

Nrf2-ARE 信号通路与肿瘤发生及耐药性的关系

辛 爱 唐修文*

(浙江大学医学院生物化学与遗传学系, 杭州 310058)

摘要 Nrf2-ARE 信号转导通路是当前研究的热点, 其核心分子包括核转录因子红细胞系-2p45(NF-E2)相关因子-2 (nuclear factor erythroid-2p45-related factor 2, Nrf2)、抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE)和 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)。Nrf2 通过与 ARE 相互作用, 诱导 II 相解毒酶、抗氧化酶及药物流出泵的表达, 在癌症的化学预防中起重要作用。最新研究表明, Keap1 和 Nrf2 的突变与肿瘤发生有关, 也会导致肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性。本文综述了有关 Nrf2-ARE 信号转导通路与肿瘤发生及耐药性的关系。

关键词 Nrf2; 抗氧化反应元件; 多药耐药性

癌变, 是一个涉及到分子和细胞改建的多步骤过程, 主要包括三个独立但紧密相关的阶段: 肿瘤激发、启动和发展^[1]。在肿瘤预防过程中, 阻碍、延迟或逆转导致细胞恶性转化的遗传及外发事件是一项合理而有效的措施。而在肿瘤治疗中, 肿瘤细胞对化疗药物的耐药性是肿瘤化学治疗的主要障碍。耐药性又称抗药性, 一般是指病原体与药物多次接触后, 对药物的敏感性下降甚至消失, 致使药物对该病原体的疗效降低或无效。肿瘤细胞耐药性按耐药表型(即对一种或同时对多种结构和作用机制不同的药物发生耐药)分为原药耐药性(primary drug resistance, PDR)和多药耐药性(multiple drug resistance, MDR)两大类。原药耐药性是指癌细胞对一种抗肿瘤药物产生抗药性后, 对非同类型药物仍敏感; 多药耐药性是指一些癌细胞对一种抗肿瘤药物产生耐药性, 同时对其他非同类药物也产生抗药性^[2]。多药耐药性可进一步分为内在性多药耐药(intrinsic MDR, 也有译成天然性多药耐药)和获得性多药耐药(acquired MDR)。内在性多药耐药是指一开始就对抗肿瘤药物具有耐药性; 获得性多药耐药是指随着化疗次数的增加而逐渐产生耐药性。逆转肿瘤细胞的耐药性, 是提高肿瘤化疗效果的关键。为此, 探索耐药性的产生机制, 尤其是多药耐药性问题已是目前肿瘤研究领域的一大热点。Nrf2-ARE 信号转导通路在癌症的化学预防中起重要作用, 但也与肿瘤发生有关, 并且此通路在肿瘤耐药性方面也已成为一个研究热点。本综述着重介绍 Nrf2-ARE 信号转导通路与肿瘤发生及耐药性的关系。

1 Nrf2-ARE 信号转导通路的调控机制及功能

Nrf2-ARE 信号转导通路的核心分子包括核转录因子红细胞系-2p45(NF-E2)相关因子-2 (nuclear factor erythroid-2p45-related factor 2, Nrf2)、抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)和 Kelch 样环氧氯丙烷相关蛋白-1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)。Nrf2 分子量为 66 kDa, 属于转录因子 CNC (cap-'n'-collar) 家族成员, 含有一高度保守的碱性亮氨酸拉链(basic region-leucine zipper, bZIP) 结构, 如图 1^[3]所示 Nrf2 的结构模型。

Keap1 是分子量为 69 kDa 的细胞质蛋白伴侣分子, 位于 19p13.2 位点, 有 5 个主要结构域: (1) N 末端序列(the N-terminal region, NTR), 氨基酸 1~60; (2) 大复合体形成序列(broad complex, tramtrack, and bric-a-brac, BTB region), 氨基酸 61~179, 是一种进化中保守的蛋白质与蛋白质相互作用的功能域, 存在于肌动蛋白结合蛋白及锌指转录因子中, 经常与其他 BTB 功能域形成复合体; (3) 富含半胱氨酸插入端序列(intervening region, IVR), 氨基酸 180~314; (4) 富含双甘氨酸端序列(double-glycine-riched region, DGR), 氨基酸 315~359、361~410、412~457、459~504、506~551

收稿日期: 2008-10-21 接受日期: 2009-03-13

卫生部部共建项目(No.419100-W10754)、浙江省科技厅项目(No.519000-J30840)和浙江大学交叉预研项目(No.419000-812653)资助

* 通讯作者: Tel: 0571-88208266, Fax: 0571-88208266, E-mail: xiuwentang@zju.edu.cn

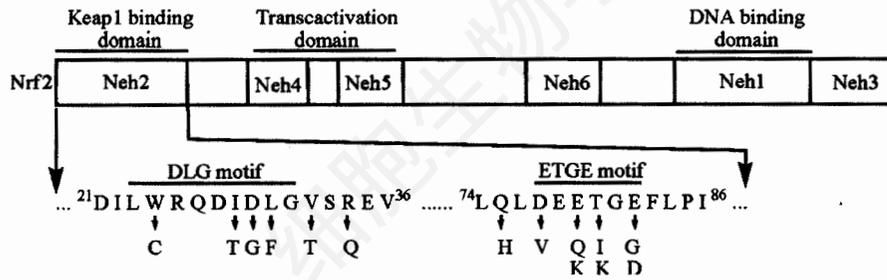


Fig.1 Functional domains of Nrf2 protein showing distribution and types of *nrf2* mutations^[3]

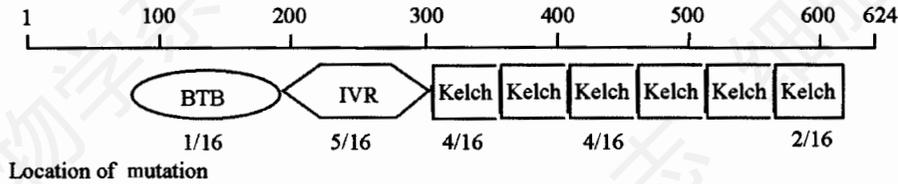


Fig.2 Schematic of the conserved domain structure of human Keap1 protein^[5]

和 553~598, 包含 6 个 Kelch 功能域; (5) C 末端序列 (the C-terminal region, CTR), 氨基酸 599~624^[4]。其结构如图 2 所示^[5]。IVR 和 BTB 富含半胱氨酸, 故很容易进行氧化还原反应, 是调控 Nrf2 所必需的结构域。DGR 的 6 个 Kelch 功能域形成 β 折叠结构, 与 Nrf2 的 Neh2 端序列结合。

ARE ([5'-(G/A)TGA(G/C)nnnGC(G/A)-3'], n 代表任何种类核苷酸) 是一个特异的 DNA- 启动子结合序列, 位于谷胱甘肽 S- 转移酶 (glutathione S-transferase, GST)、NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1 (quinone oxidoreductase, NQO1)、UDP- 葡萄糖醛酸转移酶 (UDP-glucuronosyl-transferase, UGT)、微粒体环氧化物水解酶 (microsomal epoxide hydrolase, mEH)、谷氨酰半胱氨酸连接酶 (glutamate-cysteine ligase, GCL)、谷胱甘肽合成酶 (glutathione synthase, GCS)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、血红素氧化酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)、醛脱氢酶 (aldehyde dehydrogenase, ALDH)、醛酮还原酶 (aldo-keto reductase, AKR)、醇醛酮还原酶家族 1 成员 C1 (aldo-keto reductase family 1, member C1, AKR1C1) 等 II 相解毒酶和抗氧化酶基因的 5' 端启动序列^[6-9], 能被多种氧化性和亲电性化合物激活, 从而启动 II 相解毒酶和抗氧化酶基因的表达, 预防细胞发生癌变。

在正常生理状态下, 细胞质中的 Nrf2 与 Keap1 的 DGR 结合而处于抑制状态, Keap1 还可促进 Nrf2 被泛

素蛋白酶体降解, 因此 Nrf2 的表达量维持在较低水平。在活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 或亲电性化合物等氧化应激源的作用下, Nrf2 与 Keap1 解偶联, 转移入核, 通过 bZIP 与小分子肌腱纤维瘤蛋白 (muscle aponeurotic fibrosarcoma protein, Maf) 异二聚体化并与 ARE 上 GCTGAGTCA 序列结合, 从而启动受 ARE 调控的基因的转录, 详细过程参见图 3^[10]。Nrf2 的转录活性主要受 Keap1 的调控。Nrf2 与 Keap1 解偶联是 Nrf2 激活的重要环节, 主要通过两种途径: 其一是活性氧或亲电性化合物的直接作用; 其二是磷酸化的间接作用。目前认为促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPKs)、蛋白激酶 C (protein kinase, PKC) 和磷脂酰肌醇-3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) 等也参与调控 Nrf2-ARE 信号转导通路的激活及其相关基因的表达^[11]。

2 Nrf2-ARE 信号转导通路与肿瘤发生的关系

正常状态下, 细胞质中的 Nrf2 与 Keap1 结合并处于活性相对抑制状态。当用一些致癌物处理细胞时, 引起 Nrf2 与 Keap1 解偶联, 激活此信号转导通路并启动靶基因的转录及表达, 如 NQO1、多种 GST 同工酶、HO-1 等, 提高了细胞的氧化应激及修复功能, 避免了肿瘤的发生。现已证明, Keap1 的两个半胱氨酸 (C273 和 C288) 残基对 Nrf2-Keap1 复合物的稳定起关键作用^[12]。ARE 调控基因的诱导剂能共价修饰

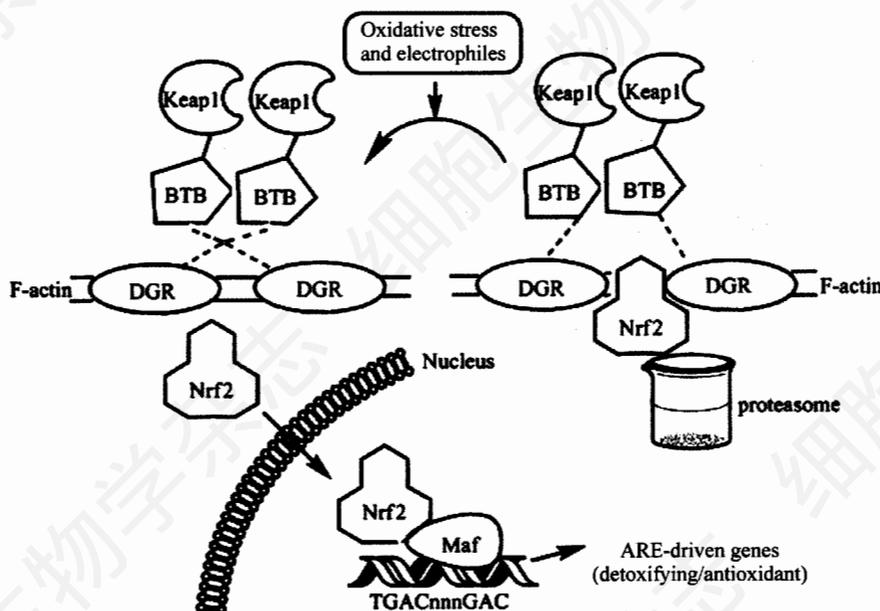


Fig.3 Mechanism of Nrf2-ARE signal pathway [10]

或氧化 Keap1 IVR 中的半胱氨酸硫醇, 导致 Keap1 构象改变, 使其不能与 Nrf2 结合, 为 Nrf2 转移入核提供了条件^[12]。Keap1 BTB 的保守丝氨酸突变为丙氨酸 (S104A) 的点突变显示, 此突变导致 Nrf2 不再与 Keap1 结合, 并转移到细胞核中^[13]。Singh 等^[5]研究明确了 Keap1 的突变定位(图 2), 并发现在许多肿瘤和一些肺癌细胞系中 Nrf2-Keap1 信号转导通路已经被损坏^[5,14]。也有研究表明, 当活性氧增加时, Nrf2-ARE 信号转导通路可调节许多解毒酶的表达, 如果这一保护机制被破坏, 将会增加 DNA 损伤, 这可能是前列腺癌发生的原因之一^[15]。由此可见, Keap1 可能是一个新的抑癌基因, 其突变可导致肿瘤发生。

肿瘤发生不仅与 Keap1 突变有关, 而且与 Nrf2 突变也有密切关系。Shibata 等^[3]研究发现: 在人类癌细胞中编码 Nrf2 的局部序列发生体细胞突变, 尤其是有吸烟史或患鳞状上皮细胞癌的病人, 这些氨基酸序列的突变导致 Nrf2 在核内累积并促进了 Nrf2-ARE 调控基因的转录。Nrf2 的突变干扰了正常 Nrf2-Keap1 的相互作用及由 Keap1 介导的体内 Nrf2 的降解。Nrf2 的活性已被定位于两个氨基端序列 DLG (²LxxQDxDLG³¹)和 ETGE (⁷⁷DxETGE⁸²)^[16], 这两序列存在多个突变位点(图 1)^[3]。在原发性肿瘤中, 12.2% 的突变为氨基酸错义突变, 并由此决定了体细胞的起源, 但并未检测到同义突变, 在大约 11% 的肺癌中发现了 Nrf2 的获得性功能突变, Nrf2 的突变也导致了 Keap1-Cul3 E3 连接酶对 Nrf2 的识别降低, 导致正常

的 Nrf2-ARE 信号转导通路受损, 促进癌变的发生^[3]。

3 Nrf2-ARE 信号转导通路及肿瘤耐药性的关系

现有研究结果表明, Nrf2-ARE 信号转导通路调控的编码 II 相解毒酶、抗氧化酶及药物流出泵的基因表达水平与肿瘤耐药性有很大的关系。在人类癌细胞中 Nrf2 表达量显著增加, 91.5% 的头部肿瘤及颈部鳞状上皮细胞癌中 Nrf2 的表达是增加的^[17]; 在肺癌中, 61.8% 的肿瘤样品细胞核内 Nrf2 累积^[18]。与转染非相关小干扰 RNA (scrambled siRNA) 的细胞对照, 转染 Nrf2 小干扰 RNA 的 SK-OV 细胞对抗肿瘤药物更有效, Nrf2 基因缺失的细胞对抗肿瘤药物的作用也更敏感^[19]。人类慢性粒细胞白血病细胞 KCL22 对格列卫的耐药性与细胞中谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 含量的增加及 Nrf2 的激活有关, 当用维生素 C 处理细胞后, 细胞核内 Nrf2 减少, 但细胞对格列卫的敏感性反而增加^[20]。这些实验结果表明, Nrf2-ARE 信号转导通路及肿瘤耐药性密切相关。

癌细胞核内 Nrf2 累积是其获得耐药性的重要原因之一。目前研究已证实, 在肺癌、乳腺癌、前列腺癌、口腔癌及膀胱癌中, 杂合子缺失 (loss of heterozygosity, LOH) 定位于 19 号染色体的短臂, 即 *keap1* 所在位点, 19 号染色体是潜在的肿瘤抑制区域, 拥有的 LOH 超过 60%^[21]。肺癌细胞株 19p13.2 处 LOH 鉴定结果显

示: 61% 的非小细胞型肺癌(non-small cell lung carcinoma, NSCLC)存在等位基因缺失, 50% 的细胞株具有点突变, 这些突变很可能导致 Keap1 的抑制作用丧失, 细胞核内 Nrf2 累积, 细胞中总 Nrf2 的表达量增加, 并且 Nrf2 调控的 II 相解毒酶基因、抗氧化酶和药物流出泵基因的表达均增加^[5]。GSH 和相关解毒酶参与抗癌药物及氧化应激副产物的解毒作用, 肿瘤组织中 GSH 和相关解毒酶的正调节很可能引起了癌细胞对细胞毒类药物的解毒作用, 致使癌细胞产生耐药性^[22]。Singh 等^[5]研究已证实了 Keap1 在遗传学上的异常(图 2), 在肺癌细胞系中 Kelch 或 Keap1 IVR 的多重体细胞突变与 Nrf2 的激活及 NQO1、GSH 等蛋白质水平增高有关; 由 Keap1 调控的 Nrf2 的不同活性可能与癌细胞对抗癌药物的不同敏感性有关。Padmanabhan 等^[14]研究已发现, 在肺癌细胞中, DGR 发生了由半胱氨酸(Cys)转变为甘氨酸(Gly)的体细胞突变, 这使 Keap1 失去了与 Nrf2 的结合力, 导致细胞核内 Nrf2 累积。为了进一步阐明 Nrf2 在肿瘤耐药性方面的作用, Singh 等^[5]将细胞经抗肿瘤药物处理 72 h 后, 野生型 *keap1* 的细胞比肺癌细胞对药物更敏感, 这表明肺癌细胞中 *keap1* 存在潜在的突变。Shibata 等^[3]指出, 过氧化物处理 Nrf2 突变的癌细胞 EBC-1 或 Keap1 突变的癌细胞 A549 发现, 过氧化物对这两种细胞的毒性都不明显; 与对照组细胞比较, 顺铂对转染了 Nrf2 小干扰 RNA 的 EBC-1 和 A549 细胞的毒性更大, 作用更明显。

Nrf2-ARE 信号转导通路调控的酶与肿瘤耐药性有关。在各种肿瘤细胞中(包括肾癌、前列腺癌、肝癌和淋巴瘤)HO-1 的表达及其酶活性均增加; HO-1 的过度表达可促使肿瘤细胞增殖、抵抗氧化应激、血管生成及病灶转移; HO-1 特异性抑制剂如锌原卟啉(ZnPPiX)可导致细胞凋亡增加, 起到抗肿瘤作用^[23]。

在快速增长的肿瘤细胞中, HO-1 具有抗氧化及抗凋亡效应^[24], Fang 等^[25]证明: 转染 HO-1 小干扰 RNA 可诱导 SW480 细胞凋亡。Kim 等^[26]指出: 在肺癌细胞中, Nrf2-HO-1 信号转导通路与癌细胞对顺铂产生耐药性密切相关, 利用 HO-1 小干扰 RNA 或 ZnPPiX 抑制 HO-1 的表达或活性, 可增强 A549 细胞对顺铂的敏感性。Loboda 等^[27]对 Nrf2-HO-1 信号转导通路在化学预防和肿瘤耐药性中的作用进行了详细描述(图 4)。

NQO1 在癌症的化学预防中起重要作用, 然而, Logsdon 等^[28]最近的研究发现, NQO1 在人胰腺癌细胞中的表达是正常组织的 12 倍。已有研究表明, 肝癌、非小细胞型肺癌、结肠癌及乳房癌等肿瘤细胞中 NQO1 的表达增加, NAD⁺ 再生和细胞代谢加快^[29]。这些研究表明, NQO1 可能是治疗胰腺癌的药物靶点。NQO1 既属于第 I 相酶, 也属于第 II 相酶, 癌细胞中 NQO1 显著增加, 当平衡失调时, 解毒作用将占据优势, 会降低化疗药物的细胞毒性, 这是癌细胞获得耐药性的原因之一。

在某些肿瘤细胞中, 药物代谢酶过量表达主要受 Nrf2-ARE 信号转导通路的调控。最近对 AKRs 的研究结果表明, AKRs 在癌症耐药性方面具有一定的功能^[30]。一些抗癌药如多柔比星可被 AKR1A1 和 AKR1C2 有效的降解^[31]。已具有耐药性的人胃癌细胞中, AKR1B1 和 AKR1C2 的 mRNA 水平明显增加^[32]。也有研究显示, 人类 AKR1C 的不同亚型在非小细胞型肺癌中过量表达, 分析 384 例病人后发现, AKR1C 高度表达的病人化疗效果反而较差^[33]。在对依他尼酸耐药的癌症病人的克隆细胞中发现, AKR1C1 可被高度诱导^[34], 这也表明 AKR1C 的过度表达可能导致一些癌症病人对化疗药物产生耐药性。Palackal 等^[35]通过比较人肝癌细胞株 HepG2、人肺腺癌细胞系 A549、转化肺癌细胞株 H441、人肺癌细胞 H358 发现, A549 细

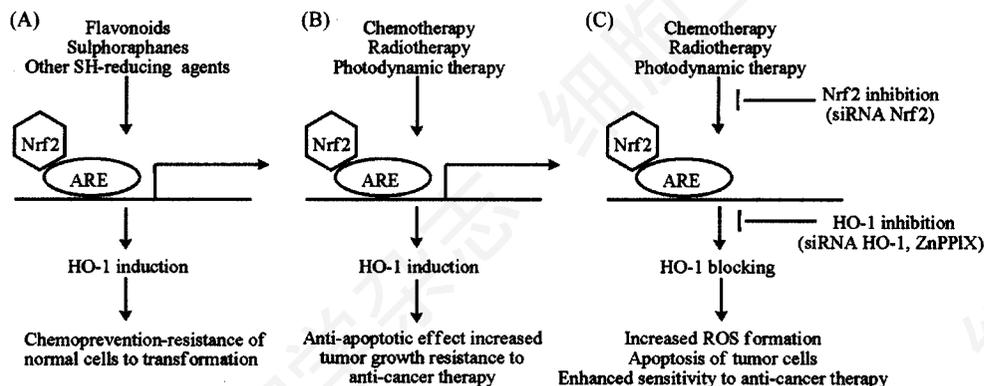


Fig. 4 The role of Nrf2 and HO-1 in chemoprevention and tumor resistance to therapy^[27]

胞中 AKR1C 的转录水平最高, HepG2 与 A549 均含过量表达的 AKR1C, 这可能是癌症病人化疗效果不良的标志物。目前 AKR1C 对化疗药物的解毒作用仍是研究的一个热点。

4 逆转肿瘤耐药性的策略

克服多药耐药性是肿瘤化疗领域急需解决的难题, 也是提高肿瘤化疗效果的关键。针对 Nrf2-ARE 信号转导通路与耐药产生机制的关系, 我们可采取以下策略: 一方面, 利用生物技术来逆转耐药, 从基因水平对 Nrf2-ARE 信号转导通路加以干扰或抑制, 可能增敏癌细胞; 另一方面, 开发新一代的抗癌药物, 或以 Nrf2-ARE 信号转导通路的抑制剂作为增敏剂与抗癌药物联合使用, 恢复 MDR 细胞对抗癌药物的敏感性。为了发现或合成 Nrf2-ARE 信号转导通路的抑制剂, 可以通过构建稳定表达 ARE 荧光素酶报告蛋白 (ARE-luciferase reporter) 的细胞株来筛选抑制剂; 由于 A549 细胞中 Keap1 的突变使 Nrf2 在核内大量累积, 利用这一特性我们可通过 A549 细胞系建立 ARE-luciferase 稳定表达的细胞株, 无需经 Nrf2-ARE 通路的诱导剂处理即可直接筛选抑制剂。

5 小结

在肿瘤化疗领域中, 克服多药耐药性的研究一直方兴未艾。Nrf2-ARE 信号转导通路现已成为抗癌化学疗法的新靶点, 利用生物技术干扰或对其抑制剂的研发和使用将有可能改善化疗药物的治疗效果, 为癌症的治疗提供一条新途径。

参考文献(References)

- [1] Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals, *Nat Rev Cancer*, 2003, 3(10): 768-780
- [2] Pastan I, Gottesman M. Multiple-drug resistance in human cancer, *N Engl J Med*, 1987, 316(22): 1388-1393
- [3] Shibata T, Ohta T, Tong KI, et al. Cancer related mutations in NRF2 impair its recognition by Keap1-Cul3 E3 ligase and promote malignancy, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(36): 13568-13573
- [4] Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, Cole RN, et al. Direct evidence that sulfhydryl groups of Keap1 are the sensors regulating induction of phase 2 enzymes that protect against carcinogens and oxidants, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(18): 11908-11913
- [5] Singh A, Misra V, Thimmulappa RK, et al. Dysfunctional KEAP1-NRF2 interaction in non-small-cell lung cancer, *PLoS Med*, 2006, 3(10): e420
- [6] Minerva RG, Kwak MK, Dolan PM, et al. Sensitivity to carcinogenesis is increased and chemoprotective efficacy of enzyme inducers is lost in nrf2 transcription factor-deficient mice, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(6): 3410-3415
- [7] Morimitsu Y, Nakagawa Y, Hayashi K, et al. A sulforaphane analogue that potently activates the Nrf2-dependent detoxification pathway, *J Biol Chem*, 2002, 277(5): 3456-3463
- [8] Lee JM, Calkins MJ, Chan K, et al. Identification of the NF-E2-related factor-2-dependent genes conferring protection against oxidative stress in primary cortical astrocytes using oligonucleotide microarray analysis, *J Biol Chem*, 2003, 278(14): 12029-12038
- [9] Thimmulappa RK, Mai KH, Srisuma S, et al. Identification of Nrf2-regulated genes induced by the chemopreventive agent sulforaphane by oligonucleotide microarray, *Cancer Res*, 2002, 62(18): 5196-5203
- [10] Lee JS, Surh YJ. Nrf2 as a novel molecular target for chemoprevention, *Cancer Lett*, 2005, 224(2): 171-184
- [11] Nguyen T, Sherratt PJ, Pickett CB. Regulatory mechanisms controlling gene expression mediated by the antioxidant response element, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2003, 43: 233-260
- [12] Wakabayashi N, Dinkova-Kostova AT, Holtzclaw WD, et al. Protection against electrophile and oxidant stress by induction of the phase 2 response: fate of cysteines of the Keap1 sensor modified by inducers, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(7): 2040-2045
- [13] Zipper LM, Mulcahy RT. The Keap1 BTB/POZ dimerization function is required to sequester Nrf2 in cytoplasm, *J Biol Chem*, 2002, 277(39): 36544-36552
- [14] Padmanabhan B, Tong KI, Ohta T, et al. Structural basis for defects of Keap1 activity provoked by its point mutations in lung cancer, *Mol Cell*, 2006, 21(5): 689-700
- [15] Frohlich DA, McCabe MT, Arnold RS, et al. The role of Nrf2 in increased reactive oxygen species and DNA damage in prostate tumorigenesis, *Oncogene*, 2008, 27(31): 4353-4362
- [16] Itoh K, Wakabayashi N, Katoh Y, et al. Keap1 represses nuclear activation of antioxidant responsive elements by Nrf2 through binding to the amino-terminal Neh2 domain, *Genes Dev*, 1999, 13(1): 76-86
- [17] Stacy DR, Ely K, Massion PP, et al. Increased expression of nuclear factor E2 p45-related factor 2 (NRF2) in head and neck squamous cell carcinomas, *Head Neck*, 2006, 28(9): 813-818
- [18] Kim JH, Bogner PN, Ramnath N, et al. Elevated peroxiredoxin 1, but not NF-E2-related factor 2, is an independent prognostic factor for disease recurrence and reduced survival in stage I non-small cell lung cancer, *Clin Cancer Res*, 2007, 13(13): 3875-3882
- [19] Cho JM, Manandhar S, Lee HR, et al. Role of the Nrf2-antioxidant system in cytotoxicity mediated by anticancer cisplatin: implication to cancer cell resistance, *Cancer Lett*, 2008, 260(1-2): 96-108
- [20] Tarumoto T, Nagai T, Ohmine K, et al. Ascorbic acid restores sensitivity to imatinib via suppression of Nrf2-dependent gene expression in the imatinib-resistant cell line, *Exp Hematol*, 2004, 32(4): 375-381
- [21] Girard L, Zochbauer-Muller S, Virmani AK, et al. Genome-wide allelotyping of lung cancer identifies new regions of allelic loss,

- differences between small cell lung cancer and non-small cell lung cancer, and loci clustering, *Cancer Res*, 2000, 60(17): 4894-4906
- [22] Soini Y, Napankangas U, Jarvinen K, *et al.* Expression of γ -glutamyl cysteine synthetase in nonsmall cell lung carcinoma, *Cancer*, 2001, 92(11): 2911-2919
- [23] Sahoo SK, Sawa T, Fang J, *et al.* Pegylated zinc protoporphyrin: a water-soluble heme oxygenase inhibitor with tumor-targeting capacity, *Bioconjug Chem*, 2002, 13(5): 1031-1038
- [24] Tanaka S, Akaike T, Fang J, *et al.* Antiapoptotic effect of haem oxygenase-1 induced by nitric oxide in experimental solid tumour, *Br J Cancer*, 2003, 88(6): 902-909
- [25] Fang J, Sawa T, Akaike T, *et al.* *In vivo* antitumor activity of pegylated zinc protoporphyrin: targeted inhibition of heme oxygenase in solid tumor, *Cancer Res*, 2003, 63(13): 3567-3574
- [26] Kim HR, Kim S, Kim EJ, *et al.* Suppression of Nrf2-driven heme oxygenase-1 enhances the chemosensitivity of lung cancer A549 cells toward cisplatin, *Lung Cancer*, 2008, 60(1): 47-56
- [27] Loboda A, Was H, Jozkowicz A, *et al.* Janus face of Nrf2-HO-1 axis in cancer—friend in chemoprevention, foe in anticancer therapy, *Lung Cancer*, 2008, 60(1): 1-3
- [28] Logsdon CD, Simeone DM, Binkley C, *et al.* Molecular profiling of pancreatic adenocarcinoma and chronic pancreatitis identifies multiple genes differentially regulated in pancreatic cancer, *Cancer Res*, 2003, 63(10): 2649-2657
- [29] Brar SS, Kennedy TP, Whorton AR, *et al.* Reactive oxygen species from NAD(P)H:quinone oxidoreductase constitutively activate NF- κ B in malignant melanoma cells, *Am J Physiol Cell Physiol*, 2001, 280(3): C659- C676
- [30] Deng HB, Parekh HK, Chow KC, *et al.* Increased expression of dihydrodiol dehydrogenase induces resistance to cisplatin in human ovarian carcinoma cells, *J Biol Chem*, 2002, 277(17): 15035-15043
- [31] Ohara H, Miyabe Y, Deyashiki Y, *et al.* Reduction of drug ketones by dihydrodiol dehydrogenases, carbonyl reductase and aldehyde reductase of human liver, *Biochem Pharmacol*, 1995, 50(2): 221-227
- [32] Ax W, Soldan M, Koch L, *et al.* Development of daunorubicin resistance in tumour cells by induction of carbonyl reduction, *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(3): 293-300
- [33] Hsu NY, Ho HC, Chow KC, *et al.* Overexpression of dihydrodiol dehydrogenase as a prognostic marker of non-small cell lung cancer, *Cancer Res*, 2001, 61(6): 2727-2731
- [34] Ciaccio PJ, Jaiswal AK, Tew KD. Regulation of human dihydrodiol dehydrogenase by Michael acceptor xenobiotics, *J Biol Chem*, 1994, 269(22): 15558-15562
- [35] Palackal NT, Lee SH, Harvey RG, *et al.* Activation of polycyclic aromatic hydrocarbon *trans*-dihydrodiol proximate carcinogens by human aldo-keto reductase (AKR1C) enzymes and their functional overexpression in human lung carcinoma (A549) cells, *J Biol Chem*, 2002, 277(27): 24799-24808

The Role of Nrf2-ARE Signal Pathway in Tumorigenesis and Drug Resistance

Ai Xin, Xiu-Wen Tang*

(Department of Biochemistry and Genetics, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China)

Abstract The important elements of Nrf2-ARE signal pathway are nuclear factor erythroid-2p45-related factor2 (Nrf2), antioxidant response element (ARE) and Kelch-like ECH-associated protein1 (Keap1). Nrf2 is a redox-sensitive transcription factor that regulates the expression of electrophile and xenobiotic detoxification enzymes and efflux pumps, which confer cytoprotection against oxidative stress and apoptosis in normal cells. However, treatment of cells with anticancer agent induces expression of Nrf2-regulated genes. Genetic alteration of Keap1 and Nrf2 associated with tumorigenesis and confer resistance to chemotherapy. The development of the field regarding the role of Nrf2-ARE signal pathway in tumorigenesis and drug resistance is discussed.

Keywords Nrf2; antioxidant response element; multiple drug resistance

Received: October 21, 2008 Accepted: March 13, 2009

This work was supported by the Joint Fund from the Ministry of Health of China, the Health Bureau of Zhejiang Province (No. 419100-W10754), the Science and Technology Department of Zhejiang Province (No.519000-J30840) and the Interdiscipline Research Found from Zhejiang University (No.419000-812653)

*Corresponding author. Tel: 86-571-88208266, Fax: 86-571-88208266, E-mail: xiuwentang@zju.edu.cn