

## ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ NRF2 КАК НОВАЯ МИШЕНЬ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Мартинюк И.В., Войнаровский В.В., Мартинюк Г.Г.

*Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь*

Формирование лекарственной устойчивости опухолевых клеток является одной из причин недостаточной эффективности современной противоопухолевой терапии. Повышение резистентности клеток к ионизирующей радиации и к действию ряда лекарственных соединений наблюдается при увеличении уровня антиоксидантов в результате редокс-адаптации клеток [1]. В последние годы выяснено, что регуляция экспрессии генов белков антиоксидантной системы клеток млекопитающих осуществляется фактором транскрипции Nrf2 (nuclear E2-related factor 2), активность которого контролируется с участием редокс-зависимого белка Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) [2].

В нормальных условиях Keap1 нековалентно связывает Nrf2, что обуславливает направленный транспорт и деградацию белка в протеасоме 26S. Умеренный окислительный стресс и электрофильные агенты нарушают взаимодействие Nrf2-Keap1, в результате Nrf2 активирует транскрипцию сотен генов, участвующих в защите клеток и адаптации к окислительному стрессу. Ключевая роль системы Keap1-Nrf2 в адаптации клеток при стрессовых воздействиях позволяет рассматривать ее в качестве потенциальной мишени для терапии широкого спектра заболеваний [3, 4].

Во многих опухолевых тканях и клеточных линиях опухолей наблюдается конститутивная активация Nrf2, что во многом обуславливает их повышенную резистентность к лучевой и химиотерапии [5]. В настоящее время ингибирование Nrf2 рассматривается как перспективная стратегия лечения рака. Однако ингибиторы Nrf2 неселективны и снижают активность Nrf2 и в нормальных клетках, что приводит к нежелательным эффектам химиотерапии. С другой стороны, при превышении определенного порога активации Nrf2 запускается экспрессия генов, продукты которых способствуют развитию окислительного стресса и последующей гибели клеток [6]. Из-за различий в транскрипционной активности Nrf2 между нормальными и опухолевыми клетками активаторы Nrf2 в определенных концентрациях могут усиливать окислительный стресс и действие противоопухолевых препаратов в опухолевых клетках и проявлять защитные свойства в нормальных клетках [4]. Разработка фармакологических подходов к гиперактивации системы Keap1-Nrf2 в опухолевых клетках является новой стратегией в противоопухолевой терапии.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ, договор Б22-045.

### Библиографические ссылки

1. Мартинюк Г.Г., Мартинюк И.В., Черенкевич С.Н. и др. Редокс-биотехнологии как основа для новой стратегии в противоопухолевой терапии // Известия НАН Беларуси. Сер. мед. наук. 2012. №2. С. 85–104.
2. Zenkov N.K., Chechushkov A.V., Kozhin P.M. et al. Mazers of Nrf2 Regulation // Biochemistry (Moscow). 2017. Vol. 82. P. 556–564.
3. Зенков Н.К., Кожин П.М., Чечушков А.В. и др. Окислительный стресс при старении // Успехи геронтологии. 2020. Т. 33, № 1. С. 10–22.
4. Martinovich G.G., Martinovich I.V., Vcherashniaya A.V. et al. Chemosensitization of Tumor Cells by Phenolic Antioxidants: The Role of the Nrf2 Transcription Factor // Biophysics. 2020. Vol. 65. P. 920–930.
5. Taguchi K., Yamamoto M. The Keap1–Nrf2 system in cancer // Front. Oncol. 2017. V.7. P.85.
6. Zucker S.N., Fink E.E., Bagati A. et al. Nrf2 amplifies oxidative stress via induction of Klf9 // Mol. Cell. 2014. Vol. 53. P. 916–928.