УДК 575.174.015.3.616-006.04

Марковский А.В.

АМИНОТИОЛЫ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. *Аминотиолы представлены в клетках человека такими соединениями, как гомоцистеин, метионин, глутатион, цистеин. Не так давно стали появляться сведения об участии аминотиолов в патогенезе раковых заболеваний и, в частности, было указано на их роль в возникновении рака молочной железы. Кроме того, аминотиолы играют роль в формировании устойчивости как злокачественных, так и здоровых клеток к проводимой лучевой терапии. Несмотря на то, что механизмы действия аминотиолов до конца не изучены, тем не менее, некоторые аспекты связанного с ними канцерогенеза были освещены в разных литературных источниках. Настоящая статья представляет собой обзор, освещающий участие аминотиолов в различных аспектах канцерогенеза и устойчивости к радиотерапии у пациенток с новообразованиями в молочной железе.*
Ключевые слова: *аминотиолы, гомоцистеин, фолаты, метионин, глутатион*

Markovsky A.V.

AMINOTIOLS AND BREAST CANCER

Chita State Medical Academy, Chita, Russia, 39A Gorky str., 672000

Summary. *Aminothiols are represented in human cells by such compounds as homocysteine, methionine, glutathione, cysteine. Not so long ago, information began to appear on the participation of aminothiols in the pathogenesis of cancer and, in particular, their role in the occurrence of breast cancer was indicated. In addition, aminothiols play a role in the resistance of both malignant and healthy cells to radiation therapy. Despite the fact that the mechanisms of action of aminothiols are not fully understood, nevertheless, some aspects of carcinogenesis associated with them have been highlighted in various literature. This article is a mini-review covering the involvement of aminothiols in various aspects of carcinogenesis and radiation therapy resistance in patients with neoplasms in the mammary gland.*
Key words:*aminothiols, homocysteine, folates, methionine, glutathione*

Ежегодно по всему миру регистрируется 1,2 миллиона новых случаев рака молочной железы. При этом уровень смертности очень высок [1]. Этиология и патогенез рака данной локализации недостаточно изучены. Женщины с отягощенным семейным анамнезом по рассматриваемому заболеванию имеют повышенные шансы заболеть раком груди. Возраст, курение, потребление алкоголя, влияние эстрогена и статус гормональных рецепторов могут вносить вклад в заболеваемость. Низкое содержание фолатов в пище и опосредованное изменение обмена аминотиолов также повышает риск возникновения рака молочной железы.

Другой аспект участия аминотиолов в судьбе пациенток с опухолями молочной железы связан с обеспечением клеток механизмами защиты от облучения, которые включаются при лечении рака. Ежегодно порядка 3 миллионов человек в США и 1,7 пациентов в Европейских странах получают многократные дозы лучевой терапии в связи с онкологическими заболеваниями. Половина пациенток с новообразованиями груди получают радиотерапию. Продолжительность лечения ограничена из-за возможности повреждения нормальных соседних тканей.

Внутриклеточный глутатион повышает активность глутатионпероксидазы 4 (GPX4), которая в свою очередь ингибирует ферроптоз, окислительный механизм апоптоза, связанный с зависимым от железа перекисным окислением липидов. Таким образом, глутатион способен оказывать протективное действие в отношении злокачественных клеток [2]. Изменение работы глутаматного обменника xCT (cystineglutamateexchanger) могло бы сенсибилизировать раковые клетки к радиоизлучению, сделав их более чувствительными к облучению, чем здоровые клетки организма.

Участие гомоцистеина и его производных в канцерогенезе. Решающую роль в метаболизме гомоцистеина, метионина, цистеина играют витамины группы В, в частности фолаты, которые обеспечивают рециклирование гомоцистеина в метионин (метилирование), после чего он может обратно переходить в гомоцистеин (посредством транссульфирования). Таким образом, осуществляется рециклирование и побочным продуктом этого цикла являются цистеин и цистатионин. Мутации в цистатион-бета-синтазе (CBS), ферменте, присутствующем в точке ветвления между путями реметилирования и транссульфирования, являются наиболее частой причиной гомоцистеинемии. В сыворотке крови здорового человека содержание гомоцистеина составляет 5-10 мкМ/л. В тяжелых случаях содержание гомоцистеина может возрастать до 500 мкМ/л. Гомоцистеинемия связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нейродегенерацией, диабетом, мегалобластической анемией и др. В последние годы повышенное содержание гомоцистеина отмечают при различных онкологических заболеваниях, в том числе при раке молочной железы [3].

Гомоцистеин представляет собой серосодержащую аминокислоту, которая образуется в промежуточных реакциях взаимного превращения двух аминокислот: метионина и цистеина. Когда имеется избыток клеточного метионина, доминирует транссульфирование, при котором гомоцистеин под действием цистатион-бета-синтазы и в присутствии кофактора пиридоксаль-5-фосфата превращается в цистатионин. Когда уровень метионина падает, гомоцистеин снова метилируется в метионин в бетаин- или фолат-зависимой реакции. В первом случае источником метильной группы служит бетаин, во втором – метионинсинтаза, требующая витамин B_{12} для выполнения своей функции. В последнем случае реакция включает рециркуляцию тетрагидрофолата, который может использоваться для синтеза нуклеотидов. Поскольку синтез тетрагидрофолата зависит от поступления экзогенного фолата, его недостаток снижает реметилирование, повышая уровень гомоцистеина в плазме крови. Диеты с ограничением витаминов B_6, B_{12} и фолатов, а также прием снижающих фолаты препаратов (противосудорожные и др.) способствуют повышению уровня гомоцистеина [3].

Еще одно дополнительное свойство фолата заключается в том, что при его недостатке нарушается превращение дезоксиуридинмонофосфата (dUMP) в тимидинмонофосфат. При этом происходит накопление dUMP и включение урацила вместо тимина в ДНК. Обычно образовавшийся дефект устраняется ДНК-гликозилазой, которая удаляет урацил из цепи ДНК. Но при снижении уровня фолатов ДНК-гликозилаза не справляется с повышенной нагрузкой, что приводит к хромосомным повреждениям, а в дальнейшем и к злокачественной трансформации клеток. К тому же эксцизионная репарация остатков урацила на расстоянии 12 н. п. приводит к двойным разрывам цепи, увеличивающих нестабильность ДНК из-за ослабления суперскручивания и хромосомного ремоделирования, способствующего злокачественной трансформации. Таким образом, недостаток фолатов, приводящий к повышению уровня гомоцистеина, сам по себе может стать причиной возникновения хромосомных мутаций.

Другой механизм канцерогенного участия фолатов и аминотиолов связан с действием S-аденозилгомоцистеина (SAM). SAM образуется из метионина посредством АТФ-зависимой реакции, катализируемой S-аденозилметилсинтетазой. Предшественник SAM, метионин, синтезируется с участием 5-метилтетрагидрофолата. Поэтому недостаток фолатов, приводит к снижению активности метионинсинтазы, а значит снижению концентраций метионина и SAM, который участвует в метилировании ДНК. Гипометилирование ДНК вызывает деконденсацию перицентромерного гетерохроматина и активацию ретротранспозонов. Региональное гипометилирование ДНК часто наблюдается на ранних стадиях онкогенеза и при гиперплазии. В окрестностях участков гипометилирования часто отмечаются хромосомные перестройки, приводящие к дисбалансам плеч хромосом и дозовым дисбалансам генов, которые могут принимать участие в канцерогенезе [4].

Еще один канцерогенный эффект, связанный с обменом аминотиолов, наблюдается при альтернативной реакции с участием цистатион-бета-синтазы. В уже рассмотренном

ранее варианте действие этого фермента приводит к образованию цистатиона и воды. В альтернативной реакции образуется H_2S посредством бета-элиминации и бета-замены. H_2S способен стимулировать рост опухоли и действовать, как аутокринный стимулятор, хотя точный механизм его действия неизвестен [3].

Нарушения в работе генов, участвующих в рециклировании гомоцистеина-метионина, могут стать причиной возникновения рака молочной железы. В нашем исследовании [5] были обнаружены повышенные уровни гомоцистеина и глутатиона у женщин с пролиферативными и раковыми заболеваниями молочной железы в сравнении с контрольной группой здоровых женщин. При этом было выяснено, что две комбинации генных полиморфизмов: *MTHFR*677T×*MTHFR*1298C×*MTR*2756A×*MTRR*66A и *MTHFR*677T× *MTHFR*1298A×*MTR*2756G×*MTRR*66A соответствовали более высоким уровням гомоцистеина, глутатиона и цистеина. Таким образом, определенное сочетание генетических вариантов может менять фолатный обмен, таким образом, что уровни аминотиолов повышаются, провоцируя канцерогенез. Повышение уровня гомоцистеина может свидетельствовать о пониженном синтезе метионина, возникшем из-за нарушения баланса в процессах реметилирования и транссульфирования. Таким образом, это косвенный признак возможного гипометилирования ДНК, приводящего к усилению онкогенеза. Дисбаланс в фолатном цикле приводит к снижению синтеза S-аденозилгомоцистеина. Последний участвует в метилировании ДНК, способствует сегрегации хромосом и усилению генного молчания. При снижении уровня SAM хромосомная ДНК переходит в гипометилированное состояние, и наблюдается аномальная экспрессия генов. Указанные процессы могут способствовать канцерогенезу и развитию рака.

Увеличение концентрации глутатиона (и ферментов, регулирующих его метаболизм) свидетельствует об активации клеточного апоптоза, в то время как его дефицит может указывать на истощение актиоксидантной защиты на фоне избыточных окислительных процессов. Накопление свободных радикалов приводит к повреждению ДНК и может способствовать канцерогенезу. Глутатиону приписывают двойную роль в патогенезе ракового заболевания. С одной стороны, его актиоксидантные свойства могут оказывать деактивационный эффект в отношении канцерогенов, а с другой, глутатион повышает устойчивость не только нормальных, но и раковых клеток в отношении лучевой и химиотерапии [6].

Нарушение пируват-лактатного обмена провоцирует оксидантный стресс в пролиферирующих клетках, что приводит к повышению уровня гомоцистеина [7]. Таким образом, можно считать, что высокие значения гомоцистеина могут считаться и причиной, и следствием онкогенеза. Отмечается сильная прямая корреляция между уровнями гомоцистеина и глутатиона при раке и пролиферативном процессе в молочной железе, что может говорить о сниженном катаболизме серосодержащих аминокислот, оксидантном стрессе и, как следствие, повышенном уровне глутатиона.

В нашем исследовании [5] не удалось установить различия в содержании цистеина у пациенток с опухолями молочной железы в сравнении со здоровыми женщинами, однако отмечалась тенденция к его снижению. Тем не менее, ранее было продемонстрировано, что цистеин может служить прогностическим критерием развития рака груди [8]. При многолетнем наблюдении 32826 женщин было показано, что более высокие уровни цистеина связаны с пониженным риском заболеваемости раком молочной железы.

В работе A. Songet al. проводился гаплотипический анализ 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (*MTHFR*), где гаплотипы rs12085006A/rs1999594G/ rs1801133C и rs12085006A/rs1999594G/rs1801133T были достоверно связаны с повышенным риском рака молочной железы по сравнению с гаплотипом дикого типа. Оба указанных гаплотипа характеризовались повышенной экспрессией гена *MTHFR*и повышенной концентрацией гомоцистеина, указывая, таким образом, на генетическое происхождение гипергомоцистеинемии [9]. По мнению авторов, нарушение регуляции гомоцистеина, связанное с нарушением баланса в процессах реметилирования и транссульфирования или

из-за недостатка витаминов группы В, в частности фолатов, приводило к повышению уровня гомоцистеина. Таким образом, выводы, сделанные A. Song, совпадали с выводами нашего исследования [5, 10, 11].

В большом мета-аналитическом исследовании, включающем 19260 женщин с онкологическими заболеваниями яичников и молочной железы и 26364 здоровых женщин в контрольной группе, изучалась связь полиморфизма продукта гена C677T*MTHFR* с раковой патологией. При этом выявили повышенный риск заболевания раком груди у женщин, но не найдено связи с новообразованиями яичников [12].

Еще один механизм канцерогенного действия гомоцистеина заключается в том, что при его повышении в клетках накапливается S-аденозилгомоцистеин (SAH), который является сильным неконкурентным ингибитором катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). В свою очередь КОМТ инактивирует катехиновые эстрогены, способствующие возникновению эстроген-индуцированных опухолей в животных моделях и клинических исследованиях рака молочной железы. Таким образом, гомоцистеинемия провоцирует развитие эстроген-индуцированных новообразований. Сам по себе гомоцистеин также может вызывать повреждение ДНК, способствуя дестабилизации генома [9].

Влияние метионина на рост опухоли. Зависимость раковых клеток от экзогенного метионина является одним из характерных для рака метаболических изменений и обозначается как эффект Хоффмана. Он проявляется в неспособности раковых клеток пролиферировать, если метионин заменяют гомоцистеином, даже, несмотря на способность злокачественных клеток синтезировать метионин из гомоцистеина. Возможно, эта особенность отражает потребность в изменении метаболического потока в пользу путей, связанных с метионином [13]. Нормальные клетки при этом сохраняют способность к пролиферации в условиях дефицита метионина. В работе K. Booher et al. обнаружили, что состояние дефицита метионина в клеточных культурах клеток рака молочной железы MDAMB468 было связано с недостатком фактора репликации Cdc6, а комплексы репликации были дестабилизированы. Добавление в среду S-аденозилметионина подавляло дефекты пролиферации клеток и, вероятно, стресс в ответ на дефицит метионина связан с ограничением синтеза SAM [14].

Метионин относится к незаменимым аминокислотам и вовлечен в ряд метаболических путей, которые играют роль в эпигенетическом регулировании (через SAM), в реализации ядерных функций (полиамины), детоксикации (глутатион) и функционировании клеточных мембран (фосфолипиды). Как уже было ранее указано, метионин связан с обменом фолатов и опосредованно модулирует биосинтез нуклеотидов [13].

Экзогенный метионин превращается в основного клеточного донора метила – SAM путем переноса аденозина из АТФ к атому серы метионина. Данная реакция катализируется метионин-аденозилтрансферазой (MAT). Mat1A синтезируется в печени, а во внепеченочных клетках работают Mat2A/Mat2B, которые синтезируют SAM. Mat2A является каталитической субъединицей, aMat2B – регуляторной и повышает чувствительность фермента к ингибированию продукта. SAM используется в качестве кофактора в реакции метилирования. После переноса метильной группы SAM превращается в S-аденозилгомоцистеин, который гидролизуется до гомоцистеина и аденозина с помощью гидролазы. Затем гомоцистеин вступает в описанную выше реакцию рециклирования. Основная роль метионина заключается в поддержании потенциала метилирования в клетках посредством регенерации SAM. Мощным ингибитором метилтрансфераз служит SAH и общий потенциал метилирования выражается соотношение SAM/SAH [15]. Через SAM метионин проявляет свой антиканцерогенный эффект.

Кроме функции метилирования SAM является донором аминопропильных групп в синтезе полиаминов. Последние необходимы для роста клеток, а ферменты, участвующие в их синтезе, демонстрируют повышенную экспрессию при раковых заболеваниях [16]. В ходе пролиферации клеток требуется большое количество полиаминов, а следовательно, и молекул SAM. Синтез полиаминов начинается с декарбоксилирования SAM с образованием

dcSAM, который в свою очередь служит донором аминопропилов для сперминсинтазы. В результате образуется 5'-дезокси-5'-метилтиоаденозин (MTA), а затем MTA перерабатывается в пути утилизации метионина. dcSAM является ингибитором ДНК-метилтрансферазы, а MTA ингибирует белок аргинин-N-метилтрансферазу (PRMT5), который активно экспрессируется при многих раковых заболеваниях. Таким образом, MTA может быть перспективной мишенью для разработки противоракового лечения.

Существует несколько пролиферирующих метионин-независимых раковых клеточных линий и неясно с чем связана эта независимость. Если метионин-зависимые раковые клетки непрерывно культивировать в гомоцистеиновой среде, то возможно отобрать клоны клеток, способных расти на гомоцистеине и активно размножаться. Значительная часть таких клонов утратила большую часть онкогенных свойств. При этом наблюдались хромосомные изменения, которые коррелировали с независимостью от метионина. Вероятно метиониновая реверсия клеток рака молочной железы MDA-MB468 является эпигенетическим событием, так как для поддержания этого состояния требуется периодически стабилизировать клеточную линию в гомоцистеиновой среде [17]. Онкогенные мутации генов фосфоинозитид-3-киназы и H-ras способствуют формированию метиониновой зависимости [13, 18]. Неизвестно, насколько другие онкогены могут обуславливать связанные с метионином метаболические изменения, тем не менее, полученные результаты дают основание предполагать, что воздействие на обмен метионина поможет в борьбе с онкологическими заболеваниями.

Роль глутатиона в устойчивости раковых клеток к проводимой терапии. Глутатион представляет собой трипептид γ-глутамилцистеинилглицин, для которого характерны выраженные антиоксидантные свойства. Экспрессия так называемого глутаматного обменника xCT (продукт гена *SLC7A11*) повышена в большинстве солидных опухолей с плохим прогнозом, но не в здоровых клетках. Ингибитором ферроптоза (железо-зависимого апоптоза) служит глутатионпероксидаза 4, активность которой зависит от содержания глутатиона. Последний синтезируется, в том числе из цистеина, поступающего в клетки посредством работы антипортера xCT. Таким образом, блокирование xCT в конечном итоге приводит к снижению внутриклеточного синтеза глутатиона и нейтрализации ингибирующего влияния GPX4 на клетки и их гибели.

Терапевтическая польза ионизирующего излучения при радиотерапии реализуется за счет повреждения ДНК и образования активных форм кислорода (АФК). Однако ряд клеточных белков способен реагировать на подобные неблагоприятные для клетки события, останавливать пролиферацию, формировать репаративные комплексы, восстанавливающие ДНК и поддерживающие клеточную жизнеспособность. Особенно вредны двухцепочечные разрывы нуклеиновых кислот, которые обрезаются и неспецифично лигируются с любым доступным концом ДНК посредством негомологичного соединения. Таким образом, области нового соединения возникают мутации, формируются дицентрические хромосомы с аномальным составом ДНК. Такие фрагменты случайно распределяются в процессе митоза, увеличивая частоту анеуплоидии и количество микроядер, которые служат маркерами повреждения ДНК и нестабильности хромосом. Эти нарушения распространяются с последующими митозами. Например, дицентрические хромосомы неправильно сегрегируются и могут быть повторно разрушены из-за конкуренции дочерних клеток за хромосомы. Клетки с критически поврежденной ДНК подвергаются апоптозу, некрозу, некроптозу. Тем не менее, клетки, поврежденные в поздней S- или G2-фазе, могут сохранять жизнеспособность, восстанавливая ДНК в ходе гомологичной рекомбинации, смягчая эффекты от радиотерапии. Ранние этапы репарации ДНК связаны с модификациями хроматина и, в частности, с фосфорилированием гистона H2A. После завершения репарации гистоны снова дефосфорилируются, а репаративные комплексы разбираются.

Внутриклеточная антиоксидантная система способна быстро нейтрализовать АФК, минимизируя повреждения ДНК и необходимость ее репарации. Важнейшей составляющей антиоксидантной системы является глутатион, на который приходится около 90% всех

внутриклеточных тиолов. Глутатион внутри клеток представлен восстановленной формой (GSH). Его синтез лимитируется объемом внутриклеточного цистеина, который поступает с пищей или синтезируется при транссульфировании метионина. В ходе инактивации АФК GSH окисляется глутатионпероксидазой 4 до дисульфид-связанного гомодимера. Активность таких антиоксидантов, как тиоредоксин и пероксиредоксинредуктаза, также зависят от доступности избытка тиолов, поскольку содержат цистеин. Радиозащитная добавка, содержащая цистеин, не обладает избирательной протекцией в отношении здоровых клеток. Антиоксидантный стресс может привести к тому, что потребность в глутатионе превысит внутриклеточные запасы цистеина. Вне клеток цистеин содержится в виде дисульфид-связанного гомодимера цистина. Глутаматный обменник xCT обеспечивает поступление цистина в клетки, и этот процесс активируется через сигнальные пути ответа на стресс KEAP1/NRF2. Мутации, активирующие эти пути, обнаружены при многих опухолях, в том числе и при раке молочной железы [2, 19]. В частности, была идентифицирована мутация в гене *Keap1* (Keap1C23Y), которая характерна для рака молочной железы. Продукт данного гена в норме катализирует убиквитинирование транскрипционного фактора NRF2 (Nuclear factor erythroid 2-related factor 2), управляющего антиоксидантными процессами. Мутация *Keap1*C23Y обладает пониженной способностью репрессировать транскрипцию NRF2 и не стимулирует его деградацию. Таким образом, экспрессия NRF2 повышается, что приводит к усилению работы глутаматного обменника, повышению концентрации глутатиона внутри клеток и обеспечивает его антиоксидантный эффект. Парадоксальным образом активность NRF2 полезна в нормальных клетках, но нежелательна в злокачественных, поскольку не делает разницы в реализации своих протекторных свойств. Таким образом, активность NRF2 может приводить к клональной экспансии раковых клеток [19].

В своей работе L. Cobler et al доказали, что обработка опухолевых клеток ингибитором xCT эрастином значительно сенсибилизировала к радиоизлучению клетки с высокой экспрессией xCT (xCT+), что, как было сказано, характерно преимущественно для раковых клеток. Аналогично, целевая инактивация генов также привела к сенсибилизации xCT+-клеток. Эту сенсибилизацию можно было преодолеть путем добавления глутатиона. Таким образом, xCT-специфическое лечение обеспечило избирательную сенсибилизацию раковых клеток к радиотерапии, позволяя подбирать более низки дозы излучения, что снижало вероятность побочных эффектов [2]. Избирательное подавление глутатиона в раковых клетках может стать перспективным направлением в лечении рака молочной железы.

Заключение. Аминотиолы в организме человека имеют множество функций, направленных, в том числе, на стабилизацию клеточного генома и обеспечение антиоксидантной защиты. Для соединений, входящих в схему рециклирования гомоцистеина, была доказана связь со злокачественными новообразованиями молочной железы. Одним из наиболее значимых для канцерогенеза аминотиолов оказался S-аденозилгомоцистеин, который участвует в метилировании ДНК, способствуя, таким образом, ее компактизации и уменьшению экспрессии генов, в том числе онкогенов.

В регулировании обмена аминотиолов принимают участие витамины группы В и большую роль играют фолаты. Изменение работы генов (связанных с полиморфизмом), регулирующих обмен фолатов, сопряжено с повышенной концентрацией гомоцистеина и увеличенным риском заболеть раком молочной железы. Сам по себе недостаток фолатов также способствует неправильному синтезу ДНК, ее двуцепочечным разрывам, неправильному лигированию и возникновению мутаций. Добавление фолатов в пищу приводит к нормализации уровня гомоцистеина и обмена аминотиолов.

Метаболизм метионина по всей видимости играет большую роль в канцерогенезе опухолей молочной железы. В частности, злокачественные клетки становятся чувствительными к отсутствию метионина, что резко снижает их пролиферативные свойства. Причем синтез метионина из гомоцистеина не позволяет восполнить нехватку первого. Точный механизм эффекта Хоффмана до сих пор не изучен, но предполагается, что в его реализации играют роль эпигенетические механизмы.

Перспективный способ борьбы с новообразованиями молочной железы был предложен L. Cobler, который успешно блокировал глутаминовый обменник xCT, способствуя снижению внутриклеточной концентрации глутатиона в злокачественных клетках, делая их беззащитными перед радиотерапией [2]. Таким образом, регулируя уровни аминотиолов в клетках человеческого организма, можно не только проводить профилактику раковых заболеваний груди, но и осуществлять их эффективное лечение. Несмотря на недостаточные сведения о функции аминотиолов в человеческом организме, данные соединения представляются перспективными в качестве инструмента борьбы со злокачественными новообразованиями.

Список литературы:

1. Wu X., Zou T., Cao N., Ni J., Xu W., Zhou T.,Wang X. Plasma Homocysteine Levels and Genetic Polymorphisms in Folate Metablism Are Associated With Breast Cancer Risk in Chinese Women. Hered. Cancer. Clin. Pract.2014. 12(1). 2. Doi: 10.1186/1897-4287-12-2.
2. Cobler L., Zhang H., Suri P., Park C., Timmerman L.A. xCT inhibition sensitizes tumors to γ-radiation via glutathione reduction. Oncotarget. 2018. 9 (64). 32280-32297. Doi: 10.18632/oncotarget.25794.
3. Hasan T., Arora R., Bansal A.K., Bhattacharya R., Sharma G.S., Singh L.R. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer.Exp. Mol. Med. 2019. 51(2). 21. Doi: 10.1038/s12276-019-0216-4.
4. Ehrlich M. DNA Hypomethylation, Cancer, the Immunodeficiency, Centromeric Region Instability, Facial Anomalies Syndrome and Chromosomal Rearrangements. J. Nutr. 2002. 132(8 Suppl). 2424S-2429S. Doi: 10.1093/jn/132.8.2424S.
5. Марковский А.В., Страмбовская Н.Н., Терешков П.П. Молекулярно-генетические и сывороточные маркеры нарушений фолатного обмена у больных пролиферативными заболеваниями и раком молочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017. 16 (2). 50-55. DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-50-55.
6. Balendiran G.K., Dabur R., Fraser D. Theroleofglutathioneincancer.Cell Biochem Funct. 2004. 22 (6). 343-52.Doi: 10.1002/cbf.1149.
7. Марковский А.В. Полиморфизм генов фолатного обмена и злокачественные новообразования. Забайкальский медицинский вестник. 2018. 1. 164-171.
8. Zhang S.M., Willett W.C., Selhub J., Manson J.E., Colditz G.A., Hankinson S.E. A prospective study of plasma total cysteine and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003. 12 (11 Pt 1). 1188-93.
9. Song A., Zhao L., Li Y., Wu L., Li Y., Liu X., Lan S. Haplotypes of the MTHFR Gene Are Associated With an Increased Risk of Breast Cancer in a Han Chinese Population in Gansu Province. IUBMB Life. 2016. 68(7). 526-34. Doi: 10.1002/iub.1509.
10. Марковский А.В. Роль полиморфизма генов фолатного метаболизма и сывороточных аминотиолов в формировании различных гистологических типов рака молочной железы. Забайкальский медицинский вестник. 2019. 2. 40-47.
11. Markovsky A.V. Additive effect of genes polymorphism of folate cycle proteins and homocystein level in patients with proliferative diseases of the breast as a potential factor of the risk of thromboses. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019. T. 3. № S1. C. 764.
12. He L., Shen Y. *MTHFR C677T*Polymorphism and Breast, Ovarian Cancer Risk: A Meta-Analysis of 19,260 Patients and 26,364 Controls.Onco Targets Ther.2017. 10. 227-238. Doi: 10.2147/OTT.S121472. eCollection 2017.
13. Kaiser P. Methionine Dependence of Cancer. Biomolecules. 2020. 10(4). 568. Doi: 10.3390/biom10040568.
14. Booher K., Lin D.W., Borrego S.L., Kaiser P. Downregulation of Cdc6 and pre-replication complexes in response to methionine stress in breast cancer cells. Cell Cycle. 2012. 11. 4414-4423. Doi: 10.4161/cc.22767.

15. Coward J.K., Slisz E.P. Analogs of*S*-adenosylhomocysteine as potential inhibitors of biological transmethylation. Specificity of the *S*-adenosylhomocysteine binding site. J. Med. Chem. 1973. 16. 460-463. Doi: 10.1021/jm00263a008.
16. Casero R.A., Murray Stewart T., Pegg A.E. Polyamine metabolism and cancer: Treatments, challenges and opportunities. Nat. Rev. Cancer. 2018. 18. 681-695. Doi: 10.1038/s41568-018-0050-3.
17. Borrego S.L., Lin D.-W., Kaiser P. Isolation and Characterization of Methionine-Independent Clones from Methionine-Dependent Cancer Cells. Methods Mol. Biol. 2019. 1866. 37-48. Doi: 10.1007/978-1-4939-8796-2_4.
18. Lin D.-W., Chung B.P., Kaiser P. S-adenosylmethionine limitation induces p38 mitogen-activated protein kinase and triggers cell cycle arrest in G1. J. Cell Sci.2014. 127. 50-59. Doi: 10.1242/jcs.127811.
19. Nioi P., Nguyen T. A mutation of Keap1 found in breast cancer impairs its ability to repress Nrf2 activity. Biochem Biophys Res Commun. 2007. 362. 816-21. Doi: 10.1016/j.bbrc.2007.08.051.

References:

1. Wu X., Zou T., Cao N., Ni J., Xu W., Zhou T.,Wang X. Plasma homocysteine levels and genetic polymorphisms in folate metablism are associated with breast cancer risk in chinese women. Hered. Cancer. Clin. Pract. 2014. 12(1). 2. Doi: 10.1186/1897-4287-12-2.
2. Cobler L., Zhang H., Suri P., Park C.,Timmerman L.A. xCT inhibition sensitizes tumors to γ-radiation via glutathione reduction.Oncotarget. 2018. 9(64). 32280-32297. Doi: 10.18632/oncotarget.25794.
3. Hasan T., Arora R., Bansal A.K., Bhattacharya R., Sharma G.S.,Singh L.R. Disturbed homocysteine metabolism is associated with cancer.Exp. Mol. Med. 2019. 51(2). 21. Doi: 10.1038/s12276-019-0216-4.
4. Ehrlich M. DNA hypomethylation, cancer, the immunodeficiency, centromeric region instability, facial anomalies syndrome and chromosomal rearrangements. J. Nutr. 2002. 132(8 Suppl). 2424S-2429S. Doi: 10.1093/jn/132.8.2424S.
5. Markovskiy A.V., Strambovskaya N.N., Tereshkov P.P. Molecular-genetic and serum markers of folate metabolism deficiency in patients with proliferative breast disease and breast cancer. Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2017. 16 (2). 50-55. - DOI.10.21294/18144861-2017-16-2-50-55. in Russian.
6. Balendiran G.K., Dabur R., Fraser D. The role of glutathione in cancer. Cell Biochem Funct. 2004. 22(6). 343-52. Doi: 10.1002/cbf.1149.
7. Markovskiy A.V. Polymorphism of folate metabolism genes and malignant diseases. Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2018. 1. 164-171. in Russian.
8. Zhang S.M., Willett W.C., Selhub J., Manson J.E., Colditz G.A., Hankinson S.E. A prospective study of plasma total cysteine and risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003. 12 (11 Pt 1). 1188-93.
9. Song A., Zhao L., Li Y.,Wu L., Li Y., Liu X., Lan S. Haplotypes of the MTHFR Gene Are Associated With an Increased Risk of Breast Cancer in a Han Chinese Population in Gansu Province.IUBMB Life. 2016. 68(7). 526-34. Doi: 10.1002/iub.1509.
10. Markovsky A.V. The role of folate metabolism genes polymorphism and serum aminotiols in the formation of various histological types of breast cancer. Zabajkal'skij medicinskij vestnik. 2019. 2. 40-47. in Russian.
11. Markovsky A.V. Additive effect of genes polymorphism of folate cycle proteins and homocystein level in patients with proliferative diseases of the breast as a potential factor of the risk of thromboses. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019. 3(S1). 764.
12. He L., Shen Y. *MTHFR* C677Tpolymorphism and breast, ovarian cancer risk: a meta-analysis of 19,260 patients and 26,364 controls.Onco Targets Ther. 2017. 10. 227-238. Doi: 10.2147/OTT.S121472. eCollection 2017.

13. Kaiser P. Methionine dependence of cancer.Biomolecules. 2020. 10(4). 568. Doi: 10.3390/biom10040568.
14. Booher K., Lin D.W., Borrego S.L., Kaiser P. Downregulation of Cdc6 and pre-replication complexes in response to methionine stress in breast cancer cells. Cell Cycle. 2012. 11. 4414-4423. Doi: 10.4161/cc.22767.
15. Coward J.K., Slisz E.P. Analogs of *S*-adenosylhomocysteine as potential inhibitors of biological transmethylation. Specificity of the *S*-adenosylhomocysteine binding site. J. Med. Chem. 1973. 16. 460-463. Doi: 10.1021/jm00263a008.
16. Casero R.A., Murray Stewart T., Pegg A.E. Polyamine metabolism and cancer: Treatments, challenges and opportunities. Nat. Rev. Cancer. 2018. 18. 681-695. Doi: 10.1038/s41568-018-0050-3.
17. Borrego S.L., Lin D.-W., Kaiser P. Isolation and Characterization of Methionine-Independent Clones from Methionine-Dependent Cancer Cells. Methods Mol. Biol. 2019. 1866. 37-48. Doi: 10.1007/978-1-4939-8796-2_4.
18. Lin D.-W., Chung B.P., Kaiser P. S-adenosylmethionine limitation induces p38 mitogen-activated protein kinase and triggers cell cycle arrest in G1. J. Cell Sci. 2014. 127. 50-59. Doi: 10.1242/jcs.127811.
19. Nioi P., Nguyen T.A mutation of Keap1 found in breast cancer impairs its ability to repress Nrf2 activity. Biochem Biophys Res Commun. 2007. 362. 816-21. Doi: 10.1016/j.bbrc.2007.08.051.