

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616-006.6

Лосев О.Э., Бородулин В.Б., Русецкая Н.Ю., Бобылева Е.В., Бородулин Я.В.

## Молекулярные механизмы развития рака легкого

ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, 410012, Саратов, Россия, Б. Казачья ул., д. 112

Рак легкого является многоэтапным процессом с участием генетических факторов и изменений в эпигенетическом регулировании клеточного цикла. Амплификация генов, сверхэкспрессия, точечные мутации или перестройки ДНК могут привести к постоянной позитивной регуляции митогенных сигналов роста, вследствие чего усиливается онкогенная сигнализация в клетках. В данном обзоре рассматриваются нарушения в 3 сигнальных путях (RAS-RAF-MEK-ERK, PI3K-Akt-mTOR и Keap1-Nrf2) при раке легкого. Причинами неконтролируемого роста и пролиферации клеток являются мутации EGFR, KRAS и аномальное слияние EML4-ALK, вследствие чего активируются 2 основных пути внутриклеточной сигнализации RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-Akt-mTOR. Канцерогенез при раке легкого может быть вызван генетическими aberrациями в любых компонентах пути PI3K-Akt-mTOR, его отрицательных регуляторах, взаимосвязанных путях и передаче сигналов через рецепторы RTK. Нарушения сигнального пути Keap1-Nrf2, обнаруженные при раке легкого, вызваны соматическими мутациями, потерей гетерозиготности или метилированием ДНК в промоторной области Keap1 и мутациями Nrf2, что приводит к увеличению накопления Nrf2. Опухоли с высоким уровнем Nrf2 связаны с плохим прогнозом из-за радио- и химиорезистентности и агрессивной пролиферации раковых клеток. Гиперактивность Nrf2 помогает автономным злокачественным клеткам выдерживать высокие уровни эндогенных активных форм кислорода (АФК) и избегать апоптоза. В этой связи важным подходом для профилактики рака является усиление активности Nrf2, тогда как для лечения рака желательно ингибирование Nrf2.

**Ключевые слова:** рак легкого; пролиферация; сигнальные пути; MAP-киназы; Akt; Nrf2; ARE

**Для цитирования:** Лосев О.Э., Бородулин В.Б., Русецкая Н.Ю., Бобылева Е.В., Бородулин Я.В. Молекулярные механизмы развития рака легкого. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2021;65 (1): 124-132.

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.124-132

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования – Бородулин В.Б., Русецкая Н.Ю.; сбор и обработка материала – Лосев О.Э., Бобылева Е.В., Бородулин Я.В.; написание текста – Бородулин В.Б., Русецкая Н.Ю., Лосев О.Э.; подготовка иллюстративного материала – Бородулин В.Б., Русецкая Н.Ю.; редактирование – Бородулин В.Б., Русецкая Н.Ю., Бобылева Е.В.

**Для корреспонденции:** Русецкая Наталья Юрьевна, e-mail: borodulinvb@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.11.2019

Принята к печати 21.01.2021

Опубликована 10.03.2021

Losev O.E., Borodulin V.B., Rusetskaya N.Y., Bobyleva E.V., Borodulin Y.V.

### Molecular mechanisms of lung cancer

V.I. Razumovsky Saratov State Medical University,  
Kazachiya Str. 112, Saratov 410012, Russian Federation

Lung cancer is a multistep process involving genetic factors and changes in the epigenetic regulation of cell cycle. Gene amplification, overexpression, point mutations or DNA rearrangements may lead to continuous positive regulation of mitogenic growth signals resulting in enhancement of oncogenic cell signaling. This review focuses on disorders of three signaling pathways (RAS-RAF-MEK-ERK, PI3K-Akt-mTOR, and Keap1-Nrf2) in lung cancer. The causes for the uncontrolled cell growth and proliferation are EGFR and KRAS mutations and the abnormal EML4-ALK merging, which activate two major pathways of intracellular signaling, RAS-RAF-MEK-ERK and PI3K-Akt-mTOR. Carcinogenesis in lung cancer may result from genetic aberrations in any component of the PI3K-Akt-mTOR pathway, its negative regulators, interconnected pathways, and the signal transduction through RTK receptors. The disorders of the Keap1-Nrf2 signaling pathway found in lung cancer are caused by somatic mutations, loss of heterozygosity or DNA methylation in the Keap1 promoter region and Nrf2 mutations, which lead to an increase in the accumulation of Nrf2. Tumors with high Nrf2 levels are associated with a poor prognosis due to their radio- and chemoresistance and aggressive proliferation of cancer cells. The Nrf2 hyperactivity helps autonomous malignant cells withstand high levels of endogenous reactive oxygen species (ROS) and evade apoptosis. In this regard, enhancing the Nrf2 activity is an important approach to prevention of cancer while Nrf2 inhibition is desirable for its treatment.

**Keywords:** lung cancer; proliferation; signaling pathways; MAP-kinases; Akt; Nrf2; ARE

**For citation:** Losev O.E., Borodulin V.B., Rusetskaya N.Y., Bobyleva E.V., Borodulin Y.V. Molecular mechanisms of lung cancer. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(1): 124-132. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.124-132

**Contribution of authors:** the concept and design of the study – Borodulin V.B., Rusetskaya N.Y.; collection and processing of material – Losev O.E., Bobyleva E.V. Borodulin Y.V.; preparing illustrative material – Borodulin V.B., Rusetskaya N.Y.; writing a text – Borodulin V.B., Rusetskaya N.Y., Losev O.E.; editing – Borodulin V.B., Rusetskaya N.Y., Bobyleva E.V.

**For correspondence:** *Rusetskaya Natalya Yuryevna*, Associate Professor, Department of Biochemistry, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education Saratov State Medical University named after Razumovsky of the Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor e-mail: rusetskayanu@yandex.ru

**Acknowledgment:** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Information about authors:**

Borodulin V.B., <https://orcid.org/0000-0003-1550-313X>

Losev O.E., <https://orcid.org/0000-0002-4816-5707>

Rusetskaya N.Y., <https://orcid.org/0000-0002-0121-1112>

Bobyleva E.V., <https://orcid.org/0000-0003-1124-2817>

Borodulin Y.V., <https://orcid.org/0000-0002-8685-6517>

Received 22.11.2019

Accepted 21.01.2021

Published 10.03.2021

## Введение

Рак легкого является ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний у мужчин и женщин, как в России, так и за рубежом. Многолетние исследования показали, что рак легкого является многоэтапным процессом с участием генетических факторов и изменений в эпигенетическом регулировании клеточного цикла. В результате повреждения ДНК нормальные эпителиальные клетки легких подвергаются канцерогенному перерождению. В настоящее время неизвестно, будут ли восприимчивы к полной злокачественной трансформации все эпителиальные клетки легких или только некоторое подмножество этих клеток (например, легочных эпителиальных стволовых клеток или их клеток-предшественников). Кроме того, при наличии нескольких мутаций опухолевые клетки могут приобретать дополнительные свойства, нехарактерные для нормальных клеток (инвазивность, способность к миграции, адгезии и т.д.) [1-2].

Рак легкого подразделяют на 2 основных типа: мелкоклеточный рак легкого (МРЛ, SCLC) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ, NSCLC). МРЛ является очень агрессивным, метастазирующим и смертельным типом рака, на долю которого приходится 15%. НМРЛ является основным типом рака легкого и его доля составляет 85% всех случаев рака легкого. НМРЛ включает аденокарциному легкого, плоскоклеточный рак легкого (ПРЛ, LSCC) и крупноклеточный рак легкого [3-4]. Пятилетняя выживаемость в популяциях с раком легкого составляет от 4 до 17% в зависимости от стадии заболевания к моменту верификации диагноза и осо-

бенностей пациента. 5-летняя выживаемость пациентов с 1А стадией НМРЛ составляет 77-92%, с 1В стадией – 68%, с 2А – 60% и 2В – 53% [5-8].

Молекулярные причины канцерогенеза в легких находятся в центре внимания современных исследований, они могут отражать изменения, происходящие в разных классах эпителиальных клеток или различные молекулярные изменения, происходящие в эпителиальных клетках легочной ткани.

**Сигнальные пути онкогенов и факторов роста.** Активация онкогенов происходит, вероятно, во всех случаях рака легкого (как правило, путем амплификации гена, сверхэкспрессии, точечной мутации или перестроек ДНК) и может привести к постоянной позитивной регуляции митогенных сигналов роста, которые вызывают рост клеток, вследствие чего клетка становится зависимой от онкогенной сигнализации [9-33].

В настоящее время предпринимаются все новые шаги по выявлению молекулярных мишеней для лечения рака легкого. Мутация EGFR (Epidermal growth factor receptor, рецептор эпидермального фактора роста) и аномальное слияние EML4 – ALK (EML4 – Echinoderm Microtubule Associated Protein Like 4, ALK – Anaplastic lymphoma kinase) активируют 2 основных пути внутриклеточной сигнализации, RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-Akt-mTOR, которые приводят к неконтролируемому росту и пролиферации клеток. Сигнальный путь PI3K-Akt-mTOR является одним из путей, участвующих в канцерогенезе немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [10]. Молекулярные и гистологиче-

ские особенности пациентов с раком легкого представлены в **таблице** [11-33].

**PI3K/АКТ/MTOR путь.** Физиологически путь PI3K-Akt-mTOR (PI3K – Phosphoinositide 3-kinases, Akt – АКТ-serine/threonine kinase 1, mTOR – mechanistic target of rapamycin) активируется связыванием лиганда с тирозинкиназными рецепторами (receptor tyrosine kinase, RTK), такими как EGFR, ErbB3, MET, PDGFR, VEGFR, IGF-1R, HER2/neu, что приводит к сборке и активации фосфатидилинозитол-3-киназ (PI3Ks) в клеточной мембране, где они превращают фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2) в фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат (PIP3). Одновременно может быть активирован путь Ras-Raf-MAPK, пересекающийся с сигнальным путем PI3K-Akt-mTOR. PIP3, образованный на клеточной мембране, действует как вторичный мессенджер, который связывается с Akt и способствует его фосфорилированию по остатку Thr308 в каталитическом домене фосфоинозитид-зависимой киназой 1 (PDK1) и по остатку Ser473 в С-концевом гидрофобном мотиве mTORC2. Это при-

водит к полной активации Akt, благодаря чему происходит фосфорилирование и инактивация комплекса TSC2-TSC1, который является ГТФаза-активирующим белком (GAP) для гомолога Ras (RHEB). Кроме того, активированный АКТ фосфорилирует ряд белков, которые включают киназы (GSK-3 $\alpha$  /  $\beta$ , I $\kappa$ B $\alpha$ ), ингибиторы клеточного цикла (CDKN1A, CDKN2B), факторы транскрипции (FOXO1, FOXO3a) и / или белки, участвующие в апоптозе (Bad, прокаспазу-9) [34]. TSC2 инактивируется также ERK-Rsk. В результате этого активируется комплекс mTORC1, который фосфорилирует киназу p70 S6 и 4E-связывающий белок 1 (4EBP1), 4EBP2 и 4EBP3, что приводит к увеличению переноса белка, биогенезу рибосом и ингибированию аутофагии, пролиферации и выживанию клеток [10] (**рисунок**).

#### **Нарушение сигнализации PI3K-Akt-mTOR при НМРЛ.**

Канцерогенез является результатом способности раковых клеток поддерживать пролиферативную сигнализацию, уклоняться от супрессоров роста, активировать инвазию и метастазы, способствовать репликативному бессмертию, индуцировать ангиогенез и сопротивлять-

Таблица

#### **Молекулярные и гистологические особенности рака легкого.**

Мутации	Молекулярные особенности	Частота	Гистология	Ссылки
EGFR	Более 90% делеции экзона 19 и мутации экзона 21 (Leu858Arg)	17-21%	Главным образом аденокарцинома, нечасто плоскоклеточная карцинома (ПК, SCC)	11-19
HER2	Активирующие вставки экзона 20	2% НМРЛ, из них 35% сверхэкспрессия, 10% амплификация	Аденокарцинома	11, 12
KRAS	Точечные мутации кодона 12 (более 90%) и кодона 13 (менее 10%)	25% аденокарцинома, 5% ПК	Главным образом аденокарцинома, реже ПК	11, 12, 19-21
BRAF	Активирующие мутации тирозинкиназного домена 50% мутация Val600Glu	2-5%	Главным образом аденокарцинома	11, 12, 22
MET (MEK)	Мутации пропуска экзона 14	4% аденокарцинома, 1% ПК	Аденокарцинома	11, 12, 23
ALK	Слияние генов партнеров с экзоном 20 гена ALK (перегруппировка ALK-EML4)	2-7% НМРЛ	Главным образом аденокарцинома	11, 12, 24
PIK3CA	Соматические мутации в экзонах 9 и 20	1-5% НМРЛ 6,5% ПК 1,5% аденокарцинома	ПК, реже аденокарцинома	12
PTEN	Метилирование промоторов (24%)	6–9%	МРЛ	25, 26
	Активация miR-21 и потеря PTEN в хромосоме 10 (24–44%)			
KEAP1	Точечные мутации (G430C, G364C и R470C) или Делеция	20% аденокарцинома	Аденокарцинома	26-29
Nrf2	Потеря экзона 2	1-4% НМРЛ	ПК, реже аденокарцинома	29-33

**Примечание.** Описание данных таблицы в тексте.

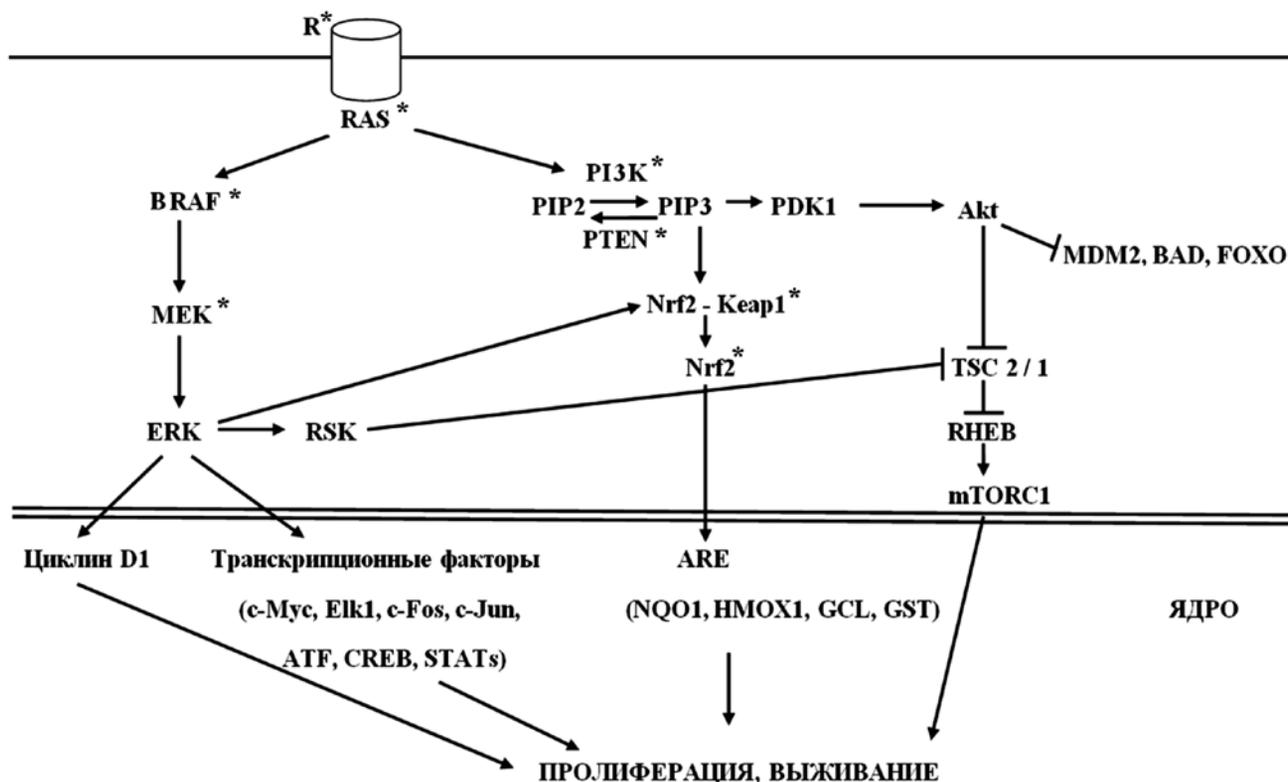
ся клеточной гибели [35]. Многие исследования показали, что избыточная экспрессия фосфорилированного Akt при НМРЛ составляет 50-70%, что указывает на то, что аномальная активация пути PI3K-Akt-mTOR является частым событием [34]. Условная активация сигнального пути PI3K-Akt-mTOR может быть результатом генетических aberrаций в любых компонентах пути PI3K-Akt-mTOR, его отрицательных регуляторах, взаимосвязанных путях и передаче сигналов через рецепторы RTK, что приводит к аномальному росту и пролиферации клеток (рисунок). Мутация EGFR и увеличенные копии, мутация и амплификация MET и перегруппировка EML4-ALK являются примерами генетических изменений, которые могут привести к аномальной передаче сигналов RTK [11, 12].

Кроме того, путь PI3K-Akt-mTOR переключается с Ras-Raf-MEK-ERK-Rsk, поэтому мутации KRAS также играют определенную роль. Некоторые из этих генетических изменений более распространены в ряде гистологических подтипов НМРЛ, чем другие. Мутации EGFR, KRAS и перегруппировка EML4-ALK чаще встречаются при аденокарциноме, чем плоскоклеточный рак, тогда как амплификация PIK3CA чаще встре-

чается при плоскоклеточной карциноме (ПК), чем карцинома без плоскоклеточного рака (таблица 1) [10].

Мутации PI3KCA выявлены у 2% пациентов с НМРЛ. PI3KCA фосфорилирует PIP2 с образованием PIP3, тогда как фосфатаза PTEN, напротив, дефосфорилирует PIP3. Следовательно, PTEN подавляет сигнальный путь PI3K/Akt/mTOR [36-39].

**Нарушения в MAP-киназных сигнальных путях также могут вызвать канцерогенез.** Митоген-активированная протеинкиназа (МАРК) является важным сигнальным путем в ответ на внеклеточные стимулы. Существует 5 основных компонентов MAP-киназных сигнальных путей: ERK (ERK1 / ERK2), c-Jun N (JNK / SAPK), p38 MAPK (p38α, p38β, p38γ и p38δ) и ERK3 / ERK4 / ERK5. При стимуляции внеклеточными стимулами запускаются MAPK сигнальные пути, которые связаны с множественными биологическими процессами, такими как пролиферация, дифференцировка клеток, смерть, миграция, инвазия и воспаление. Однако после аномальной активации возможна инициация канцерогенеза. Несколько компонентов сети MAPK уже были предложены в качестве целей в терапии рака, таких как p38, JNK, ERK, MEK, RAF, RAS



Нарушение сигнальных путей при онкогенезе. Обозначения: R – рецепторы, связанные с G-белком, рецепторы цитокинов, рецепторы RTK (EGFR, PDGFR, VEGFR, ErbB, KIT, MET, IGF1R). \* обозначают возможные мутации. Описание мутаций в таблице 1.

и DUSP1. Среди них при канцерогенезе у человека наиболее часто отмечались изменения в пути RAS-RAF-МЕК-ERK-МАРК (RAS-МАРК) [40.]

**Путь JNK.** JNK (c-Jun N-terminal kinase) кодируются тремя генами JNK1, JNK2 и JNK3. Подтипы JNK1 / 2 повсеместно экспрессируются, тогда как JNK3 обнаружены, главным образом, в семенниках и головном мозге. JNK является важным медиатором апоптоза и клеточной пролиферации, индукция которого происходит в ответ на различные химиотерапевтические агенты и клеточные стрессы, включая тепловой шок, ионизирующее излучение, окислительный стресс. JNK обычно активируется МКК7 и МКК4. Исследования показывают, что JNK1 и JNK2 участвуют в сенсбилизации к гибели клеток, индуцированной цисплатином. Увеличение уровней активных форм кислорода (АФК) опосредуют активацию JNK при ингибировании Р38 МАРК. На самом деле, существуют некоторые взаимодействия между JNK и МАРК-каналом. Изоформы JNK могут стимулировать МАРК р38, в то время как многие МАРККК в модуле р38 совместно используются модулем JNK [40].

**Путь Р38МАРК.** Как указано выше, пути р38 МАРК и JNK могут пересекаться на нескольких уровнях, главным образом в недетерминированных клетках. Существует 4 изоформы р38 (р38 $\alpha$ , р38 $\beta$ , р38 $\gamma$  и р38 $\delta$ ), также известного как стресс-активированная протеинкиназа (SAPK) 2a, 2b, 3 и 4 соответственно, которые различаются по распределению в тканях; р38 МАР-киназа избирательно активируется МАРК-киназами (МКК3/6) и механизм опосредуется двойным фосфорилированием в мотиве Thr-Gly-Tyr. Они опосредуют выживаемость клеток или клеточную гибель в зависимости не только от типа стимула, но также и от типа клеток. В клетках SAPKs/JNKs и р38 плохо активируются митогенами, но сильно активируются в ответ на стресс-сигналы [40].

Как правило, р38МАРК может играть важную роль при раке легкого, предстательной железы, молочной железы, мочевого пузыря, печени, трансформированной фолликулярной лимфоме и лейкемии. Снижение активности р38 имеет много общего с раком, поскольку непрерывная клеточная пролиферация требует активности р38 у большинства изученных новообразований, которая осуществляется путем активации нижестоящих мишеней. Более того, антиканцерогенное действие р38МАРК связано как с активацией р53, так и с апоптозом, вызванным р53 [40].

**р53 путь.** TP53 (17p13) кодирует фосфопротеин, который предотвращает накопление генетических повреждений в дочерних клетках. В ответ на клеточный стресс, р53 индуцирует экспрессию нижестоящих генов, таких

как ингибиторы циклин-зависимой киназы (CDK), которые регулируют контрольные точки сигналов клеточного цикла, в результате чего клетки не могут пройти фазу G1, что позволяет начаться репарации ДНК или процедуре апоптоза [41]. р53-инактивирующие мутации являются наиболее распространенными изменениями в легких. Изменения в хромосомах 17p13 часто связаны с удалением и мутационной инактивацией в оставшихся аллелях. Некоторые точечные мутации в TP53 могут придать фенотипу усиление функции, что приводит к увеличению агрессивности рака легкого. Из-за распространенности р53-инактивирующих мутаций в раковых клетках человека многочисленные усилия исследователей были сосредоточены на терапевтических стратегиях с целью восстановления нормальной функции р53. Они включают в себя повторное введение дикого типа р53 с помощью генной терапии, фармакологическую реактивацию мутантного р53 небольшими молекулами и пептидами, блокирование MDM2, ингибирование MDM2 убиквитинлигазной активности, и ориентации р53-MDM2 на взаимодействие с низкомолекулярными ингибиторами. В естественных условиях происходило восстановление экспрессии р53 в субпопуляции опухолевых клеток, что указывало на положительный терапевтический эффект [42]. Частота мутаций TP53 при МРЛ составляет от 75% до 90%, что указывает на то, что потеря этого гена является важным событием в начале развития МРЛ [43, 44].

**Путь ERK (extracellular signal-regulated kinase).** ERK1 и ERK2 являются ключевыми преобразователями сигналов пролиферации, дифференцировки и выживания (рисунок). Первоначально было установлено, что ERK фосфорилируется по остаткам Tyr и Thr и экспрессируется почти во всех тканях, что влияет на рост клеток путем прогрессирования G1-S-фазы. ERK3 ответствен за пролиферацию клеток, прогрессирование клеточного цикла и дифференцировку клеток, тогда как функция ERK4 остается неизвестной; ERK5 (также известный как BMK) активируется различными раздражителями, такими как окислительный стресс и факторы роста, и необходим для раннего эмбрионального развития, развития сосудистой системы, а также для выживаемости клеток [40].

**МАРК и рак легкого.** Курение табака, пол, этническая принадлежность, возраст, окружающая среда, диета, ожирение, инфекции, заболевания легких или обструкции дыхательных путей - все это во многом способствует возникновению рака легкого. Кроме того, развитию рака легкого способствуют множественные мутации генов, из которых 90% приходится на KRAS, благодаря чему происходит активация сигнального пути RAS/RAF/

МЕК/МАРК [40]. При НМРЛ в 50-90% раковых клеток характерна избыточная экспрессия или aberrантная активация EGFR. Дисбаланс между МКК6 и МКК3 может быть потенциальным биомаркером для НМРЛ [40].

**RAS/RAF/MEK/МАРК путь.** Одним из основных эффекторов RAS/RAF/MEK/МАРК пути является протоонкоген MYC. В нормальных условиях этот фактор транскрипции контролирует клеточную пролиферацию (**рисунок**). Однако aberrантное изменение его свойств через активацию или сверхэкспрессию обычно обнаруживается в раковых клетках легкого. Протоонкоген Myc и члены его подсемейства (MYC, MYCN и MYCL) являются объектами сигнализации RAS (Retrovirus Associated DNA Sequences) и ключевыми регуляторами пролиферации, для которой необходима активация Myc, что приводит клеточный цикл к непрерывной репликации. Активация членов MYC часто происходит посредством амплификации гена. MYC наиболее часто активируется при НМРЛ, в то время как другие два гена, MYCN и MYCL, как правило, активизируются при МРЛ [45].

Белки Ras являются важными медиаторами клеточной передачи сигналов. Существует широкий спектр белков Ras-эффектора, в частности Raf (МАРК-киназный путь), PI3-киназа (путь Akt/mTOR) и RalGDS (путь Ral). Эти эффекторы (которые представляют собой только подмножество ниже лежащих сигнальных узлов Ras) очень сложны с многочисленными взаимодействиями между путями. Нарушение регуляции Ras приводит к увеличению пролиферации, уменьшению апоптоза, нарушению клеточного метаболизма и усилению ангиогенеза, что является отличительными признаками канцерогенеза [46, 47].

**Сигнальные пути RAS/RAF/MEK/МАРК при раке легкого.** Активация пути RAS/RAF/MEK/МАРК часто встречается при раке легкого вследствие активирующих мутаций в KRAS, которые происходят примерно в 20% случаев рака легкого, особенно при аденокарциномах (**таблица**) [11, 12, 19-21]. При раке легкого, 90% мутаций находится в KRAS (80% в кодоне 12, а 20% в кодонах 13 и 61). В результате подобных мутаций происходит активация ниже лежащих сигнальных путей, таких как PI3K и MAPK, вызывающих возникновение опухолей KRAS, независимо от EGFR сигнализации и, следовательно, устойчивых к проводимой химиотерапии (**рисунок, таблица**) [11, 12, 19-21].

KRAS мутации являются взаимоисключающими с мутациями EGFR и ERBB2 и, прежде всего, наблюдаются в легких при диагностировании аденокарциномы у курильщиков [32]. Распространенность и значимость KRAS в легких при развитии опухолевого процесса делают его привлекательной терапевтической мишенью.

В последнее время усилия были сосредоточены на ниже лежащих эффекторах передачи сигналов RAS: RAF-киназа и MAPK / MEK-киназа [11, 12, 48-50]. Кроме того, также обнаружено, что прогрессирование рака легкого вызвано изменениями генов в пути Keap1-Nrf2.

**Keap1-Nrf2 сигнальный путь.** Путь Keap1-Nrf2 является основным регулятором цитопротективных ответов на эндогенные и экзогенные стрессы, вызванные АФК [51, 52]. Ключевыми сигнальными белками в пути являются фактор транскрипции Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2), и Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1), репрессорный белок, который связывается с Nrf2 и способствует его деградации по пути протеосомного убиквитинирования (**рисунок**). Окисление остатков цистеина C151, C273 и C288 изменяют конформацию Keap1, приводящую к освобождению и ядерной транслокации Nrf2 [53]. В ядре Nrf2 связывается с антиоксидант-респонзивным элементом (ARE) и запускают экспрессию генов-мишеней Nrf2, таких как NAD(P)H-хинон-оксидоредуктаза 1 (NQO1), гемоксигеназа 1 (HMOX1), глутамат-цистеиновая лигаза (GCL) и глутатион-S-трансфераза (GST) (**рисунок**) [52]. Важно заметить, что сигнальный путь Keap1-Nrf2 пересекается с описанными выше сигнальными путями RAS-RAF-MEK-ERK и PI3K-Akt-mTOR. На активность Nrf2 влияют MAP-киназы ERK 1/2, JNK2, p38 MAPK, MEK3/4. В частности, p38 MAPK ингибирует Nrf2, тогда как ERK2 и JNK, напротив, активируют сигнальный путь Keap1-Nrf2, а киназы PERK и PIP3 усиливают транслокацию Nrf2 в ядро (**рисунок**) [54].

Все большее число исследований показывают, что нарушения пути Keap1-Nrf2, обнаруженные при раке легкого, включают соматические мутации, потерю гетерозиготности или метилирование ДНК в промоторной области Keap1, а также мутации Nrf2 [55-56]. Соматические изменения в Keap1 были впервые обнаружены как в клеточных линиях рака легкого, так и в опухолевых тканях легких. Aberrантный Keap1 нарушает связь между Keap1 и Nrf2, что приводит к увеличению накопления Nrf2. Атлас генома рака (TCGA) недавно профилировал 178 плоскоклеточных карцином (ПК, SQCC) для комплексной геномной характеристики. Данные показали, что мутации или делеции в Nrf2, Keap1 и CUL3 наблюдались в 34% опухолей [55, 56]. В другом исследовании было рассмотрено 213 соматических мутаций в Keap1, а затем было описано 18 общих мутаций при ПРЛ. Из этих 18 мутаций 4 (L231V, S224Y, P318L и R71L) не влияли на ингибирующее действие NRF2, 5 (N469fs, P318fs, G333C, R554Q и W544C) — влияли на ассоциацию Keap1-Nrf2 и способность Keap1 подавлять Nrf2, остальные сайты мутаций показали ги-

поморфное подавление Nrf2 [55]. Соматические мутации в Nrf2 или Keap1 нарушают взаимодействие этих 2 белков. В Nrf2 мутации влияют на ETGE и DLG-мотивы, но в Keap1 мутации более равномерно распределены. Кроме того, активация онкогена, такая как KrasG12D, [51-53, 56], или нарушение супрессоров опухолей, таких как PTEN [57], может привести к транскрипционной индукции Nrf2 и увеличению ядерного Nrf2. Гиперметилирование промотора Keap1 при раке легкого приводит к уменьшению экспрессии мРНК Keap1, что увеличивает накопление Nrf2 в ядре [58]. К настоящему времени известно, что мутации в KEAP1, ингибиторе NRF2, присутствуют примерно в 20% аденокарцином легкого человека (таблица) [26-29, 59].

У пациентов с раком легкого также были обнаружены параллельные мутации KRAS с TP53 (39%) и с KEAP1 (24%). Совместные мутации KRAS и KEAP1 связаны с более коротким сроком выживания [39].

В физиологических условиях низкие уровни ядерного Nrf2 достаточны для поддержания клеточного гомеостаза. Nrf2 ингибирует иницирование опухоли и метастазы рака, устраняя канцерогены, АФК и другие ДНК-разрушающие агенты. Во время опухолегенеза накопление повреждений ДНК приводит к конститутивной гиперактивности Nrf2, которая помогает автономным злокачественным клеткам выдерживать высокие уровни эндогенных АФК и избегать апоптоза. Устойчиво повышенные уровни ядерного Nrf2 активируют метаболические гены в дополнение к цитозитным генам, способствующим метаболическому перепрограммированию и усиленной клеточной пролиферации. Опухоли с высоким уровнем Nrf2 связаны с плохим прогнозом из-за радио- и химиорезистентности и агрессивной пролиферации раковых клеток. Таким образом, активность пути Nrf2 защищена на ранних стадиях опухолевого генеза, но вредна на более поздних стадиях. Поэтому для профилактики рака усиление активности Nrf2 остается важным подходом, тогда как для лечения рака желательнее ингибирование Nrf2 [51, 60].

### Заключение

Причинами неконтролируемого роста и пролиферации клеток при НМРЛ являются мутации в сигнальных путях RAS-RAF-МЕК-ERK, PI3K-Akt-mTOR и Keap1-Nrf2, которые взаимосвязаны друг с другом (**рисунки**). Развитию рака легкого способствуют множественные мутации генов, из которых 90% приходится на KRAS, благодаря чему происходит активация сигнального пути RAS/RAF/МЕК/МАРК. При НМРЛ в 50-90% раковых клеток характерна избыточная экс-

прессия или aberrантная активация EGFR. Мутация EGFR и увеличенные копии, мутация и амплификация MET и перегруппировка EML4-ALK являются примерами генетических изменений, которые могут привести к аномальной передаче сигналов по путям RAS-RAF-МЕК-ERK и PI3K-Akt-mTOR (таблица). Кроме того, p53-инактивирующие мутации также часто встречаются в легких и связаны с увеличением агрессивности рака легкого. Особое место занимает сигнальный путь Keap1-Nrf2, поскольку он является основным регулятором цитопротективных ответов на эндогенные и экзогенные стрессы вызванные АФК. Активация онкогена KrasG12D или нарушение супрессора опухолей PTEN может привести к транскрипционной индукции Nrf2 и увеличению ядерного Nrf2. С одной стороны, Nrf2 ингибирует иницирование опухоли и метастазы рака, устраняя канцерогены, АФК и другие ДНК-разрушающие агенты. Однако, с другой стороны, связанное с канцерогенезом накопление повреждений ДНК, приводит к конститутивной гиперактивности Nrf2, что помогает автономным злокачественным клеткам выдерживать высокие уровни эндогенных АФК и избегать апоптоза. Следовательно, усиление активности Nrf2 необходимо для профилактики рака легкого, тогда как для лечения рака желательнее ингибирование Nrf2. В этой связи в настоящее время проводится большое число исследований по таргетному лечению различных видов рака, при которых действие химиопрепаратов направлено на конкретные звенья сигнальных путей, позволяя регулировать пролиферацию и выживание опухолевых клеток.

### Литература

1. Кузнецова Е.С., Зиновьева О.Л., Опарина Н.Ю., Прокофьева М.М., Спиринов П.В., Фаворская И.А. и др. Аномальная экспрессия генов, регулирующих метаболизм и сигнальный путь ретиноидов, при немелкоклеточном раке легкого. *Молекулярная биология*. 2016; 50(2): 220-9.
8. Дерюшева И.В., Цыганов М.М., Родионов Е.О., Ефтеев Л.А., Ибрагимов М.К., Миллер С.В. и др. Прогностическая значимость экспрессии мРНК генов TOP1, TOP2A, TUBB3, TYMS, ABC5 И GSTP1 у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. *Молекулярная медицина*. 2018. 16(4): 23-8.
13. Бровкина О.И., Гордиев М.Г., Тороповский А.Н., Ходырев Д.С., Еникеев Р.Ф., Гусев О.А. и др. Определение соматических мутаций в гене EGFR в тканях и плазме больных немелкоклеточным раком лёгкого. *Биомедицинская химия*. 2016. 62(6): 638-44. DOI: 10.18097/PBMC20166206638.
14. Якунина Е.Ю., Мошев А.В., Модестов А.А. Определение мутации гена EGFR у пациентов с немелкоклеточным раком легкого. *Сибирское медицинское обозрение*. 2016. 5(101): 112-3.
54. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В., Мартинович Г.Г., Кандалинцева Н.В., Меньшикова Е.Б. Лабиринты регуляции NRF2. *Биохимия*. 2017; 82(5): 556-64.

## References

- Kuznetsova E.S., Zinovieva O.L., Oparina N.Y., Prokofjeva M.M., Spirin P.V., Lisitsyn N.A., et al. Abnormal expression of genes that regulate retinoid metabolism and signaling in non-small-cell lung cancer. *Molekulyarnaya biologiya*. 2016; 50(2): 220-9. (in Russian)
- Zhu L., Deng H., Hu J., Huang S., Xiong J., Deng J. The promising role of miR-296 in human cancer. *Path Res Pract*. 2018; S0344-0338(18): 31012-4. DOI: 10.1016/j.prp.2018.09.026
- Pancewicz-Wojtkiewicz J. Epidermal growth factor receptor and Notch signaling in non-small-cell lung cancer. *Cancer Med*. 2016; 5(12): 3572-8. DOI: 10.1002/cam4.944.
- Abe Y., Tanaka N. The Hedgehog signaling networks in lung cancer: The mechanisms and roles in tumor progression and implications for cancer therapy. *Biomed Res Int*. 2016; 2016: 7969286. DOI: 10.1155/2016/7969286
- Goldstraw P., Chansky K., Crowley J., Rami-Porta R., Asamura H., Eberhardt W.E. et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 39–51. DOI: 10.1016/j.jtho.2015.09.009
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136: E359–86. DOI: 10.1002/ijc.29210
- Hu M., Hu Y., He J., Li B. Prognostic value of basic fibroblast growth factor (bFGF) in lung cancer: a systematic review with meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11(1): e0147374. DOI: 10.1371/journal.pone.0147374. eCollection 2016.
- Deryusheva I.V., Tsyganov M.M., Rodionov E.O., Efteev L.A., Ibragimova M.K., Miller S.V., et al. The prognostic significance of mRNA expression of the TOP1, TOP2A, TUBB3, TYMS, ABCC5 and GSTP1 genes in patients with non-small cell lung cancer. *Molekulyarnaya meditsina*. 2018; 16(4): 23-8. (in Russian)
- Weir B.A., Woo M.S., Getz G., Perner S., Ding L., Beroukheim R., et al. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. *Nature*. 2007; 450(7171): 893–8. DOI: 10.1038/nature06358
- Yip P.Y. Phosphatidylinositol 3-kinase-AKT-mammalian target of rapamycin (PI3K-Akt-mTOR) signaling pathway in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2015; 4(2): 165-76. DOI: 10.3978/j.issn.2218-6751.2015.01.04
- Hirsch F.R., Scagliotti G.V., Mulshine J.L., Kwon R., Curran W.J.Jr., Wu Y.L., et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet*. 2017; 389(10066): 299-311. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30958-8
- Morgensztern D., Campo M.J., Dahlberg S.E., Doebele R.C., Garon E., Gerber D.E., et al. Molecularly targeted therapies in non-small cell lung cancer annual update 2014. *J Thorac Oncol*. 2015; 10(1): S1–63. DOI: 10.1097/JTO.0000000000000405
- Brovkina O.I., Gordiev M.G., Toropovskiy A.N., Khodyrev D.S., Enikeev R.F., Gusev O.A., et al. Determination of EGFR gene somatic mutations in tissues and plasma of patients with non-small cell lung cancer. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016; 62(6): 638-44. DOI: 10.18097/PBMC20166206638 (in Russian)
- Yakunina E.Yu., Moshev A.V., Modestov A.A. Determination of EGFR gene mutation in patients with non-small cell lung cancer. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. 2016; 5(101): 112-3. (in Russian)
- Tsao A.S., Scagliotti G.V., Bunn P.A. Jr., Carbone D.P., Warren G.W., Bai C., et al. Scientific advances in lung cancer. 2015; *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 613–38. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.03.012
- Tan D.S.W., Yom S.S., Tsao M.S., Pass H.I., Kelly K., Peled N., et al. The International Association for the Study of Lung Cancer consensus statement on optimizing management of EGFR mutation-positive NSCLC: status in 2016. *J Thorac Oncol*. 2016; 11(7): 946–63. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.05.008
- Wu Y.-L., Zhou C., Liang C.K., Wu G., Liu X., Zhong Z. et al. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Ann. Oncol*. 2015; 26(9): 1883–9. DOI: 10.1093/annonc/mdv270
- Castellanos E., Feld E., Horn L. Driven by Mutations: The Predictive Value of Mutation Subtype in EGFR-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2017; 12(4): 612-23. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.12.014
- Fan G., Zhang K., Ding J., Li J. Prognostic value of EGFR and KRAS in circulating tumor DNA in patients with advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(20): 33922-32. DOI: 10.18632/oncotarget.15412
- Kim J.H., Kim H.S., Kim B.J. Prognostic value of KRAS mutation in advanced non-small-cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors: A meta-analysis and review. *Oncotarget*. 2017; 8(29): 48248-52. DOI: 10.18632/oncotarget.17594
- Tomasini P., Walia P., Labbe C., Jao K., Leigh N.B. Targeting the KRAS pathway in non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2016; 21(12): 1450-60. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0084
- Hyman D.M., Puzanov I., Subbiah V., Faris J.E., Chau I., Blay J.Y. et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med*. 2015; 373(8): 726–36. DOI: 10.1056/NEJMoa1502309
- Paik P.K., Drilon A., Fan P.D., Yu H., Rekhtman N., Ginsberg M.S. et al. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov*. 2015; 5(8): 842–9. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-14-1467
- Katayama R., Lovly C.M., Shaw A.T. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin Cancer Res*. 2015; 21(10): 2227–35. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2791
- Milella M., Falcone I., Conciatori F., Cesta Incani U., Del Curatolo A., Inzerilli N. et al. PTEN: multiple functions in human malignant tumors. *Front Oncol*. 2015; 5: 24. DOI: 10.3389/fonc.2015.00024. eCollection 2015
- Testa U., Castelli G., Pelosi E. Lung Cancers: Molecular characterization, clonal heterogeneity and evolution, and cancer stem cells. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(8): 248. DOI: 10.3390/cancers10080248
- Jeong Y., Hoang N.T., Lovejoy A., Stehr H., Newman A.M., Gentles A.J., et al. Role of KEAP1/NRF2 and TP53 mutations in lung squamous cell carcinoma development and radiation resistance. *Cancer Discov*. 2017; 7(1): 86-101. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-0127
- Jordan E.J., Kim H.R., Arcila M.E., Barron D., Chakravarty D., Gao J., et al. Prospective comprehensive molecular characterization of lung adenocarcinomas for efficient patient matching to approved and emerging therapies. *Cancer Discov*. 2017; 7(6): 596-609. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1337
- Barrera-Rodríguez R. Importance of the Keap1-Nrf2 pathway in NSCLC: Is it a possible biomarker? *Biomed Rep*. 2018; 9(5): 375–82. DOI: 10.3892/br.2018.1143
- Goldstein L.D., Lee J., Gnad F., Klijn C., Schaub A., Reeder J. et al. Recurrent loss of NFE2L2 Exon 2 is a mechanism for Nrf2 pathway activation in human cancers. *Cell Rep*. 2016; 16: 2605–17. DOI: 10.1016/j.celrep.2016.08.010
- Frank R., Scheffler M., Merkelbach-Bruse S., Ihle M.A., Kron A., Rauer M., et al. Clinical and pathological characteristics of KEAP1- and NFE2L2-mutated non-small cell lung carcinoma (NSCLC). *Clin Cancer Res*. 2018; 24: 3087–3096. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3416

32. Namani A., Cui Q.Q., Wu Y., Wang H., Wang X.J., Tang X. NRF2-regulated metabolic gene signature as a prognostic biomarker in non-small cell lung cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(41): 69847–62. DOI: 10.18632/oncotarget.19349
33. Kitamura H., Motohashi H. NRF2 addiction in cancer cells. *Cancer Sci*. 2018; 109: 900–11. DOI: 10.1111/cas.13537
34. De Marco C., Laudanna C., Rinaldo N., Oliveira D.M., Ravo M., Weisz A. et al. Specific gene expression signatures induced by the multiple oncogenic alterations that occur within the PTEN/PI3K/AKT pathway in lung cancer. *PLoS One*. 2017; 12(6): e0178865. DOI: 10.1371/journal.pone.0178865. eCollection 2017
35. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000; 100: 57–70.
36. Malanga D., Belmonte S., Colelli F., Scarfo M., De Marco C., Oliveira D.M. et al. AKT1E17K is oncogenic in mouse lung and cooperates with chemical carcinogens in inducing lung cancer. *PLoS one*. 2016; 11(2): e0147334. DOI: 10.1371/journal.pone.0147334.
37. Maeda M., Murakami Y., Watari K., Kuwano M., Izumi H., Ono M. CpG hypermethylation contributes to decreased expression of PTEN during acquired resistance to gefitinib in human lung cancer cell lines. *Lung Cancer*. 2015; 87(3): 265–71. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.01.009
38. Xiao J., Hu C.P., He B.X., Chen X., Lu X.X., Xie M.X. et al. PTEN expression is a prognostic marker for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Oncotarget*. 2016; 7(36): 57832–40. DOI: 10.18632/oncotarget.11068
39. Tomasini P., Walia P., Labbe C., Jao K., Leigh N.B. Targeting the KRAS pathway in non-small cell lung cancer. *Oncologist*. 2016; 21(12): 1450–60. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0084
40. Lei Y.Y., Wang W.J., Mei J.H., Wang C.L. Mitogen-activated protein kinase signal transduction in solid tumors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(20): 8539–48.
41. Breuer R.H., Postmus P.E., Smit E.F. Molecular pathology of non-small-cell lung cancer. *Respiration*. 2005; 72(3): 313–330. DOI: 10.1159/000085376
42. Ventura A., Kirsch D.G., McLaughlin M.E., Tuveson D.A., Grimm J., Lintault L., et al. Restoration of p53 function leads to tumour regression in vivo. *Nature*. 2007; 445(7128): 661–5. DOI: 10.1038/nature05541
43. Semenova E.A., Nagel R., Berns A. Origins, genetic landscape, and emerging therapies of small cell lung cancer. *Genes Dev*. 2015; 29(14): 1447–62. DOI: 10.1101/gad.263145.115
44. VanderLaan P.A., Rangachari D., Mockus S.M., Spotlow V., Reddi H.V., Malcolm J., et al. Mutations in TP53, PIK3CA, PTEN and other genes in EGFR mutated lung cancers: Correlation with clinical outcomes. *Lung Cancer*. 2017; 106: 17–21. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.01.011
45. Meyer N., Penn L.Z. Reflecting on 25 years with MYC. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8(12): 976–90. DOI: 10.1038/nrc2231
46. Vasan N., Boyer J.L., Herbst R.S. A RAS renaissance: emerging targeted therapies for KRAS-mutated non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2014; 20(15): 3921–30. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-1762
47. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144: 646–74. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013
48. Scholl C., Frohling S., Dunn I.F., Schinzel A.C., Barbie D.A., Kim S.Y., et al. Synthetic lethal interaction between oncogenic KRAS dependency and STK33 suppression in human cancer cells. *Cell*. 2009; 137(5): 821–34. DOI: 10.1016/j.cell.2009.03.017
49. Luo J., Emanuele M.J., Li D., Creighton C.J., Schlabach M.R., Westbrook T.F., et al. A genome-wide RNAi screen identifies multiple synthetic lethal interactions with the Ras oncogene. *Cell*. 2009; 137(5): 835–48. DOI: 10.1016/j.cell.2009.05.006
50. Sunaga N., Shames D.S., Girard L., Peyton M., Larsen J.E., Imai H., et al. Knockdown of oncogenic KRAS in non-small cell lung cancers suppresses tumor growth and sensitizes tumor cells to targeted therapy. *Mol Cancer Ther*. 2011; 10(2): 336–46. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-10-0750.
51. Kansanen E., Kuosmanen S.M., Leinonen H., Levonen A.L. The Keap1-Nrf2 pathway: Mechanisms of activation and dysregulation in cancer. *Redox Biol*. 2013; 1(1): 45–9. DOI: 10.1016/j.redox.2012.10.001
52. Kansanen E., Jyrkkänen H.-K., Levonen A.-L. Activation of stress signaling pathways by electrophilic oxidized and nitrated lipids. *Free Radic Biol Med*. 2012; 52: 973–82. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.11.038
53. Taguchi K., Motohashi H., Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution. *Genes Cells*. 2011; 16: 123–40.
54. Zenkov N.K., Kozhin P.M., Chechushkov A.V., Menshchikova E.B., Martinovich G.G., Kandalintseva N.V. Mazes of Nrf2 regulation. *Biokhimiya*. 2017; 82(5): 556–64. (in Russian)
55. Tong Y.H., Zhang B., Fan Y., Lin N.M. Keap1-Nrf2 pathway: A promising target towards lung cancer prevention and therapeutics. *Chronic Dis Transl Med*. 2015; 1(3): 175–86. DOI: 10.1016/j.cdtm.2015.09.002
56. DeNicola G.M., Karreth F.A., Humpton T.J., Gopinathan A., Wei C., Frese K., et al. Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis. *Nature*. 2011; 475: 106–9. DOI: 10.1038/nature10189
57. Mitsuishi Y., Taguchi K., Kawatani Y., Shibata T., Nukiwa T., Aburatani H., et al. Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming. *Cancer Cell*. 2012; 22: 66–79. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.05.016
58. Hanada N., Takahata T., Zhou Q., Ye X., Sun R., Itoh J., et al. Methylation of the KEAP1 gene promoter region in human colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2012; 12: 66. DOI: 10.1186/1471-2407-12-66
59. Kerr E.M., Martins C.P. Metabolic rewiring in mutant Kras lung cancer. *FEBS J*. 2018; 285(1): 28–41. DOI: 10.1111/febs.14125
60. Sporn M.B., Liby K.T. NRF2 and cancer: the good, the bad and the importance of context. *Nat Rev Cancer*. 2012; 12: 564–71. DOI: 10.1038/nrc3278

#### Сведения об авторах:

**Бородулин Владимир Борисович**, доктор мед наук, проф., зав. каф. биохимии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: borodulinvb@mail.ru;

**Лосев Олег Эдуардович**, канд. мед. наук, докторант каф. биохимии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, e-mail: losev15@ Rambler.ru;

**Русецкая Наталья Юрьевна**, доктор биол. наук, доцент, доцент каф. биохимии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: rusetskayanu@yandex.ru;

**Бобылева Елена Владимировна**, канд. мед. наук, доцент каф. биохимии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России;

**Бородулин Ярослав Владимирович**, аспирант каф. биохимии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России; e-mail: borodulinvb@mail.ru