

NRF2'nin İkili Doğası: Kanser Gelişiminde Koruyucu ve Teşvik Edici Rolü

İslim KALELER¹, İlhan YAYLIM^{2*}

¹İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Orcid: 0000-0002-2712-7955

²İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Orcid: 0000-0003-2615-0202

Geliş Tarihi: 26.02.2024

***Sorumlu Yazar e mail:** iyaylim@istanbul.edu.tr

Kabul Tarihi: 26.03.2024

Atf/Citation: Kaleler, İ., Yaylım, İ., "NRF2'nin İkili Doğası: Kanser Gelişiminde Koruyucu ve Teşvik Edici Rolü", Haliç Üniversitesi Fen Bilimleri Dergisi 2024, 7/1: 1-16.

Araştırma Makalesi/ Research Article

Özet

Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2 (NRF2), hücrede başlıca oksidatif hasara karşı koruyucu olmakla birlikte metabolizmanın düzenlenmesinde de rolü olan transkripsiyon faktörüdür ve hücrel redoks dengesinin sağlanmasında merkezî rol oynar. Kanser tedavisi için anahtar mekanizmalardan biri NRF2 yolağıdır. NRF2-KEAP1 yolağının koruyucu rolleri göz önüne alındığında, aktivasyonunun bir dizi antioksidan mekanizmayı destekleyerek kanser oluşumunu etkili bir şekilde önleyebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle NRF2'nin kanser gelişimindeki ve ilerlemesindeki rolleri yoğun bir şekilde araştırılmaktadır. Başlangıçta kansere karşı koruyucu olduğu ortaya konmasına rağmen, günümüzde kanseri desteklediği de bulunmuştur. NRF2'nin kanserde umut verici terapötik bir hedef olarak görülmesinden ve oynadığı "iki yönlü" rolden dolayı hem aktivatörleri hem de inhibitörleri giderek artan ilgi çekici bir araştırma alanı olmaktadır.

Anahtar Kelimeler: NRF2, Oksidatif Stres, Kanser

Abstract

Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (NRF2) is a transcription factor that not only protects the cells against oxidative damage, but also plays a role in regulating metabolism, and it is essential in maintaining cellular redox balance. One of the key mechanisms for the treatment of cancer is the NRF2 pathway. Considering the

protective roles of the NRF2-KEAP1 pathway, it is suggested that its activation may effectively prevent cancer formation by supporting a series of antioxidant mechanisms. Therefore, the roles of NRF2 in cancer are being intensively investigated. Although it was initially proven to protect against cancer, recent studies have revealed that it promotes cancer. It appears to be a promising therapeutic target in cancer, and due to its dual roles, research interest in both activators and inhibitors of NRF2 is increasing.

Keywords: NRF2, Oxidative Stress, Cancer

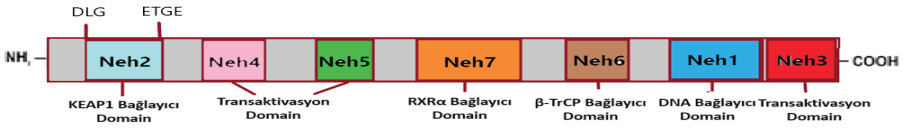
1. Giriş

Reaktif oksijen türevlerinin neden olduğu yüksek düzeyde oksidatif stres, kanser hücrelerinin temel özelliklerinden biridir ve tümörün ilerlemesine ve tedavi direncine yol açabilir [1]. Hücrelerin, oksidatif stresin neden olduğu stres koşullarından kendilerini korumak ve hayatta kalmak için geliştirdiği başlıca savunma mekanizmalarının biri de NRF2/KEAP1 sinyal yoludur [2]. Yaklaşık 500'den fazla hücresel koruyucu genin aktivasyonunu kontrol eden Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2 (NRF2), ilk başta tümör baskılayıcı olarak algı-lansa da günümüzde proto-onkogen olarak da tanınmaktadır. Bu durum, NRF2'nin tümör ilerlemesinde baskılayıcı ya da teşvik edici rolünü tartışma konusu haline getirmiştir [3]. Bu nedenle, kanserde iki yönlü etkisi olan NRF2'nin modülasyonuna dayalı terapötik yaklaşımlar önemli hâle gelmiştir. Bu derlemede, NRF2'nin karsinogenezdeki olası rollerini ve NRF2 modülasyonuna dayalı kanser tedavisindeki yaklaşımları açıklayacağız.

2. Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2

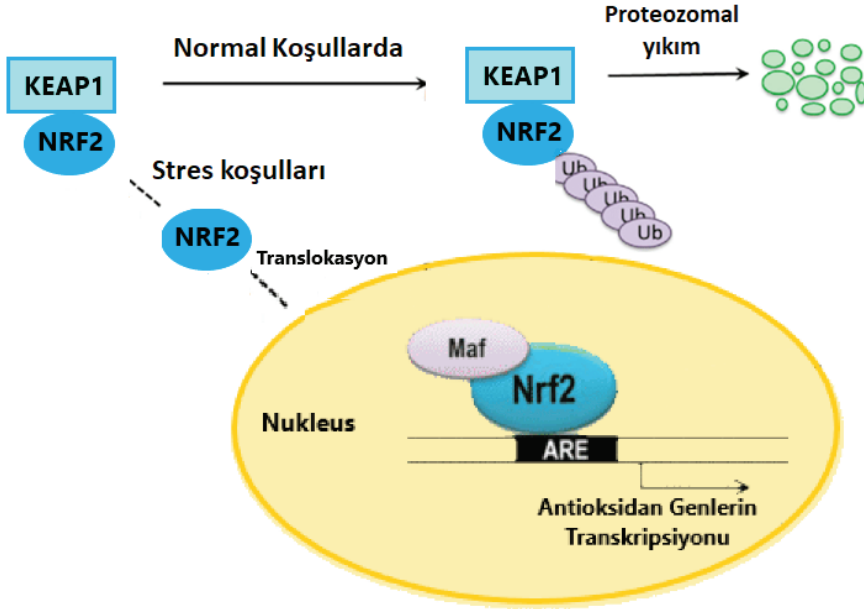
Nükleer Faktör Eritroid 2 ile İlişkili Faktör 2, bir transkripsiyon faktörü olarak oksidatif hasarın çeşitli türlerine karşı koruyucu rollü antioksidan enzimleri kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenleyen hücresel antioksidan yanıtın başlıca modülatörüdür. Esasen redoks dengesinin düzenlenmesinde yer alırken ilaç ve ksenobiyotik metabolizmasında,

protein homeostazında, DNA tamirinde, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında, demir homeostazında ve mitokondriyal fonksiyonun düzenlenmesinde de rol oynamaktadır [4]. Bununla birlikte, NRF2'nin kanser gibi çeşitli hastalıklarda proliferasyon, farklılaşma, iltihaplanma, otofaji, apoptoz, mitokondriyal fonksiyon veya biyogenez gibi fizyopatolojik önemi olan diğer biyolojik süreçleri ve demir/hem, glikoz, glutamin, lipid, nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) ve pentoz fosfat metabolizmasında yer alan çeşitli metabolik yolları da düzenleyebileceği görülmektedir [5]. NRF2 neredeyse tüm hücre tiplerinde ve dokularda bulunur ancak bağırsak, akciğer ve böbrek gibi ana detoksifikasyon reaksiyonlarının gerçekleştiği dokularda daha belirgindir [6]. NRF2 proteini 605 aminoasitten oluşur ve iyi korunmuş 7 fonksiyonel NRF2-ECH homolog bölge (Neh1-Neh7) içerir (Şekil 1). Neh2 domaini, N-terminalinde yer alır ve Kelch benzeri ECH ile ilişkili protein 1 (KEAP1) ile etkileşime girerek NRF2 stabilitesini düzenler [4]. Neh1 domaini ise, DNA bağlama domaini olarak bilinir ve NRF2'nin transkripsiyonel aktivitesini düzenler [6].



Şekil 1. NRF2 yapısı [8]

Normal koşullarda, NRF2 düzeyleri, proteazomal degradasyonu için onu hedef alarak baskılayan KEAP1'e bağlanıp ubiquitinasyon yoluyla yıkım sağlanarak düşük seviyelerde tutulur. Oksidatif stres koşullarında ise reaktif oksijen türevleri (ROS) KEAP1'in konformasyonel yapısında değişime neden olarak NRF2-KEAP1 etkileşimini engeller ve NRF2 nükleusa geçerek antioksidan genlerin ekspresyonunu destekler (Şekil 2). Böylelikle, ROS antioksidan enzimlerin ana düzenleyicisi olan NRF2/KEAP1 sinyal yolunu aktive eder [9].

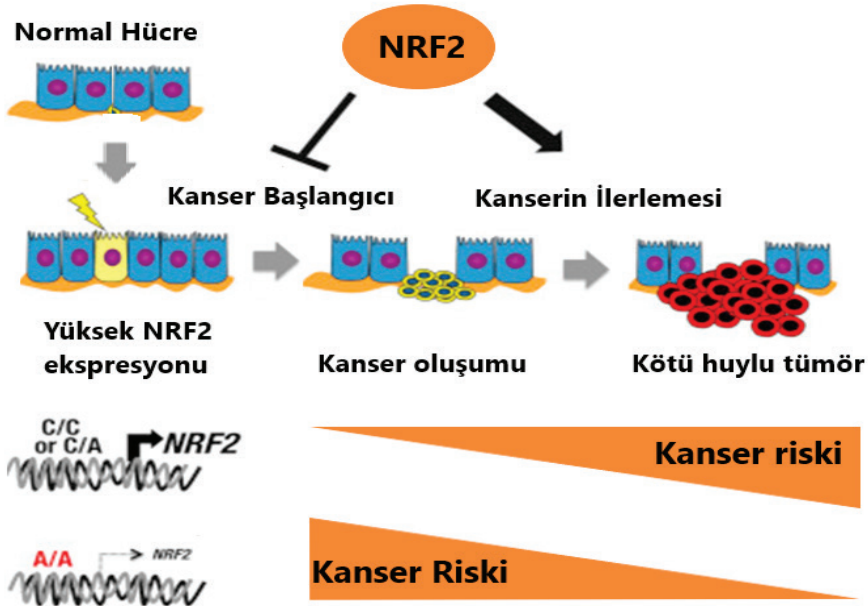


Şekil 2. NRF2'nin KEAP1 tarafından düzenlenmesi [10]

3. Kanserde NRF2 Etkisi

KEAP1-NRF2 yolağının koruyucu rolleri göz önüne alındığında, aktivasyonunun bir dizi antioksidan mekanizmayı destekleyerek kanser oluşumunu etkili bir şekilde önleyebileceği düşünülmektedir. Yapılan klinik kanser çalışmaları; melanoma, akciğer, over, endometrium, pankreas, böbrek ve kolon dâhil olmak üzere birçok kanser türünde NRF2 düzeylerinin arttığını göstermektedir [11]. Stres koşullarında NRF2'nin hücre sağ kalımını artırdığı göz önüne alındığında, kanser hücrelerinde artmış NRF2 aktivasyonunun; transkripsiyonel aktiviteyi çoğalttığı ve tümör ilerlemesine, metastaz oluşumuna katkıda bulunduğu, anjiyogenezi artırdığı, apoptozun baskılanmasını ve kanser hücrelerinin kendini yenilemesini teşvik ettiği, kemo-radyoterapiye direnci fazlaştırdığı ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir

[12]. Normal hücrelerde NRF2 aktivasyonu, hücrelerdeki kimyasal karsinojenlerin ve ROS'un detoksifikasyonunu sağlayarak bu hücreleri kansere karşı korurken kanser hücrelerinde ise aşırı aktivasyonu hücreleri oksidatif hasardan koruyarak strese adaptasyon sağlamakta, kanserin ilerlemesini desteklemekte ve ilaç direncine neden olmaktadır (Şekil 3) [13].



Şekil 3. NRF2, kanserin başlamasında ve ilerlemesinde farklı roller oynar [14]

Hipoksik tümör mikroçevresi, anjiyogenez olarak bilinen yeni kan damarlarının oluşumu için transkripsiyon faktör hipoksi ile indüklenen faktör-1 (HIF-1) üzerinden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu artırır. Bu faktörler, yeni damarların oluşmasını sağlayarak tümör hücrelerini hipoksik durumdan kurtarır ve tümörün ilerlemesini teşvik eder [15]. NRF2, kendisi ve hedef genleri üzerinden anjiyogenezi düzenler. NRF2 ekspresyonu arttığında HIF-1 α düzeyleri artar, bu da VEGF'nin regülasyonu yoluyla yeni kan

damarlarının oluşumunun çoğalmasına neden olur [16]. Ayrıca NRF2, hedef geni olan NAD(P)H kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) ekspresyonunu artırarak HIF-1 α 'nın proteazomal yıkımını önler ve HIF-1 α düzeylerini dolaylı olarak düzenler [17]. Sonuçta, NRF2'nin tümör oluşumunu desteklemede kritik rollerinden biri de anjiyogenezi indüklemesidir. Bu nedenle, NRF2 ve HIF-1 α 'nın hedef alınarak inhibe edilmesi, kanser tedavisi için büyük bir potansiyele sahiptir [18].

NRF2, apoptozun azalmasına ve ilaç direncinin artmasına neden olur. NRF2 inhibisyonu, oksidatif strese yanıt olarak apoptozu artırırken aksine NRF2'nin aktivasyonu apoptotik hücre sayısını azaltır. Ayrıca NRF2, kanser hücrelerinin apoptoz regülasyonunda rol oynayan p53, p21, glutatyon-S-transferaz ve Bcl-2 gibi diğer yollarla etkileşerek ölümden kaçmasına izin verir. Yapılan çalışmalar, NRF2'nin apoptozu farklı yollardan inhibe ederek tümör sağ kalımı ve ilaç direncinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir [10].

Kanser hücrelerinin, kontrolsüz büyümelerinin getirdiği artan enerji ihtiyaçlarını karşılamak için merkezi metabolizmalarını yeniden programladıkları iyi bilinmektedir. NRF2, anabolik reaksiyonlar için glikolizi ve glikolitik ara ürünlerin miktarını artırmak için hekzokinaz 1, hekzokinaz 2, glikoz fosfat izomeraz 1, 6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz-2,6-bifosfat 2, fruktoz-bifosfat aldolaz A, enolaz 1, enolaz 4 ve piruvat kinaz dâhil olmak üzere anahtar glikolitik enzimleri kodlayan çeşitli genlerin ekspresyonunu indüklemektedir [19]. NRF2, pentoz fosfat yolağında NADPH üreten glikoz-6-fosfat dehidrojenaz ve fosfoglikonat dehidrojenaz enzimleri ile transketolaz ve transaldolaz-1 enzimlerini kodlayan genlerin ekspresyonunu artırmaktadır [20]. NRF2 ayrıca yağ asidi oksidasyonunu ve lipid biyosentezini de önemli ölçüde etkilemektedir. Lipid metabolizmasında yer alan yağ asidi desaturaz 1, açıl-CoA sentetaz, açıl-CoA tiyoesteraz ve açıl-Koenzim A dehidrojenaz gibi çeşitli anahtar enzimleri kodlayan genlerin transkripsiyonunu da indüklemektedir [21].

NRF2, glutatyon sentezinde temel öncüller olan sistein, glisin ve glutamatı kontrol eden membran kanallarının ya da metabolik

enzimlerin transkripsiyonel indüksiyonu üzerinden kanser hücrelerinin redoks dengesini de düzenleyebilir. NRF2'nin, serin/glisin biyosentezinde rol alan anahtar enzimlerin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir [22]. Diğer taraftan, NRF2, kanser hücrelerinde glutamin metabolizmasının kontrolünde de son derece etkilidir. Hücre içerisine glutaminin alımından metabolizmasına kadar farklı basamakları kontrol edebilir. Glutaminin glutamata dönüşümünü katalizleyen glutaminaz enziminin doğrudan NRF2'nin hedef geni olduğu gösterilmiştir [23].

NRF2 önceden tümör başlangıcının ve tümör metastazının inhibisyonu ile ilişkili olan bir tümör baskılayıcı olarak tanımlanmıştır ancak yeni çalışmalar NRF2'nin ayrıca pro-onkojenik faktör olarak da rol oynayabileceğini göstermektedir. Buna rağmen NRF2'nin onkogen veya tümör baskılayıcı olarak iki yönlü rolü tartışma konusudur [24]. Kanserın erken evrelerinde NRF2 aktivasyonu sitoprotektif genlerin aktivasyonuna ve böylece ROS ve ksenobiyotiklerin hücreden uzaklaştırılmasına, redoks dengesinin yeniden sağlanmasına ve istenmeyen DNA mutasyonları ile kanser başlangıcından kaçınmaya yol açarak fayda sağlarken [25] kanserın ileri evrelerinde ise radyoterapi ve kemoterapiye direnci artırarak zararlı olmaktadır [26]. Yapılan çalışmalar NRF2'nin, farklı tümör tiplerinde ve kanser evrelerinde hem metastatik [27,28] hem de anti-metastatik [29] aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Kanser hücreleri kendi avantajları için NRF2'yi hem *up-regüle* hem de *down-regüle* ederler. Kanser metastazını önlemek için, NRF2 ekspresyonunun metastatik mikro çevredeki rolünü tam olarak aydınlatmak gerekmektedir.

Kemoterapiye direnç birçok kanserın etkili tedavisi için başlıca problemlerden biridir. Klinik materyal, deney hayvanları ve hücre hatları üzerinde yapılan çalışmalar, NRF2'nin oksidatif stresi baskılama ve ilaç detoksifikasyonu yoluyla kanser hücrelerinde ilaç direncini artırabildiğini ve kanser hücreleri için koruyucu rol oynayarak tümörü teşvik edebildiğini göstermektedir [30]. NRF2 nakavt farelerde yapılan *in vivo* çalışma, nakavt farelerin kanserojenlere ve toksik

maddelere karşı artan hassasiyet göstermesiyle NRF2'nin tümör baskılayıcı rolünü ortaya çıkarmıştır [31]. Kanserın önlenmesi veya tedavisi için NRF2'nin kanserdeki spesifik rolü, aktivasyonunun veya inhibisyonunun faydalı olup olmadığı hâlâ tartışmalı olsa da NRF2 hem bir tümör baskılayıcı hem de bir proto-onkojenik faktör olarak kabul edilmektedir. Bazı araştırmacılar, kesin rolünün tümör oluşumu aşamasına bağlı olduğunu varsaymaktadırlar [32]. NRF2-KEAP1 yolağının kanserdeki paradoksal rolünü açıklamak için ROS ve NRF2 arasındaki spesifik yolakların ve dengenin belirlenmesi son derece önemlidir. NRF2'nin kanser hücre proliferasyonu üzerindeki rolü, kendi transkripsiyonel aktivasyonu ile düzenlenen genlerin fonksiyonuna dayanır. Sonuçta, artmış NRF2 aktivasyonu, sitoprotektif genlerin indüksiyonu ve metabolik yeniden programlamanın bir sonucu olarak kanser hücrelerinin daha hızlı çoğalmasına izin vermektedir [33]. Bu nedenle, NRF2 yolağının bozulmasının tümör büyümesini baskılaması beklenmektedir ve bu da çeşitli kanserlerin hedeflenen tedavisinde, NRF2'ye karşı ilaç geliştirmenin temelini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, NRF2'nin kanserde iki yönlü rol oynadığı göz önüne alındığında, ihtiyaç duyulan NRF2 aktivatörleri mi yoksa inhibitörleri mi olduğu tartışmalıdır. Diğer taraftan kanser gelişiminin erken aşamalarında NRF2'nin onkojenik rolü nedeniyle, NRF2/KEAP1 sinyal yolunun inhibitörlerinin tasarımı şu anda doğru strateji gibi görünmektedir [34,35]. NRF2 merkezli metodolojilerin keşfi, tasarımı ve sentezi kanser tedavisinde yeni terapötik yaklaşımlar için önemlidir. Bunlara ek olarak NRF2 modülasyonu, kanser tedavisinin kişiselleştirilmesinde önemli görünmektedir.

4. Kanser Tedavisinde NRF2 Modülasyonu

4.1. Kanser Tedavisinde NRF2 Aktivatörlerinin Potansiyel Kullanımı

NRF2 aktivatörleri, elektrofilik olan ve elektrofilik olmayan bileşikler ile doğal kaynaklı veya yarı sentetik/sentetik analoglardan olabilir [35]. Elektrofilik aktivatörler, KEAP1'in sistein kalıntıları ile etkileşerek konformasyonel değişikliğe neden olur. Bu durum KEAP1'in NRF2 ile etkileşimini önler. Sonuçta, NRF2'nin aktif hâlde salınımı gerçekleşir ve KEAP1 inhibisyonu üzerinden NRF2 aktive edilmiş olur (Şekil 4) [14]. KEAP1, elektrofilik bileşikler tarafından modifikasyona duyarlı 15 sistein kalıntısı içermesine rağmen, her elektrofil bir tek sistein kalıntısını hedefler. Aktivatörlerin KEAP1'e bağlanmasında anahtar sistein C151'dir [36]. Bu bölgeye kovalent olmayan bağlanma hücre korumasını desteklerken kovalent bağlanma ise hücre toksisitesini artırmaktadır [37]. Bu nedenle elektrofilik olmayan aktivatörler üzerinde yoğunlaşmıştır ancak bu bileşiklerin de elektrofilik olanlara kıyasla düşük bağlanma afiniteleri bulunmaktadır. Tanımlanmış olan en önemli elektrofilik aktivatörler triterpenoidlerdir. Ancak triterpenoidlerin elektrofilik bölgesinin tiyol içeren diğer moleküllerle reaksiyona girme yeteneği, potansiyel yan etkilerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Triterpenoidlerin mitokondriyal glutatyona bağlanarak tükenmesine, oksidatif stresin artmasına neden olabileceği gösterilmiştir [38]. Elektrofilik olmayan aktivatörler ise fumarat bazlı bileşikler olan monometil fumarat ve dimetil fumarat ile naftalin bazlı kimyasallardır [39]. Akciğer epitel hücrelerinin naftalin bazlı kimyasallara maruz kalması sonucunda, NRF2 aktivasyonunun arttığı ve buna bağlı olarak NAD(P)H kinon oksidoredüktaz 1 (NQO1) ve hem oksijenaz 1 (HO-1) gibi çeşitli antioksidan enzimlerin ekspresyonunda belirgin bir artış olduğu gözlemlenmiştir. Naftalin bazlı bu bileşiklerin, NRF2 hedef genlerinin ekspresyonunu artırma

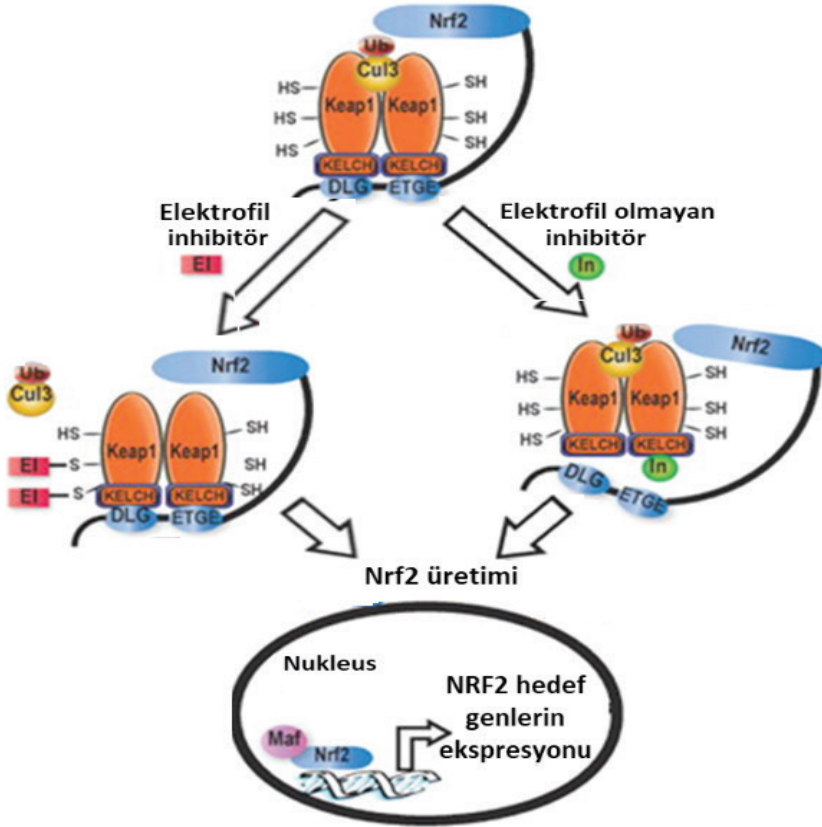
konusunda elektrofilik bir NRF2 aktivatörü olan sülforafana benzer potansiyele sahip olduğu bulunmuştur [40].

Fenolik (kurkumin ve resveratrol) ve sülfür içeren bileşikler kanserin önlenmesinde en umut verici ajanlardır. Fenolik bileşikler, NRF2 yolağının aktivasyonu üzerinden faz-II detoksifiye edici ve antioksidan enzimlerin ekspresyonunu indükler. Resveratrole benzer şekilde kurkumin de NRF2-KEAP1 yolağı üzerinden glutatyon-S-transferaz, aldoz redüktaz ve HO-1 gibi antioksidan enzimlerin ekspresyonunu artırır [41]. Bunların yanı sıra, yeşil çayda bulunan (-)-epigallocateşin-3-gallat (EGCG) gibi fenolik bileşiklerin de NRF2 aktivatörü olduğu bilinmektedir, ancak EGCG konsantrasyonuna bağlı olarak NRF2 aracılı antioksidan yanıt elemanı (ARE) aktivasyonunda iki yönlü rol oynamaktadır [42]. Kurkumin ve resveratrol ile karşılaştırıldığında, sülfür içeren bileşiklerden olan sülforafan, lipofilik yapısı ve düşük molekül ağırlığı nedeniyle NRF2'nin aktivasyonunda daha güçlü bir etkiye sahiptir ve biyoyararlanımı da daha iyidir [43].

4.2. Kanser Tedavisinde NRF2 İnhibitörlerinin Potansiyel Kullanımı

Keşfedilen ilk NRF2 inhibitörü brusatol iken halofuginon, oridonin, plumbagin, berberin, apigenin, krisin, trigonellin ve tüm-trans retinoik asit (ATRA) gibi doğal küçük NRF2 inhibitörü moleküller de rapor edilmiştir [44]. Brusatol'ün radyasyona dayanıklı küçük hücre dışı akciğer kanser hücrelerinde, doz bağımlı olarak NRF2'nin ubikitinizasyonunu ve degradasyonunu artırarak NRF2 protein düzeylerini azalttığı ve ROS bağımlı DNA hasarını ve hücre ölümünü indükleyerek iyonize radyasyonun etkisini artırdığı bulunmuştur. Ayrıca Brusatol, NRF2 düzeylerini ve sonrasında onun hedef genlerinin seviyelerini azaltarak ROS birikimini ve apoptozu indüklemektedir [45]. Halofuginon, en umut verici NRF2 inhibitörlerinden birisidir. Pro-lil-tRNA sentetaz inhibisyonu üzerinden protein sentezini baskıladığı ve NRF2'nin nükleer birikimini önlediği gösterilmiştir [46]. Oridonin,

plumbagin ve trigonellin, NRF2'nin nükleer translokasyonunu azaltarak ve nükleusta birikimini önleyerek NRF2 aktivitesini baskılamaktadır [47-49]. ATRA varlığında, NRF2 alfa retinoik asit reseptörü ile bir kompleks oluşturur ve sonuçta ARE bölgesine bağlanamaz ve böylece sinyal yolağının aktivasyonu önlenmiş olur [50].



Şekil 4. KEAP1-NRF2 kompleksinin hem elektrofilik hem de elektrofilik olmayan inhibisyonu sonucu NRF2 aktivasyonu [40]. *NRF2, DLG ve ETGE domainleri ile KEAP1'e bağlanır.

5. Sonuç

NRF2'nin kanserdeki rolü çelişkilidir, iki yönlü rol oynamakta ve kansere karşı koruma aktivitesi tümör başlangıcı sırasında olmaktadır. Başlangıçta kanserde NRF2'nin aktivasyonu terapötik olarak görülmüştür fakat son yapılan çalışmalar, NRF2 aktivasyonunun duruma göre pro-onkogenik olabileceğini ortaya koymuştur. Normal koşullarda NRF2 aktivitesinin artması kanser oluşumuna karşı hücrel savunmanın gelişmesine yol açar. Bunun aksine, tümör varlığında kontrolsüz NRF2 aktivasyonu, stresli koşullara karşı koruyucu olabilir ve tedavi direncini destekleyebilir. Bu nedenle, kanserin erken evrelerinde, NRF2 yolağını aktive eden ve antioksidan savunma ile ilişkili genleri indükleyebilen bileşiklerin kullanımı kanserin önlenmesinde ve tedavisinde olası bir strateji olarak görülmektedir. İleri evrelerde ise NRF2 aktivitesinin baskılanması için inhibitörlerin kullanımı daha ümit verici görünmektedir. Bu nedenle, NRF2 aktivatörlerinin ve inhibitörlerinin yer aldığı hücrel olayların ve sinyal kaskatlarının daha iyi anlaşılması, kanserin önlenmesi ve tedavisi için doğru bir terapötik rejimin bulunmasını sağlayacaktır.

Referanslar

- [1.] De la Vega Rojo, M., Chapman, E., Zhang, D.D., NRF2 and the hallmarks of cancer, *Cancer Cell*, 34, (2018), 21–43.
- [2.] Vomund, S., Schäfer, A., Parnham, M.J., Brüne, B., von Knethen, A., Nrf2, the master regulator of anti-oxidative responses, *Int J Mol Sci*, 18, (2017), 2772.
- [3.] Panieri, E., Buha, A., Telkoparan-akillilar, P., Cevik, D., Kouretas, D., et al., Potential applications of NRF2 modulators in cancer therapy, *Antioxidants*, 9(3), (2020), 1–48.
- [4.] Dodson, M., Rojo de la Vega, M., Cholanians, A.B., Schmidlin, C.J., Chapman, E., et al., Modulating NRF2 in Disease: Timing Is Everything, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 59, (2019), 555–75.
- [5.] Panieri, E., Saso, L., Potential applications of NRF2 inhibitors in cancer therapy, *Oxid Med Cell Longev*, 2019, (2019).

- [6.] Itoh, K., Chiba, T., Takahashi, S., Ishii, T., Igarashi, K., et al., An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements, *Biochem Biophys Res Commun*, 236(2), (1997), 313–22.
- [7.] Tong, K.I., Katoh, Y., Kusunoki, H., Itoh, K., Tanaka, T., et al., Keap1 Recruits Neh2 through Binding to ETGE and DLG Motifs: Characterization of the Two-Site Molecular Recognition Model, *Mol Cell Biol*, 26(8), (2006), 2887–900.
- [8.] Bono, S., Feligioni, M., Corbo, M., Impaired antioxidant KEAP1-NRF2 system in amyotrophic lateral sclerosis : NRF2 activation as a potential therapeutic strategy, *Mol Neurodegener*, 16(1), (2021), 71.
- [9.] Bellezza, I., Giambanco, I., Minelli, A., Donato, R., Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress, *BBA - Mol Cell Res*, 1865(5), (2018), 721–33.
- [10.] Panieri, E., Buha, A., Telkoparan-akillilar, P., Cevik, D., Kouretas, D., et al., Potential applications of NRF2 modulators in cancer therapy, *Antioxidants*, 9(3), (2020), 1–48.
- [11.] Telkoparan-Akillilar, P., Suzen, S., Saso, L., Pharmacological applications of Nrf2 inhibitors as potential antineoplastic drugs, *Int J Mol Sci*, 20(8), (2019).
- [12.] Rojo de la Vega, M., Chapman, E., Zhang, D.D., NRF2 and the Hallmarks of Cancer, *Cancer Cell*, 34(1), (2018), 21–43.
- [13.] Telkoparan-akillilar, P., Panieri, E., Cevik, D., Suzen, S., Saso, L., Therapeutic Targeting of the NRF2 Signaling Pathway in Cancer, *Molecules*, 26(5), (2021), 1–17.
- [14.] Suzuki, T., Yamamoto, M., Molecular basis of the Keap1–Nrf2 system, *Free Radic Biol Med*, 88(Pt B), (2015), 93–100.
- [15.] Rankin, E.B., Giaccia, A.J., Hypoxic control of metastasis, *Science* (80-), 352(6282), (2016), 175–80.
- [16.] Ji, X., Wang, H., Zhu, J., Zhu, L., Pan, H., Li, W., et al., Knockdown of Nrf2 suppresses glioblastoma angiogenesis by inhibiting hypoxia-induced activation of HIF-1 α , *Int J Cancer*, 135(3), (2014), 574–84.
- [17.] Oh, E., Kim, J., Kim, J.M., Kim, S.J., Lee, J., Hong, S., et al., NQO1 inhibits proteasome-mediated degradation of HIF-1 α , *Nat Commun*, 7, (2016), 13593.
- [18.] Toth, R.K., Warfel, N.A., Strange Bedfellows: Nuclear Factor, Erythroid 2-Like 2 (Nrf2) and Hypoxia-Inducible Factor 1 (HIF-1) in Tumor Hypoxia, *Antioxidants*, 6(2), (2017), 27.
- [19.] Fu, J., Xiong, Z., Huang, C., Li, J., Yang, W., et al., Hyperactivity of the transcription factor Nrf2 causes metabolic reprogramming in mouse esophagus, *J Biol Chem*, 294(1), (2019), 327–40.
- [20.] He, F., Antonucci, L., Karin, M., NRF2 as a regulator of cell metabolism and inflammation in cancer, *Carcinogenesis*, 41(4), (2020), 405–16.

- [21.]Ludtmann, M.H.R., Angelova, P.R., Zhang, Y., Abramov AY.] Nrf2 affects the efficiency of mitochondrial fatty acid oxidation, *Biochem J*, 457(3), (2014), 415–24.
- [22.]Denicola, G.M., Chen, P., Mullarky, E., Sudderth, J.A., Wu, D., et al., NRF2 regulates serine biosynthesis in non-small cell lung cancer, *Nat Genet*, 47(12), (2015), 1475–81.
- [23.]Sayin, V.I., Leboeuf, S.E., Singh, S.X., Davidson, S.M., Biancur, D., et al., Activation of the NRF2 antioxidant program generates an imbalance in central carbon metabolism in cancer, *Elife*, 6, (2017), e28083.
- [24.]Lau, A., Villeneuve, N.F., Sun, Z., Wong, P.K., Zhang, D.D., Dual Roles of Nrf2 in Cancer, *Pharmacol Res*, 58 (5–6), (2008), 262–70.
- [25.]Frohlich, D.A., McCabe, M.T., Arnold, R.S., Day, M.L., The role of Nrf2 in increased reactive oxygen species and DNA damage in prostate tumorigenesis, *Oncogene*, 27(31), (2008), 4353–62.
- [26.]Cort, A., Ozben, T., Saso, L., Luca, C.De., Korkina, L., Redox Control of Multidrug Resistance and Its Possible Modulation by Antioxidants, *Oxid Med Cell Longev*, 2016, (2016), 4251912.
- [27.]Shibata, T., Saito, S., Kokubu, A., Suzuki, T., Global Downstream Pathway Analysis Reveals a Dependence of Oncogenic NF-E2 – Related Factor 2 Mutation on the mTOR Growth Signaling Pathway, *Cancer Res*, 70(22), (2010), 9095–105.
- [28.]Zhang, H.S., Zhang, Z.-G., Du, G.-Y., Sun, H.-L., Liu, H.-Y., et al., Nrf2 promotes breast cancer cell migration via up - regulation of G6PD/HIF-1 α /Notch1 axis, *J Cell Mol Med*, 23(5), (2019), 3451–63.
- [29.]Rachakonda, G., Sekhar, K.R., Jowhar, D., Samson, P.C., Wiksw, J.P., et al., Increased cell migration and plasticity in Nrf2-deficient cancer cell lines, *Oncogene*, 29(25), (2010), 3703–14.
- [30.]Sporn, M.B., Liby, K.T., NRF2 and cancer: the good, the bad and the importance of context, *Nat Rev cancer*, 12(8), (2012), 564–71.
- [31.]Enomoto, A., Itoh, K., Nagayoshi, E., Haruta, J., Kimura, T., et al., High sensitivity of Nrf2 knockout mice to acetaminophen hepatotoxicity associated with decreased expression of ARE-regulated drug metabolizing enzymes and antioxidant genes, *Toxicol Sci*, 59(1), (2001), 169–77.
- [32.]Shelton, P., Jaiswal, A.K., The transcription factor NF-E2-related Factor 2 (Nrf2): a protooncogene?, *FASEB J*, 27(2), (2013), 414–23.
- [33.]Sajadimajd, S., Khazaei, M., Oxidative Stress and Cancer: The Role of Nrf2, *Curr Cancer Drug Targets*, 18(6), (2018), 538–57.
- [34.]Milkovic, L., Zarkovic, N., Saso, L., Controversy about pharmacological modulation of Nrf2 for cancer therapy, *Redox Biol*, 12, (2017), 727–32.

- [35.]Sova, M., Saso, L., Design and development of Nrf2 modulators for cancer chemoprevention and therapy: A review, *Drug Des Devel Ther*, 12, (2018), 3181–97.
- [36.]Taguchi, K., Motohashi, H., Yamamoto, M., Molecular mechanisms of the Keap1–Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution, *Genes to Cells*, 16(2), (2011), 123–40.
- [37.]Liu, P., Tian, W., Tao, S., Tillotson, J., Wijeratne, E.M.K., et al., Non-covalent NRF2 Activation Confers Greater Cellular Protection than Covalent Activation, *Cell Chem Biol*, 26(10), (2019), 1427–35.
- [38.]Samudio, I., Konopleva, M., Jr, N.H., Shi, Y.-X., McQueen, T., et al., 2-Cyano-3,12-dioxoleana-1,9-dien-28-imidazolide (CDDO-Im) directly targets mitochondrial glutathione to induce apoptosis in pancreatic cancer, *J Biol Chem*, 280(43), (2005), 36273–82.
- [39.]Robledinos-Antón, N., Fernández-Ginés, R., Manda, G., Cuadrado, A., Activators and Inhibitors of NRF2: A Review of Their Potential for Clinical Development, *Oxid Med Cell Longev*, 2019, (2019), 9372182.
- [40.]Jain, A.D., Potteti, H., Richardson, B.G., Kingsley, L., Luciano, J.P., et al., Probing the structural requirements of non-electrophilic naphthalene-based Nrf2 activators, *Eur J Med Chem*, 103, (2015), 252–68.
- [41.]Kang, E.S., Woo, I.S., Kim, H.J., Eun, S.Y., Paek, K.S., et al., Up-regulation of aldose reductase expression mediated by phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and Nrf2 is involved in the protective effect of curcumin against oxidative damage, *Free Radic Biol Med*, 43(4), (2007), 535–45.
- [42.]Talebi, M., Talebi, M., Farkhondeh, T., New insights into the role of the Nrf2 signaling pathway in green tea catechin applications, *Phyther Res*, 35(6), (2021), 3078–112.
- [43.]Houghton, C.A., Fassett, R.G., Coombes, J.S., Sulforaphane and Other Nutri-genomic Nrf2 Activators : Can the Clinician’s Expectation Be Matched by the Reality?, *Oxid Med Cell Longev*, 2016, (2016), 7857186.
- [44.]Zhang, J., Xu, H.-X., Zhu, J.-Q., Dou, Y.-X., Xian, Y.-F., et al., Natural Nrf2 Inhibitors: A Review of Their Potential for Cancer Treatment, *Int J Biol Sci*, 19(10), (2023), 3029–41.
- [45.]Ren, D., Villeneuve, N.F., Jiang, T., Wu, T., Lau, A., et al., Brusatol enhances the efficacy of chemotherapy by inhibiting the Nrf2-mediated defense mechanism, *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(4), (2011), 1433–8.
- [46.]Tsuchida, K., Tsujita, T., Ojima, A., Keleku-lukwete, N., Katsuoka, F., et al., Halofuginone enhances the chemo-sensitivity of cancer cells by suppressing NRF2 accumulation, *Free Radic Biol Med*, 103, (2017), 236–47.

- [47.]Lu, Y., Sun, Y., Zhu, J., Yu, L., Jiang, X., et al., Oridonin exerts anticancer effect on osteosarcoma by activating PPAR- γ and inhibiting Nrf2 pathway, *Cell Death Dis*, 9(1), (2018), 1–16.
- [48.]Pan, S.T., Qin, Y., Zhou, Z.W., He, Z.X., Zhang, X., et al., Plumbagin suppresses epithelial to mesenchymal transition and stemness via inhibiting Nrf2-mediated signaling pathway in human tongue squamous cell carcinoma cells, *Drug Des Devel Ther*, 9, (2015), 5511–51.
- [49.]Arlt, A., Sebens, S., Krebs, S., Geismann, C., Grossmann, M., et al., Inhibition of the Nrf2 transcription factor by the alkaloid trigonelline renders pancreatic cancer cells more susceptible to apoptosis through decreased proteasomal gene expression and proteasome activity, *Oncogene*, 32, (2013), 4825–4835.
- [50.]Wang, X.J., Hayes, J.D., Henderson, C.J., Wolf, C.R., Identification of retinoic acid as an inhibitor of transcription factor Nrf2 through activation of retinoic acid receptor alpha, *Proc Natl Acad Sci*, 104, (2007), 19589–19594.