancer*

YU Xue-jiao¹, WEI Hong-jun², ZHANG Fang², ZHOU Lei², HUANG Wei-qing^{2△}

(1 Department of Pathology, Basic Medical College, Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266071, China;

2 Department of Pathology, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao, Shandong, 266071, China)

ABSTRACT Objective: To explore the regulation of TNF- α (tumor necrosis factor-alpha) on NF- κ B/PXR signaling pathway and deSUMOylation modulation in non-small cell lung cancer. **Methods:** Human normal lung epithelial BEAS-2B cell line and human non-small cell lung cancer A549 cell line were used to investigate the changes in mRNA of NF- κ B (nuclear transcription factor- κ B), PXR (Pregnane X receptor), MDR-1 (multidrug resistance-1) and deSUMOylation enzymes including SENP1, SENP2, and SENP3 in recombinant human TNF- α (rhTNF- α)-induced NSCLC A549 and BEAS-2B cell line by quantitative RT-PCR (qRT-PCR). Cellular immunochemical staining was used to verify the changes in protein levels of NF- κ B, PXR and SENP1. Changes of phosphorylated NF- κ B were detected by Western blot. **Results:** The baseline expression of NF- κ B mRNA was similar in both A549 cell line and control ($P=0.745$). Increased expression of NF- κ B in mRNA and protein levels as well as phosphorylated NF- κ B after TNF- α treatment was found in A549 cell line and normal control. However, the expression in A549 cells was significantly higher than BEAS-2B cells ($P<0.05$). The baseline expression of PXR, MDR-1 and SENP1 is higher in A549 cells, but the expression of SENP2 and SENP3 was much lower compared to BEAS-2B cells ($P<0.05$). The TNF- α treatment decreased the expression of PXR, MDR-1, SENP1, SENP2 and SENP3 in A549 cells, but increased the expression in BEAS-2B cells ($P<0.05$). **Conclusions:** TNF- α is involved in the contribution of NF- κ B/PXR signaling pathway to carcinogenesis in NSCLC cell line. In addition, de-SUMOylation may play a role in the regulation of TNF- α on NF- κ B / PXR pathway.

Key words: NSCLC; TNF- α ; NF- κ B; PXR; de-SUMOylation

Chinese Library Classification (CLC): R-33; R734.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)17-3221-06

* 基金项目:山东省自然科学基金项目(ZR2016HM28);青岛市医疗卫生重点学科建设项目(青卫科字(2017)9号)

作者简介:于雪姣(1995-),女,硕士研究生,主要研究方向:肿瘤病理,E-mail: 517597789@qq.com

△ 通讯作者:黄维清(1965-),女,硕士生导师,教授,主要研究方向:肿瘤病理,E-mail: huangweiqing_40@163.com,电话:18678909697

(收稿日期:2020-03-20 接受日期:2020-04-17)

前言

尽管过去几十年来非小细胞肺癌(NSCLC)的治疗已经取得了进展,但总体5年生存率(over-all survival, OS)仍然很低。因此,寻找新的致病机制,为肿瘤的预防及治疗提供新的思路仍然至关重要。越来越多的证据表明慢性感染和炎症因子在促进肺癌的发生和发展中起着至关重要的作用^[1]。其中,核转录因子-κB(NF-κB)是急性和慢性炎症信号传导的主要介质,参与NSCLC的发生,并且可能与肺癌的预后有关^[2]。

研究表明炎症诱导的NF-κB/PXR信号通路在癌变和多药耐药中发挥重要作用^[3,4]。采用TNF-α或白细胞介素1β(interleukin-1 beta, IL-1β)处理不同的乳腺癌细胞系,NF-κB的活化以及PXR、ABCG2表达均改变^[5]。肝癌中NF-κB与PXR及其靶向药物代谢酶CYP3A11 mRNA和蛋白水平的表达上呈负相关^[6]。炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是结直肠癌(colorectal cancer, CRC)发生的高风险因素。Deuring等证明PXR和NF-κB的负向调节作用,PXR刺激显著降低了IBD粘膜中NF-κB的活化^[7]。然而,NF-κB/PXR信号通路在NSCLC中的相关作用和调控机制尚未明确。

既往研究中表明SUMO化/去SUMO化在炎症反应中是调控PXR和NF-κB信号通路的重要翻译后修饰^[8]。在本研究中,我们探讨了A549细胞系中TNF-α诱导炎症反应导致的PXR、NF-κB、去SUMO化酶(SENP1、SENP2、SENP3)以及磷酸化NF-κB的表达改变。此外,我们还研究了PXR的靶基因MDR-1表达的改变,以期待发现潜在的癌症发生通路,探寻可以用于NSCLC治疗的新靶点。

1 材料和方法

1.1 材料

人非小细胞肺癌细胞系(A549)和人正常肺上皮细胞系(BEAS-2B)购自武汉Procell公司;1640培养基购自美国Hyclone公司;胎牛血清购自以色列BI公司;重组人TNF-α(rhTNF-α)购自北京Sino Biological公司,反转录试剂盒购自日本TaKaRa公司;抗体购自美国abcam公司;实时荧光定量PCR仪器购自瑞士Roche公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养和处理 A549和BEAS-2B细胞在含有10%胎牛血清(FBS)的RPMI-1640培养基中生长,置于含有5%CO₂、37℃、95%湿度的培养箱中培养。当细胞生长到瓶底的70%-80%时,用0.25%胰酶进行消化传代继续培养。

1.2.2 实验分组 两种细胞各自分为两组,一组细胞作为对照组正常培养,另一组细胞加入10 ng/mL重组人TNF-α(rhTNF-α)后共同培养12 h。

1.2.3 RNA提取和实时定量PCR 将培养12 h后的细胞使用PureLink RNA Mini Kit分离提取总RNA。通过NanoDrop 2000分光光度计对总RNA的浓度和纯度进行测定。使用TaKaRa PrimeScriptTM RT试剂盒逆转录总RNA合成cDNA,并添加去DNA试剂以消除基因组DNA污染。使用Chimera TBGreen PCR Kit试剂通过LightCycler® 96 System PCR仪进行扩增。反应条件如下:95℃15 min,随后94℃15 s,55℃30 s和72℃30 s共40个循环。通过熔解曲线分析验证PCR的扩增效率。使用2^{-ΔΔCt}方法计算靶基因的相对表达水平,PCR引物序列见表1。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequence

| Name | Forward primers5'-3' | Reverse primers5'-3' |
|---------|---------------------------|-------------------------|
| β-actin | CACTCTTCCAGGCCCTCCCTC | GTACAGGTCTTGCGGATGT |
| NF-κB | GTGGGGACTACGACCTGAATG | GGGGCACGATTGTCAAAGATG |
| SENP1 | GACTTGAAATGGATGATATTGCTGA | TCGCCTGAGCCAAGAAAAC |
| SENP2 | TGACAGTTACCCGAGATCAGC | ACCTGGTCTTCTATTACAGCCTT |
| SENP3 | GGATGCTGCTACTCAAAAAGC | GGGAGTAAAACGACAACAGG |
| PXR | AGCAATTGCCATTACTCTCAAGT | CTGGGTGCTGAGCATTGA |
| MDR-1 | GGGAGCTTAACACCCGACTTA | GCCAAAATCACAGGGTTAGCTT |

1.2.4 细胞免疫化学 取10⁵个细胞接种于聚-L-赖氨酸包被的玻璃盖玻片上对细胞进行培养,待培养结束后,倒出培养液,用磷酸盐缓冲盐水(PBS)将细胞轻轻洗涤3次,并用4%多聚甲醛固定30 min。用0.1% Triton X-100渗透细胞膜后,将细胞用山羊血清封闭15 min,并与一抗在4℃下孵育过夜。一抗包括NF-κB(1:300; Abcam, ab16502),PXR(1:100; Abcam, ab85451)和SENP1(1:200; Abcam, ab108981)。随后,将细胞与生物素化的山羊抗兔二抗(UltraSensitive SP Kit,中国福建)在37℃下孵育30 min,复染细胞后拿到显微镜下观察。通过配用数码相机的Leica光学显微镜来获得免疫染色图像。使用Image pro plus 6.0进行蛋白质表达的半定量分析。

1.2.5 Western blot 将培养12 h后的细胞收集后,向其中加入蛋白裂解液、PMSF、蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂各1 μl离心提取总蛋白,蛋白样品进行凝胶电泳后将蛋白转到PVDF膜上,封闭后加入一抗NF-κB(phospho S536)(1:500; Abcam, Ab76302)4℃孵育过夜,二抗孵育2 h后,ECL自动曝光显影拍照,使用image J对结果进行分析。

1.3 统计学分析

使用SPSS 20.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA),GraphPad Prism(La Jolla, CA, USA),Image pro plus 6.0和image J对数据图像进行统计分析。计量资料的组间比较采用t检验,以P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TNF- α 诱导 BEAS-2B 和 A549 细胞系中 NF- κ B 及磷酸化 NF- κ B 表达上调

NSCLC 细胞系包括 A549, NCI-H358, HCC827, NCI-H1650 和 NCI-H1299 多种细胞系, 而 A549 细胞系中 PXR 的 mRNA 和蛋白表达最高^[9]。因此, 本研究选用 A549 细胞系作为研究对象进行研究, 将 BEAS-2B 细胞系用作阴性对照。结果显示: 在基础状态下, BEAS-2B 和 A549 细胞 NF- κ B 的

mRNA 表达差异无统计学意义(图 1a, $P=0.745$)。接下来, 我们用 TNF- α 对细胞进行处理, 通过实时荧光定量 PCR 对 NF- κ B 的 mRNA 表达进行检测。结果显示两种细胞系中 NF- κ B 的表达均上调差异有统计学意义(图 1a, t 检验, $P<0.05$), 并且与正常对照组相比, A549 细胞系中 NF- κ B 的表达增加更明显; 细胞免疫化学染色也证实了 A549 细胞中 NF- κ B 的蛋白表达水平的升高(图 1b, c, 表 2, t 检验, $P=0.005$)。Western blot 结果显示 TNF- α 作用后两种细胞中磷酸化 NF- κ B 的蛋白表达均增加, 差异有统计学意义(图 1d, t 检验, $P<0.001$)。

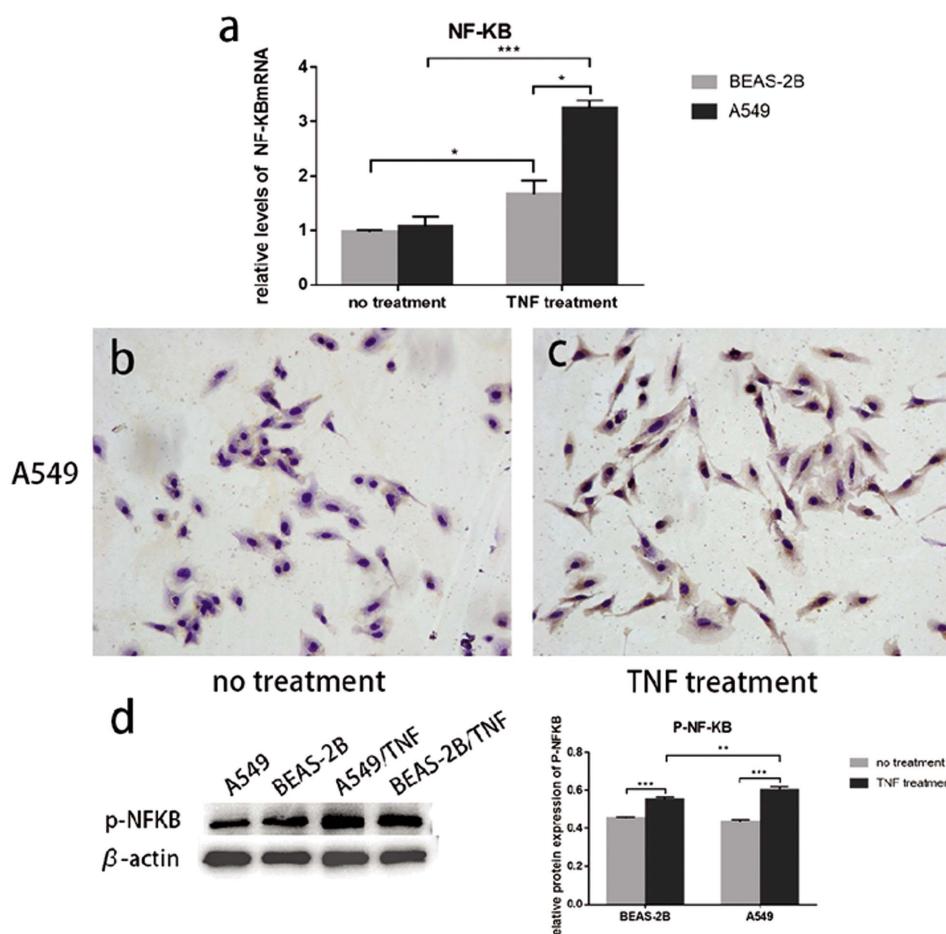


图 1 A549 与 BEAS-2B 细胞 NF- κ B 和磷酸化 NF- κ B 表达的比较

Fig.1 Comparison of NF- κ B and p-NF- κ B expression in A549 and BEAS-2B cells

Note: The morphology of A549 cells(100 \times)(Fig. b, c)

The relative expression of NF- κ B after TNF treatment for 12h in A549 and BEAS-2B,

*** $P<0.001$, ** $P<0.01$, * $P<0.05$.

表 2 NF- κ B 在 A549 和 A549/TNF 细胞中的表达情况

Table 2 Expression of NF- κ B in A549 and A549 / TNF cells

| Groups | IOD/Area | t value | P value |
|----------|----------------|---------|---------|
| A549 | 0.3007± 0.0122 | | |
| A549/TNF | 0.3627± 0.0154 | -5.460 | 0.005 |

Note: mean optical density= IOD/Area.

2.2 A549 和 BEAS -2B 细胞系中 PXR 和去 SUMO 化酶的表达差异

实时荧光定量 PCR 检测结果显示: 在基础状态下, A549 细胞系中 PXR 和 SENP1 表达明显高于对照组, 而 SENP2 和

SENP3 的表达明显低于对照组(图 2a, $P<0.05$)。TNF- α 处理后 A549 细胞系中 PXR, SENP1, SENP2 和 SENP3 mRNA 表达明显降低(图 2b, t 检验, $P<0.05$)。相反, 在对照组中 PXR 和 SENPs 的表达明显升高(图 2c, $P<0.05$), A549 细胞系中 PXR 和

SENP1、SENP2 和 SENP3 的表达水平低于对照组(图 2 d, $P<0.05$)。细胞免疫化学染色结果也表明 TNF- α 处理后, A549 细胞系中 PXR 和 SENP1 的表达明显降低(图 2 e, f, g, h, 表 3, 4,

$P<0.05$), 对照组中 PXR 和 SENP1 的表达明显升高, 两者相比差异有统计学意义(表 3, 4, $P<0.05$)。

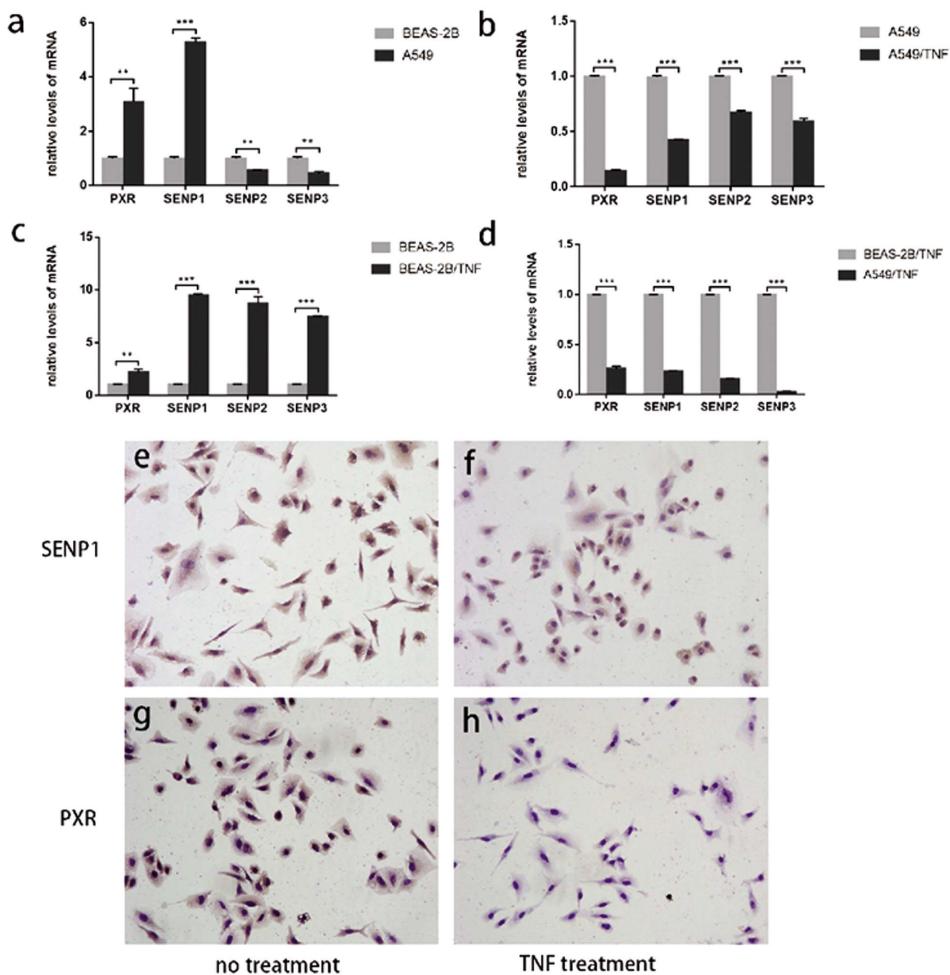


图 2 A549 与 BEAS-2B 细胞中 PXR, SENP1, SENP2 和 SENP3 表达的比较

Fig.2 Comparison of PXR, SENP1, SENP2, and SENP3 expression in A549 and BEAS-2B cells

Note: The morphology of A549 cells(100x)(Fig e, f, g, h)

The relative expression of PXR, SENP1, SENP2, and SENP3 after TNF treatment for 12h in A549 and BEAS-2B,

*** $P<0.001$, ** $P<0.01$.

表 3 TNF 作用前后 A549 和 BEAS-2B 细胞中 SENP1 表达情况

Table 3 SENP1 expression in A549 and BEAS-2B cells before and after TNF treatment

| Groups | IOD/Area | t value | P value |
|-------------|----------------|---------|---------|
| A549 | 0.3625± 0.0132 | | |
| A549/TNF | 0.3234± 0.0057 | 4.721 | 0.009 |
| BEAS-2B | 0.2938± 0.0083 | | |
| BEAS-2B/TNF | 0.3737± 0.0126 | -9.180 | 0.001 |

Note: mean optical density= IOD/Area.

2.3 TNF- α 处理后 MDR-1 表达的变化与 PXR 的变化一致

实时荧光定量 PCR 结果显示: 在基础状态下, A549 细胞系中 MDR-1 的表达高于对照组, 两者相比有统计学意义(图 3, t 检验, $P<0.05$)。TNF- α 处理后, A549 细胞系中 MDR-1 表达下调, 但在正常对照组中表达上调, 这一变化与 PXR 表达水平的改变是一致的(图 3, t 检验, $P<0.01$)。

3 讨论

研究表明炎症因子及相关炎症通路在慢性炎症相关性肿瘤的发生发展及耐药中有非常重要的作用^[10]。TNF- α 可以促进结直肠肿瘤的发生发展; 结直肠炎患者血液和结肠黏膜中 TNF- α 水平显著高于普通人群。多项研究表明, TNF- α 通过激

表 4 TNF 作用前后 A549 和 BEAS-2B 细胞 PXR 表达情况

Table 4 PXR expression in A549 and BEAS-2B cells before and after TNF treatment

| Groups | IOD/Area | t value | P value |
|-------------|----------------|---------|---------|
| A549 | 0.3422± 0.0129 | | |
| A549/TNF | 0.2766± 0.0126 | -6.263 | 0.003 |
| BEAS-2B | 0.2403± 0.0188 | | |
| BEAS-2B/TNF | 0.2859± 0.0083 | -4.584 | 0.01 |

Note: mean optical density= IOD/Area.

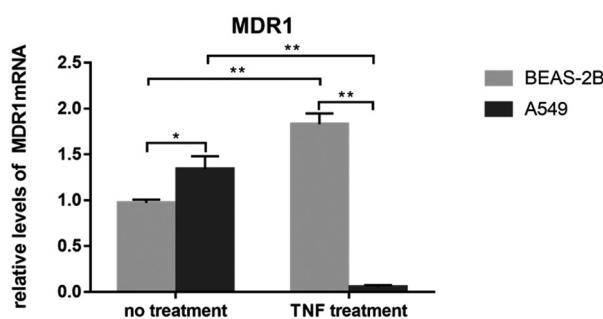


图 3 A549 与 BEAS-2B 细胞中 MDR-1 的表达比较

Fig.3 Comparison of MDR-1 expression in A549 and BEAS-2B cells

Note: The relative expression of MDR-1 after TNF treatment for 12h in

A549 and BEAS-2B,

**P<0.01, *P<0.05.

活 NF-κB 信号通路促进了结直肠炎向结直肠癌的发展^[7]。炎症因子可通过多种方式调控 NF-κB/PXR 信号通路。并且炎症因子可以增强抑制性 IκB 蛋白从 NF-κB 的解离, 激活 NF-κB 向核内的转运, 进而调节包括 PXR、嵌合抗原受体(chimeric antigen receptor, CAR)和法尼酯 X 受体(farnesoid X receptor, FXR)在内的几种核受体的转录^[11]。此外, NF-κB 破坏了 PXR-RXR 与调控 DNA 序列的结合, 并抑制了 PXR 调控基因的表达^[12,13]。另一方面, PXR 也可以激活 NF-κB 的负调节功能^[14,15]。抗炎药通过激活 PXR 信号以抑制 NF-κB 转运, 从而减轻了葡聚糖硫酸钠(DSS)诱导的小鼠结肠炎的炎症^[16,17]。然而, 炎症因子及其调控的 NF-κB/PXR 信号传导通路在非小细胞肺癌肿瘤发生发展及耐药中的作用尚未明确。

PXR 是孤儿核受体家族的成员, 并具有由 N 端激活功能域 1 (activation function-1, AF-1), 保守的锌指型 DNA 结合域 (DNA binding domain, DBD) 和 C 端配体结合域(ligand binding domain, LBD) 组成的共同结构域^[6,18]。PXR 在人类癌症中差异表达: 在前列腺癌、乳腺癌和子宫内膜癌中表达升高, 在结直肠癌和宫颈癌中表达降低^[19,20]。在先前的研究中, 我们证明了 NSCLC 组织中 PXR 的表达升高, 并提示其与肿瘤耐药复发相关^[21]。有研究表明在 NSCLC A549 细胞系中可以通过增强 PXR 的表达来上调 P- 糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp) 和 CYP2C8 的表达进而诱导细胞对紫杉醇的抗性。相反, 通过 siRNA 抑制 PXR 表达可减少细胞增殖和紫杉醇代谢产物, 以降低对紫杉醇的耐药性^[9]。本次研究中, 在 TNF-α 处理之后, PXR 和 MDR-1 表达在 A549 细胞系中显著降低但在正常细胞系中表达上调, 提示其参与了 NSCLC 肿瘤的发生发展和耐药。我们发现 NF-κB 的上调负调控 NSCLC 细胞中 PXR 的表达, 该结果与之前研究结

果类似, IBD 和克罗恩氏病(crohn's disease, CD)发炎的肠道组织中炎症对 PXR 的激活产生了负调控作用^[22,23]。已有研究发现 TNF-α 和 IL-1β 诱导了乳腺癌细胞和正常细胞中 NF-κB/PXR 和 ABCG2 表达的一致变化^[5], 但我们的研究发现 TNF-α 处理后 A549 细胞系和对照组中 PXR 的表达趋势相反, 我们推测 TNF-α 在 NSCLC 细胞和正常细胞中对于 NF-κB/PXR 途径的作用方式可能存在差异, 进一步研究或许将为 NSCLC 肿瘤发展提供新的分子生物学依据。

SUMO 是泛素样蛋白家族的小多肽^[24]。SUMO 化途径中涉及通过三种酶促反应导致的 SUMO 蛋白与底物的共价结合^[25]。SUMO 化修饰是动态的, 可以通过去 SUMO 化过程逆转, 该过程由 SENP 酶催化发生解偶联^[26,27]。SUMO 化修饰是 PXR 生物活性的主要翻译后修饰^[28,29]。TNF-α 诱导 PXR 的 SUMO 化可以抑制肝脏和肠道中包括 NF-κB 在内的炎症基因的表达^[23,30]。最近的研究表明, PXR 的 SUMO 化复杂且受乙酰化影响。在 PXR 乙酰化的背景下, 发生了 PXR 诱导的靶基因的超表达。相反, E2 结合酶 UBC9 依赖 SUMO 化激活 PXR^[20]。然而, 尚无直接证据证明 SUMO 化修饰在 NSCLC 的 NF-κB/PXR 途径中的调节功能。我们的发现表明, TNF-α 上调 A549 细胞系中 SENPs 的表达, 而下调其在正常细胞中的表达, 这表明 SUMO 化修饰在 PXR 介导的基因转录调控中具有潜在作用, 但仍需要进一步的研究来探索 SENPs 对 PXR 介导的转录活性的影响, 以及 SENPs 是通过与 PXR 的 SUMO 化解偶联还是共调节来改变 PXR 的活性的。

总之, 目前的发现表明, 在 A549 细胞系中 TNF-α 可以诱导 NF-κB 及磷酸化 NF-κB 表达上调, 同时抑制 PXR 的表达和转录功能, 炎症因子对于 NF-κB/PXR 通路在 NSCLC 细胞与正常细胞中存在不同的调节机制。并且, 去 SUMO 化修饰可能参与 TNF-α 对 NF-κB/PXR 通路的调控作用。但具体的作用方式仍需要进一步研究来探索。

参考文献(References)

- [1] Gomes M, Teixeira AL, Coelho A, et al. The role of inflammation in lung cancer[J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 816: 1-23
- [2] Oltulu YM, Coskunpinar E, Ozkan G, et al. Investigation of NF-κB1 and NF-κBIA gene polymorphism in non-small cell lung cancer [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 530381
- [3] Andersen V, Christensen J, Overvad K, et al. Polymorphisms in NFκB, PXR, LXR and risk of colorectal cancer in a prospective study of Danes[J]. BMC cancer, 2010, 10: 484
- [4] Mirzaei SA, Dimmohammadi F, Alizadeh A, et al. Inflammatory pathway interactions and cancer multidrug resistance regulation [J]. Life

- Sci, 2019, 235: 116825
- [5] Malekshah OM, lage H, Bahrami AR, et al. PXR and NF- κ B correlate with the inducing effects of IL-1 β and TNF- α on ABCG2 expression in breast cancer cell lines[J]. Eur J Pharm Sci, 2012, 47: 474-80
- [6] Kotiya D, Jaiswal B, Ghose S, et al. Role of PXR in Hepatic Cancer: Its Influences on Liver Detoxification Capacity and Cancer Progression[J]. PloS one, 2016, 11(10): e0164087
- [7] Deuring JJ, Li M, Cao W, et al. Pregnane X receptor activation constrains mucosal NF- κ B activity in active inflammatory bowel disease [J]. PloS one, 2019, 14(10): e0221924
- [8] Cui W, Sun M, Zhang S, et al. A SUMO-acetyl switch in PXR biology [J]. Biochimica et biophysica acta, 2016, 1859(9): 1170-1182
- [9] Chen Y, Huang W, Chen F, et al. Pregnane X receptors regulate CYP2C8 and P-glycoprotein to impact on the resistance of NSCLC cells to Taxol[J]. Cancer Med, 2016, 5(12): 3564-3571
- [10] Crusz SM, Balkwill FR. Inflammation and cancer: advances and new agents[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2015, 12(10): 584-596
- [11] Abualsunun WA, Piquette-Miller M. Involvement of Nuclear Factor B, not Pregnane X Receptor, in Inflammation-Mediated Regulation of Hepatic Transporters[J]. Drug Metab Dispos, 2017, 45(10): 1077-1183
- [12] Gu X, Ke S, Liu D, et al. Role of NF-kappaB in regulation of PXR-mediated gene expression: a mechanism for the suppression of cytochrome P-450 3A4 by proinflammatory agents [J]. J Biol Chem, 2006, 281(26): 17882-17889
- [13] Li Y, Lin N, Ji X, et al. Organotin compound DBDCT induces CYP3A suppression through NF- κ B-mediated repression of PXR activity[J]. Metallomics, 2019, 11(5): 936-948
- [14] Wahli W. A gut feeling of the PXR, PPAR and NF-kappaB connection[J]. J Intern Med, 2008, 263(6): 613-619
- [15] Mencarelli A, Renga B, Palladino G, et al. Inhibition of NF- κ B by a PXR-dependent pathway mediates counter-regulatory activities of rifaximin on innate immunity in intestinal epithelial cells [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 668(1-2): 317-324
- [16] Ren Y, Yue B, Ren G, et al. Activation of PXR by alantolactone ameliorates DSS-induced experimental colitis via suppressing NF- κ B signaling pathway[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 16636
- [17] Zhang G, Liu M, Song M, et al. Patchouli alcohol activates PXR and suppresses the NF- κ B-mediated intestinal inflammatory [J]. J Ethnopharmacol, 2020, 248: 112302
- [18] Oladimeji PO, Chen T. PXR: More Than Just a Master Xenobiotic Receptor[J]. Molecular pharmacology, 2018, 93(2): 119-127
- [19] Pondugula SR, Pavek P, Mani S. Pregnane X Receptor and Cancer: Context-Specificity is Key[J]. Nuclear receptor research, 2016, 3
- [20] Xing Y, Yan J, Niu Y. PXR: a center of transcriptional regulation in cancer[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(2): 197-206
- [21] Kong Q, Han Z, Zuo X, et al. Co-expression of pregnane X receptor and ATP-binding cassette sub-family B member 1 in peripheral blood: A prospective indicator for drug resistance prediction in non-small cell lung cancer [J]. Oncology letters, 2016, 11 (5): 3033-3039
- [22] Shakhnovich V, Vyhledal C, Friesen C, et al. Decreased Pregnane X Receptor Expression in Children with Active Crohn's Disease [J]. Drug Metab Dispos, 2016, 44(7): 1066-1069
- [23] Cheng J, Bawa T, Lee P, et al. Role of desumoylation in the development of prostate cancer [J]. Neoplasia (New York, NY), 2006, 8(8): 667-676
- [24] Seeler J-S, Dejean A. SUMO and the robustness of cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(3): 184-197
- [25] Eifler K, Vertegaal ACO. SUMOylation-Mediated Regulation of Cell Cycle Progression and Cancer [J]. Trends in biochemical sciences, 2015, 40(12): 779-793
- [26] Huang C-J, Wu D, Khan FA, et al. DeSUMOylation: An Important Therapeutic Target and Protein Regulatory Event [J]. DNA Cell Biol, 2015, 34(11): 652-660
- [27] Cui W, Sun M, Galeva N, et al. SUMOylation and Ubiquitylation Circuitry Controls Pregnane X Receptor Biology in Hepatocytes[J]. Drug Metab Dispos, 2015, 43(9): 1316-1325
- [28] Tan H, Xu C, Zeng H, et al. SUMOylation of pregnane X receptor suppresses rifampicin-induced CYP3A4 and P-gp expression and activity in LS174T cells [J]. Journal of pharmacological sciences, 2016, 130(2): 66-71
- [29] Priyanka, Kotiya D, Rana M, et al. Transcription regulation of nuclear receptor PXR: Role of SUMO-1 modification and NDSM in receptor function[J]. Mol Cell Endocrinol, 2016, 420: 194-207
- [30] Staudinger JL, Xu C, Biswas A, et al. Post-translational modification of pregnane x receptor[J]. Pharmacol Res, 2011, 64(1): 4-10