

Table S1. List of methylation-converted sequences for each predicted *KEAP1* CpG site.

CpG Island	sequence
cg25801292	tggtccggcggc
cg02428100	cgggacgccga
cg26500801	ccaccgcgcac
cg03890664	gcgcccgcgtg
cg15676203	ccgggcgcccgc
cg06911149	gagcgcgcgag
cg15204119	gctcccggcca
cg26988016	cactgcgcaggg
cg20226327	tgggacgggctg
cg10505024	cgccccggctga
cg07695362	tgcagcgggagt
cg00522555	gcccgcggtgta
cg01018726	gccatgatgac
cg22779878	ggagacgattga
cg02337283	ctccacgctgtt
cg01586432	gctgccggcatg

**Supplemental Table S2.**

Results from correlation analysis between *KEAP1* methylation levels and its expression related to the *KRAS* status (**A** and **B**) in LUSC and LUAD (**C**, **D**, **E**, **F**).

Results from correlation analysis between *KEAP1* methylation levels and its expression related to the *EGFR* status in LUAD (**G**, **H**, **I**, **L**).

Results from correlation analysis between *KEAP1* methylation levels and its expression related to the smoking status in LUAD (**M**, **N**, **O**, **P**)

**A\_LUSC\_All stages\_KRAS mutated cohort**

CpG*	CpG	P value	R
1	cg25801292	0,96	0,01
2	cg02428100	0,69	0,11
3	cg26500801	0,09	0,45
4	cg03890664	0,11	0,43
5	cg15676203	0,36	0,25
6	cg06911149	0,14	0,40

7	cg15204119	0,14	0,40
8	cg26988016	0,05	0,53
9	cg20226327	0,81	-0,07
10	cg10505024	0,80	-0,07
11	cg07695362	0,04	-0,54
12	cg00522555	0,25	-0,32
13	cg01018726	0,15	-0,39
14	cg22779878	0,51	-0,19
15	cg02337283	0,34	-0,27
16	cg01586432	0,29	-0,29

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*

### **B\_LUSC\_All stages\_KRAS wild-type cohort**

CpG*	CpG	P value	R
1	cg25801292	0,00	-0,18
2	cg02428100	0,00	-0,18
3	cg26500801	0,38	-0,05
4	cg03890664	0,18	0,07
5	cg15676203	0,03	-0,12
6	cg06911149	0,07	-0,10
7	cg15204119	0,00	-0,18
8	cg26988016	0,92	0,01
9	cg20226327	0,00	-0,28
10	cg10505024	0,00	-0,21
11	cg07695362	0,00	-0,26
12	cg00522555	0,50	0,04
13	cg01018726	0,01	0,13
14	cg22779878	0,00	-0,35
15	cg02337283	0,03	-0,12
16	cg01586432	0,15	-0,08

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*

### **C\_LUAD\_All Stages\_KRAS mutated cohort**

CpG	CpG	P value	R
1	cg25801292	0,99	0,00
2	cg02428100	0,41	0,11
3	cg26500801	0,95	-0,01
4	cg03890664	0,18	0,17
5	cg15676203	0,93	-0,01
6	cg06911149	0,62	0,06
7	cg15204119	0,57	0,07
8	cg26988016	0,70	0,05
9	cg20226327	0,24	-0,15
10	cg10505024	0,39	-0,11
11	cg07695362	0,63	-0,06

12	cg00522555	0,55	-0,08
13	cg01018726	0,40	-0,11
14	cg22779878	0,12	-0,20
15	cg02337283	0,36	0,12
16	cg01586432	0,14	-0,19

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*

#### **D\_LUAD\_All Stages\_KRAS wild-type cohort**

<b>CpG</b>	<b>CpG</b>	<b>P value</b>	<b>R</b>
1	cg25801292	0,45	-0,04
2	cg02428100	0,05	-0,10
3	cg26500801	0,61	-0,03
4	cg03890664	0,03	-0,11
5	cg15676203	0,01	-0,13
6	cg06911149	0,02	-0,12
7	cg15204119	0,47	-0,04
8	cg26988016	0,64	-0,02
9	cg20226327	0,08	-0,09
10	cg10505024	0,08	-0,09
11	cg07695362	0,02	-0,12
12	cg00522555	0,08	0,09
13	cg01018726	0,92	-0,01
14	cg22779878	0,01	-0,12
15	cg02337283	0,12	0,08
16	cg01586432	0,92	0,00

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*

**E\_LUAD\_Non Metastatic\_KRAS mutated cohort**

CpG	CpG	P value	R
1	cg25801292	0,97	-0,01
2	cg02428100	0,57	0,14
3	cg26500801	0,77	-0,07
4	cg03890664	0,54	0,16
5	cg15676203	0,22	-0,30
6	cg06911149	0,93	0,02
7	cg15204119	0,77	0,08
8	cg26988016	0,52	-0,16
9	cg20226327	0,87	0,04
10	cg10505024	0,88	0,04
11	cg07695362	0,64	-0,12
12	cg00522555	0,72	0,09
13	cg01018726	0,70	0,10
14	cg22779878	0,93	-0,02
15	cg02337283	0,04	0,49
16	cg01586432	0,69	-0,10

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*

**F\_LUAD\_Non Metastatic\_KRAS wild-type cohort**

CpG	CpG	P value	R
1	cg25801292	0,13	-0,15
2	cg02428100	0,47	-0,07
3	cg26500801	0,70	-0,04
4	cg03890664	0,05	-0,20
5	cg15676203	0,38	-0,09
6	cg06911149	0,52	-0,06
7	cg15204119	0,28	-0,11
8	cg26988016	0,05	-0,20
9	cg20226327	0,64	-0,05
10	cg10505024	0,90	-0,01
11	cg07695362	0,10	-0,16
12	cg00522555	0,06	0,18
13	cg01018726	0,55	0,06
14	cg22779878	0,70	-0,04
15	cg02337283	0,11	0,16
16	cg01586432	0,23	0,12

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*

### G\_LUAD\_All stages\_EGFR mutated cohort

CpG	CpG	P value	R
1	cg25801292	0,61	-0,03
2	cg02428100	0,12	-0,08
3	cg26500801	0,82	-0,01
4	cg03890664	0,11	-0,08
5	cg15676203	0,03	-0,11
6	cg06911149	0,09	-0,09
7	cg15204119	0,36	-0,05
8	cg26988016	0,75	-0,02
9	cg20226327	0,01	-0,13
10	cg10505024	0,01	-0,12
11	cg07695362	0,01	-0,13
12	cg00522555	0,20	0,07
13	cg01018726	0,82	-0,01
14	cg22779878	0,00	-0,15
15	cg02337283	0,15	0,07
16	cg01586432	0,93	0,00

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*

### H\_LUAD\_All stages\_EGFR wild-type cohort

CpG	CpG	P value	R
1	cg25801292	0,36	-0,12
2	cg02428100	0,35	-0,13
3	cg26500801	0,20	-0,17
4	cg03890664	0,94	-0,01
5	cg15676203	0,05	-0,26
6	cg06911149	0,09	-0,23
7	cg15204119	0,36	0,12
8	cg26988016	0,94	0,01
9	cg20226327	0,25	0,15
10	cg10505024	0,21	0,17
11	cg07695362	0,77	-0,04
12	cg00522555	0,24	0,16
13	cg01018726	0,79	0,04
14	cg22779878	0,85	-0,02
15	cg02337283	0,12	0,21
16	cg01586432	0,48	-0,09

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*

**I\_LUAD\_ Non Metastatic\_EGFR mutated cohort**

of CpG	CpG	Pvalue	R
1	cg25801292	0,13	-0,14
2	cg02428100	0,80	-0,02
3	cg26500801	0,74	-0,03
4	cg03890664	0,05	-0,18
5	cg15676203	0,24	-0,11
6	cg06911149	0,59	-0,05
7	cg15204119	0,61	-0,05
8	cg26988016	0,05	-0,18
9	cg20226327	0,65	-0,04
10	cg10505024	0,96	-0,01
11	cg07695362	0,07	-0,17
12	cg00522555	0,06	0,17
13	cg01018726	0,45	0,07
14	cg22779878	0,71	-0,03
15	cg02337283	0,03	0,20
16	cg01586432	0,30	0,10

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*

**L\_LUAD\_ Non Metastatic\_EGFR wild-type cohort**

CpG	CpG	P value	R
1	cg25801292	1,00	0,50
2	cg02428100	1,00	-0,50
3	cg26500801	1,00	-0,50
4	cg03890664	0,33	1,00
5	cg15676203	1,00	-0,50
6	cg06911149	1,00	-0,50
7	cg15204119	0,33	-1,00
8	cg26988016	1,00	-0,50
9	cg20226327	1,00	-0,50
10	cg10505024	1,00	-0,50
11	cg07695362	1,00	-0,50
12	cg00522555	1,00	0,00
13	cg01018726	1,00	0,50
14	cg22779878	0,33	-1,00
15	cg02337283	1,00	0,50
16	cg01586432	0,33	-1,00

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*

### M\_LUAD\_All stages\_smoking cohort

CpG	CpG	P value	R
1	cg25801292	0,309	-0,049
2	cg02428100	0,079	-0,084
3	cg26500801	0,582	-0,026
4	cg03890664	0,151	-0,069
5	cg15676203	0,005	-0,133
6	cg06911149	0,042	-0,097
7	cg15204119	0,414	-0,039
8	cg26988016	0,679	-0,020
9	cg20226327	0,062	-0,089
10	cg10505024	0,059	-0,090
11	cg07695362	0,012	-0,120
12	cg00522555	0,094	0,080
13	cg01018726	0,933	-0,004
14	cg22779878	0,004	-0,136
15	cg02337283	0,053	0,093
16	cg01586432	0,733	-0,016

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*

### N\_LUAD\_All stages\_non-smoking cohort

CpG	CpG	P value	R
1	cg25801292	0,18	0,38
2	cg02428100	1,00	0,00
3	cg26500801	0,50	0,20
4	cg03890664	0,16	-0,40
5	cg15676203	0,49	0,20
6	cg06911149	0,94	-0,02
7	cg15204119	0,30	0,30
8	cg26988016	0,51	-0,19
9	cg20226327	0,50	-0,20
10	cg10505024	0,36	-0,27
11	cg07695362	0,53	-0,18
12	cg00522555	0,30	0,30
13	cg01018726	0,28	0,31
14	cg22779878	1,00	0,00
15	cg02337283	0,35	-0,27
16	cg01586432	0,83	0,06

*\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.*





**O\_LUAD\_Non metastatic\_smoking cohort**

CpG	CpG	P value	R
1	cg25801292	0,11	-0,15
2	cg02428100	0,48	-0,07
3	cg26500801	0,62	-0,05
4	cg03890664	0,11	-0,15
5	cg15676203	0,19	-0,12
6	cg06911149	0,44	-0,07
7	cg15204119	0,46	-0,07
8	cg26988016	0,03	-0,20
9	cg20226327	0,56	-0,05
10	cg10505024	0,81	-0,02
11	cg07695362	0,09	-0,15
12	cg00522555	0,05	0,18
13	cg01018726	0,42	0,07
14	cg22779878	0,55	-0,05
15	cg02337283	0,04	0,19
16	cg01586432	0,33	0,09

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.

**P\_LUAD\_Non metastatic\_non-smoking cohort**

CpG	CpG	P value	R
1	cg25801292	1,0	1,0
2	cg02428100	1,0	1,0
3	cg26500801	1,0	1,0
4	cg03890664	1,0	-1,0
5	cg15676203	1,0	-1,0
6	cg06911149	1,0	1,0
7	cg15204119	1,0	-1,0
8	cg26988016	1,0	1,0
9	cg20226327	1,0	1,0
10	cg10505024	1,0	1,0
11	cg07695362	1,0	-1,0
12	cg00522555	1,0	1,0
13	cg01018726	1,0	1,0
14	cg22779878	1,0	1,0
15	cg02337283	1,0	1,0
16	cg01586432	1,0	-1,0

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 7.

**Supplemental Table 3.** Details on cancer cell lines used for in silico prediction analysis at exon3 CpG island (CGI-2).

Cell line	Derivation	Tissue	Details
-----------	------------	--------	---------

A459	lung carcinoma tissue	epithelium	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22A549%22">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22A549%22</a>
HepG2	hepatocellular carcinoma	liver	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22HepG2%22">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22HepG2%22</a>
MCF-7	mammary gland adenocarcinoma	breast	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22MCF%2D7%22">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22MCF%2D7%22</a>
Caco-2	large intestine, adenocarcinoma	colon	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22Caco%2D2%22">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22Caco%2D2%22</a>
HCT-116	colorectal carcinoma	colon	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22HCT%2D116%22">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22HCT%2D116%22</a>
LNCaP	prostate adenocarcinoma	prostate	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22LNCaP%22">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22LNCaP%22</a>
Ovcar-3	ovarian adenocarcinoma	ovary	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22ovcar%2D3%22">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22ovcar%2D3%22</a>
PANC-1	pancreatic carcinoma	pancreas	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22PANC%2D1%22">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22PANC%2D1%22</a>
PFSK-1	cerebral brain tumor	brain	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22PFSK%2D1%22">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22PFSK%2D1%22</a>
T-47D	mammary ductal carcinoma	breast	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22T%2D47D%22">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22T%2D47D%22</a>
U87	glioblastoma, astrocytoma	brain	<a href="https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22U87%22">https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgEncodeVocab?ra=encode%2Fcv.ra&amp;term=%22U87%22</a>

---

Details on cell lines are from [https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTrackUi?hgsid=878021343\\_bibLdVTxAvl8paf1lnSpeD30jwoh&c=chr19&g=wgEncodeHaibMethyl450](https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTrackUi?hgsid=878021343_bibLdVTxAvl8paf1lnSpeD30jwoh&c=chr19&g=wgEncodeHaibMethyl450)

**Table S4.** Significant *KEAP1* CpG site marked in bold in LUSC non-neoplastic cohort.

<i>Correlation between CpG methylation and protein levels</i>	
<i>Pearson's correlation coefficient (R)</i>	<i>p value</i>
0,22	0,03
-0,06	0,57
-0,03	0,76
0,10	0,35
0,00	0,99
0,10	0,36
0,13	0,20
0,32	0,00
0,11	0,29
-0,06	0,59
0,06	0,60
-0,15	0,15
-0,19	0,08
-0,02	0,82
-0,06	0,54
-0,08	0,46

### Supplemental Table S5.

Results from correlation analysis between KEAP1 methylation levels and expression of NRF2 and ARE-targets in LUAD (A, B).

Results from correlation analysis between KEAP1 methylation levels and expression of NRF2 and ARE-targets in LUSC (C).

#### A\_LUAD\_All stages\_NRF2 and ARE-targets.

CpG*	CpG	NRF2		GCLC		ABCC2		PGD		GPX2		AKR1C1		TXNRD1		SRXN1	
		P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,13	0,07	0,03	-0,10	0,69	0,02	0,00	-0,16	0,05	-0,09	0,08	-0,08	0,25	-0,05	0,01	-0,12
2	cg02428100	0,88	-0,01	0,95	0,00	0,31	0,05	0,99	0,00	0,15	0,07	0,90	0,01	0,38	0,04	0,91	0,01
3	cg26500801	0,13	0,07	0,21	-0,06	0,02	0,11	0,37	-0,04	0,61	0,02	0,58	-0,03	0,45	0,04	0,12	-0,07
4	cg03890664	0,57	0,03	0,90	-0,01	0,96	0,00	0,16	-0,07	0,56	-0,03	0,86	-0,01	0,20	0,06	0,23	-0,06
5	cg15676203	0,88	-0,01	0,62	0,02	0,04	0,10	0,85	-0,01	0,01	0,12	0,56	0,03	0,73	0,02	0,28	-0,05
6	cg06911149	0,03	-0,10	0,62	-0,02	0,01	0,11	0,60	-0,03	0,08	0,08	0,91	0,01	0,20	0,06	0,22	-0,06
7	cg15204119	0,41	0,04	0,33	0,05	0,59	-0,03	0,40	0,04	0,43	-0,04	0,24	-0,06	0,89	0,01	0,78	0,01
8	cg26988016	0,99	0,00	0,86	-0,01	0,57	0,03	0,38	0,04	0,38	-0,04	0,15	-0,07	0,02	0,11	0,15	-0,07
9	cg20226327	0,65	-0,02	0,07	-0,09	0,00	-0,17	0,00	-0,19	0,00	-0,36	0,00	-0,31	0,00	-0,15	0,00	-0,16
10	cg10505024	0,57	-0,03	0,23	-0,06	0,00	-0,17	0,00	-0,16	0,00	-0,28	0,00	-0,28	0,17	-0,06	0,03	-0,10
11	cg07695362	0,42	-0,04	0,92	0,00	0,00	-0,18	0,61	-0,02	0,01	-0,12	0,00	-0,14	0,16	-0,07	0,76	0,01
12	cg00522555	0,89	-0,01	0,12	-0,07	0,17	-0,06	0,00	-0,14	0,34	-0,05	0,24	-0,06	0,00	-0,13	0,41	-0,04
13	cg01018726	0,24	-0,06	0,06	-0,09	0,28	-0,05	0,16	-0,07	0,25	-0,05	0,17	-0,06	0,28	-0,05	0,97	0,00
14	cg22779878	0,02	-0,11	0,05	-0,09	0,01	-0,13	0,00	-0,16	0,00	-0,25	0,00	-0,33	0,26	-0,05	0,01	-0,12
15	cg02337283	0,51	0,03	0,62	0,02	0,18	-0,06	0,13	0,07	0,48	0,03	0,43	-0,04	0,64	-0,02	0,01	0,12
16	cg01586432	0,62	-0,02	0,00	-0,20	0,00	-0,26	0,00	-0,13	0,00	-0,26	0,00	-0,26	0,02	-0,11	0,04	-0,10

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.

**B\_LUAD\_Non-metastatic\_NRF2 and ARE-targets.**

CpG*	CpG	NRF2		GCLC		ABCC2		PGD		GPX2		AKR1C1		TXNRD1		SRXN1	
		P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,18	0,12	0,34	-0,09	0,56	0,05	0,32	-0,09	0,01	-0,22	0,02	-0,21	0,48	-0,06	0,00	-0,31
2	cg02428100	0,84	0,02	0,27	0,10	0,10	0,15	0,40	-0,08	0,72	0,03	0,77	-0,03	0,30	0,09	0,32	0,09
3	cg26500801	0,37	0,08	0,79	-0,02	0,72	0,03	0,05	-0,18	0,32	-0,09	0,17	-0,12	0,87	0,02	0,11	-0,15
4	cg03890664	0,35	0,09	0,38	-0,08	0,73	0,03	0,06	-0,17	0,30	-0,09	0,91	0,01	0,10	0,15	0,58	-0,05
5	cg15676203	0,15	0,13	0,70	0,04	0,81	0,02	0,28	-0,10	0,53	0,06	1,00	0,00	0,12	0,14	0,33	-0,09
6	cg06911149	0,79	-0,02	0,92	0,01	0,09	0,15	0,04	-0,18	1,00	0,00	0,32	-0,09	0,08	0,16	0,51	-0,06
7	cg15204119	0,66	0,04	0,69	0,04	0,17	-0,12	0,81	-0,02	0,00	-0,28	0,01	-0,23	0,84	-0,02	0,65	-0,04
8	cg26988016	0,24	0,11	0,63	0,04	0,07	0,17	0,72	-0,03	0,13	-0,14	0,94	-0,01	0,00	0,31	0,63	-0,04
9	cg20226327	0,71	-0,03	0,99	0,00	0,77	-0,03	0,15	-0,13	0,00	-0,27	0,06	-0,17	0,79	-0,02	0,22	-0,11
10	cg10505024	0,27	-0,10	0,33	-0,09	0,19	-0,12	0,54	-0,06	0,01	-0,22	0,04	-0,18	0,99	0,00	0,56	-0,05
11	cg07695362	0,23	-0,11	0,84	0,02	0,24	-0,11	0,67	-0,04	0,23	-0,11	0,28	-0,10	0,33	-0,09	0,79	-0,02
12	cg00522555	0,01	-0,23	0,53	-0,06	0,44	-0,07	0,44	-0,07	0,48	0,07	0,32	-0,09	0,04	-0,19	0,50	0,06
13	cg01018726	0,11	-0,15	0,25	-0,10	0,04	-0,19	0,95	0,01	0,53	0,06	0,42	-0,07	0,10	-0,15	1,00	0,00
14	cg22779878	0,02	-0,21	0,02	-0,22	0,14	-0,13	0,50	-0,06	0,09	-0,16	0,00	-0,27	0,87	0,02	0,42	-0,07
15	cg02337283	0,64	-0,04	0,55	0,05	0,57	-0,05	0,29	0,10	0,57	-0,05	0,04	-0,19	0,88	0,01	0,26	0,10
16	cg01586432	0,71	-0,03	0,01	-0,22	0,00	-0,26	0,17	-0,12	0,16	-0,13	0,05	-0,17	0,79	-0,02	0,66	-0,04

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.

**C\_LUSC\_All stages\_NRF2 and ARE-targets.**

		<b>NRF2</b>		<b>GCLC</b>		<b>ABCC2</b>		<b>PGD</b>		<b>GPX2</b>		<b>AKR1C1</b>		<b>TXNRD1</b>		<b>SRXN1</b>	
<b>CpG*</b>	<b>CpG</b>	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,00	-0,24	0,00	-0,18	0,66	0,02	0,00	-0,16	0,00	-0,20	0,00	-0,16	0,04	-0,11	0,29	-0,06
2	cg02428100	0,09	-0,09	0,33	0,05	0,97	0,00	0,38	-0,05	0,29	-0,06	0,35	-0,05	0,93	0,00	0,23	-0,06
3	cg26500801	0,15	-0,08	0,99	0,00	0,86	0,01	0,08	-0,09	0,39	-0,05	0,12	-0,08	0,41	-0,04	0,28	-0,06
4	cg03890664	0,78	0,01	0,08	0,09	0,31	0,05	0,72	0,02	0,37	0,05	0,55	0,03	0,24	0,06	0,99	0,00
5	cg15676203	0,04	-0,11	0,89	-0,01	0,35	0,05	0,38	-0,05	0,40	-0,04	0,41	-0,04	0,68	-0,02	0,93	0,00
6	cg06911149	0,30	-0,05	0,52	0,03	0,27	0,06	0,18	-0,07	0,52	-0,03	0,37	-0,05	0,27	-0,06	0,44	-0,04
7	cg15204119	0,23	-0,06	0,52	-0,03	0,79	0,01	0,07	-0,10	0,99	0,00	0,07	-0,09	0,03	-0,11	0,06	-0,10
8	cg26988016	0,99	0,00	0,13	-0,08	0,91	0,01	0,02	-0,12	0,02	-0,12	0,08	-0,09	0,05	-0,10	0,06	-0,10
9	cg20226327	0,00	-0,22	0,00	-0,20	0,01	-0,13	0,00	-0,25	0,00	-0,26	0,00	-0,22	0,00	-0,18	0,00	-0,18
10	cg10505024	0,00	-0,24	0,00	-0,22	0,14	-0,08	0,00	-0,16	0,00	-0,18	0,00	-0,18	0,01	-0,14	0,03	-0,12
11	cg07695362	0,03	-0,11	0,02	-0,12	0,08	-0,09	0,08	-0,09	0,01	-0,14	0,01	-0,13	0,03	-0,11	0,07	-0,09
12	cg00522555	0,63	0,03	0,65	-0,02	0,12	-0,08	0,40	-0,04	0,92	-0,01	0,60	-0,03	0,51	-0,03	0,15	-0,08
13	cg01018726	0,37	0,05	0,37	-0,05	0,79	-0,01	0,42	0,04	0,69	0,02	0,41	0,04	0,73	-0,02	0,89	-0,01
14	cg22779878	0,00	-0,35	0,00	-0,27	0,86	-0,01	0,00	-0,22	0,00	-0,28	0,00	-0,27	0,00	-0,21	0,01	-0,14
15	cg02337283	0,11	-0,08	0,02	-0,12	0,05	-0,10	0,43	-0,04	0,02	-0,12	0,02	-0,13	0,07	-0,10	0,53	-0,03
16	cg01586432	0,03	-0,11	0,14	-0,08	0,09	0,09	0,53	0,03	0,87	-0,01	0,97	0,00	0,34	0,05	0,07	0,09

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.

**Supplemental Table S6. Results from correlation analysis between KEAP1 methylation levels and expression of NRF2 and ARE-targets in LUAD and LUSC EGFR/KRAS subpopulations.**

Results from correlation analysis between KEAP1 methylation levels and expression of NRF2 and ARE-targets in EGFR wild type/mutated in LUAD early stages (A, B).

Results from correlation analysis between KEAP1 methylation levels and expression of NRF2 and ARE-targets in EGFR wild type/mutated in LUAD all stages (**C, D**).

Results from correlation analysis between KEAP1 methylation levels and expression of NRF2 and ARE-targets in KRAS wild type/mutated in LUAD early stages (**E, F**).

Results from correlation analysis between KEAP1 methylation levels and expression of NRF2 and ARE-targets in KRAS wild type/mutated in LUAD all stages (**G, H**).

Results from correlation analysis between KEAP1 methylation levels and expression of NRF2 and ARE-targets in KRAS wild type/mutated in LUSC all stages (**I, L**).

A) LUAD\_EGFR\_wild type\_early\_stages

		<b>NRF2</b>		<b>GCLC</b>		<b>ABCC2</b>		<b>PGD</b>		<b>GPX2</b>		<b>AKR1C1</b>		<b>TXNRD1</b>		<b>SRXN1</b>	
<b>CpG*</b>	<b>CpG</b>	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,33	1,00	0,33	-1,00	0,33	-1,00	0,33	-1,00	0,33	-1,00	0,33	-1,00	0,33	-1,00	0,33	-1,00
2	cg02428100	1,00	0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50
3	cg26500801	1,00	0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50
4	cg03890664	1,00	0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50
5	cg15676203	1,00	0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50
6	cg06911149	1,00	0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50
7	cg15204119	1,00	-0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50
8	cg26988016	1,00	0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50
9	cg20226327	1,00	0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50
10	cg10505024	1,00	0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50
11	cg07695362	1,00	0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50	1,00	-0,50
12	cg00522555	0,33	-0,87	0,33	0,87	0,33	0,87	0,33	0,87	1,00	-0,50	0,33	0,87	0,33	0,87	0,33	0,87
13	cg01018726	1,00	-0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50
14	cg22779878	1,00	-0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50
15	cg02337283	1,00	-0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50
16	cg01586432	1,00	-0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.



**B) LUAD\_EGFR\_mutated\_early\_stages**

CpG*	CpG	<b>NRF2</b>		<b>GCLC</b>		<b>ABCC2</b>		<b>PGD</b>		<b>GPX2</b>		<b>AKR1C1</b>		<b>TXNRD1</b>		<b>SRXN1</b>	
		P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,23	0,11	0,39	-0,08	0,53	0,06	0,43	-0,07	0,02	-0,22	0,02	-0,21	0,61	-0,05	0,00	-0,30
2	cg02428100	0,93	0,01	0,26	0,10	0,10	0,15	0,50	-0,06	0,72	0,03	0,76	-0,03	0,27	0,10	0,29	0,10
3	cg26500801	0,37	0,08	0,77	-0,03	0,75	0,03	0,06	-0,17	0,31	-0,09	0,16	-0,13	0,90	0,01	0,10	-0,15
4	cg03890664	0,43	0,07	0,48	-0,07	0,62	0,05	0,08	-0,16	0,40	-0,08	0,83	0,02	0,04	0,18	0,77	-0,03
5	cg15676203	0,21	0,12	0,67	0,04	0,84	0,02	0,35	-0,09	0,50	0,06	0,98	0,00	0,09	0,16	0,38	-0,08
6	cg06911149	0,67	-0,04	0,86	0,02	0,09	0,16	0,06	-0,17	0,95	0,01	0,34	-0,09	0,06	0,17	0,58	-0,05
7	cg15204119	0,60	0,05	0,73	0,03	0,15	-0,13	0,81	-0,02	0,00	-0,29	0,01	-0,24	0,70	-0,04	0,53	-0,06
8	cg26988016	0,28	0,10	0,48	0,07	0,04	0,19	0,95	-0,01	0,18	-0,12	0,85	0,02	0,00	0,33	0,75	-0,03
9	cg20226327	0,61	-0,05	0,88	0,01	0,81	-0,02	0,22	-0,11	0,00	-0,27	0,07	-0,17	0,85	-0,02	0,26	-0,10
10	cg10505024	0,23	-0,11	0,40	-0,08	0,21	-0,12	0,69	-0,04	0,02	-0,22	0,06	-0,18	0,94	0,01	0,61	-0,05
11	cg07695362	0,24	-0,11	0,73	0,03	0,28	-0,10	0,80	-0,02	0,27	-0,10	0,39	-0,08	0,32	-0,09	0,80	-0,02
12	cg00522555	0,02	-0,22	0,43	-0,07	0,39	-0,08	0,29	-0,10	0,58	0,05	0,25	-0,11	0,02	-0,21	0,62	0,05
13	cg01018726	0,13	-0,14	0,20	-0,12	0,03	-0,20	0,87	-0,01	0,60	0,05	0,35	-0,09	0,07	-0,16	0,90	-0,01
14	cg22779878	0,02	-0,21	0,02	-0,22	0,15	-0,13	0,56	-0,05	0,09	-0,16	0,00	-0,26	0,95	0,01	0,39	-0,08
15	cg02337283	0,65	-0,04	0,66	0,04	0,45	-0,07	0,41	0,08	0,49	-0,06	0,02	-0,22	0,92	0,01	0,28	0,10
16	cg01586432	0,84	-0,02	0,01	-0,23	0,00	-0,27	0,15	-0,13	0,13	-0,14	0,06	-0,17	0,59	-0,05	0,50	-0,06

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.

C) LUAD\_EGFR\_wild type\_all\_stages

		<b>NRF2</b>		<b>GCLC</b>		<b>ABCC2</b>		<b>PGD</b>		<b>GPX2</b>		<b>AKR1C1</b>		<b>TXNRD1</b>		<b>SRXN1</b>	
<b>CpG*</b>	<b>CpG</b>	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,06	0,25	0,94	-0,01	0,20	-0,17	0,66	-0,06	0,04	-0,27	0,59	-0,07	0,33	0,13	0,22	0,16
2	cg02428100	0,44	-0,11	0,57	-0,08	0,48	-0,09	0,94	-0,01	0,21	0,17	0,93	0,01	0,32	-0,13	0,24	0,16
3	cg26500801	0,08	-0,24	0,45	-0,10	1,00	0,00	0,62	-0,07	0,85	0,03	0,81	0,03	0,07	-0,24	0,88	-0,02
4	cg03890664	0,85	-0,02	0,63	0,06	0,45	-0,10	0,55	0,08	0,58	0,08	0,21	0,17	0,55	0,08	0,22	0,17
5	cg15676203	0,10	-0,22	0,42	-0,11	0,72	-0,05	0,20	-0,17	0,40	0,11	0,44	-0,10	0,28	-0,14	0,97	0,00
6	cg06911149	0,12	-0,21	0,14	-0,20	0,88	-0,02	0,64	-0,06	0,17	0,18	0,62	-0,07	0,50	-0,09	0,08	0,23
7	cg15204119	0,29	0,14	0,53	0,08	0,02	-0,31	0,95	0,01	0,70	0,05	0,32	0,13	0,61	-0,07	0,52	0,09
8	cg26988016	0,07	-0,24	0,08	-0,23	0,45	-0,10	0,90	-0,02	0,26	-0,15	0,39	-0,12	0,48	-0,10	0,37	-0,12
9	cg20226327	0,22	0,16	0,54	-0,08	0,00	-0,39	0,56	-0,08	0,00	-0,39	0,06	-0,25	0,99	0,00	0,63	0,07
10	cg10505024	0,03	0,28	0,39	-0,12	0,00	-0,44	0,52	-0,09	0,05	-0,26	0,02	-0,30	0,91	-0,02	0,15	0,19
11	cg07695362	0,81	0,03	0,72	-0,05	0,31	-0,14	0,10	-0,22	0,05	-0,26	0,03	-0,28	0,76	-0,04	0,53	0,08
12	cg00522555	0,12	-0,21	0,10	0,22	0,95	0,01	0,61	-0,07	0,46	-0,10	0,80	-0,03	0,74	-0,04	0,15	-0,20
13	cg01018726	0,76	0,04	0,73	0,05	0,71	-0,05	0,92	-0,01	0,36	-0,12	0,45	-0,10	0,49	0,09	0,96	-0,01
14	cg22779878	0,85	0,03	0,27	-0,15	0,37	-0,12	0,60	-0,07	0,57	-0,08	0,18	-0,18	0,64	0,06	0,09	0,23
15	cg02337283	0,18	-0,18	0,32	0,13	0,82	0,03	0,40	0,11	0,28	0,15	0,87	0,02	0,82	0,03	0,22	0,17
16	cg01586432	0,42	0,11	0,09	-0,23	0,03	-0,29	0,58	-0,07	0,15	-0,19	0,32	-0,13	0,82	-0,03	0,29	0,14

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.

D) LUAD\_EGFR\_mutated\_all\_stages

CpG*	CpG	NRF2		GCLC		ABCC2		PGD		GPX2		AKR1C1		TXNRD1		SRXN1	
		P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,31	0,05	0,02	-0,11	0,36	0,05	0,00	-0,18	0,19	-0,07	0,08	-0,09	0,11	-0,08	0,00	-0,16
2	cg02428100	0,76	0,02	0,80	0,01	0,20	0,07	0,98	0,00	0,28	0,05	0,92	0,00	0,21	0,06	0,76	-0,02
3	cg26500801	0,04	0,10	0,23	-0,06	0,02	0,12	0,43	-0,04	0,65	0,02	0,47	-0,04	0,21	0,06	0,11	-0,08
4	cg03890664	0,72	0,02	0,55	-0,03	0,75	0,02	0,07	-0,09	0,42	-0,04	0,41	-0,04	0,31	0,05	0,07	-0,09
5	cg15676203	0,86	0,01	0,49	0,03	0,02	0,12	0,77	0,01	0,02	0,12	0,39	0,04	0,53	0,03	0,26	-0,06
6	cg06911149	0,07	-0,09	0,81	-0,01	0,01	0,13	0,67	-0,02	0,18	0,07	0,81	0,01	0,15	0,07	0,05	-0,10
7	cg15204119	0,66	0,02	0,54	0,03	0,66	0,02	0,38	0,04	0,35	-0,05	0,09	-0,09	0,80	0,01	0,95	0,00
8	cg26988016	0,71	0,02	0,76	0,02	0,38	0,04	0,32	0,05	0,62	-0,03	0,24	-0,06	0,01	0,14	0,23	-0,06
9	cg20226327	0,39	-0,04	0,07	-0,09	0,00	-0,14	0,00	-0,21	0,00	-0,35	0,00	-0,32	0,00	-0,17	0,00	-0,19
10	cg10505024	0,30	-0,05	0,32	-0,05	0,01	-0,14	0,00	-0,17	0,00	-0,28	0,00	-0,28	0,15	-0,07	0,01	-0,14
11	cg07695362	0,29	-0,05	0,86	0,01	0,00	-0,18	0,87	0,01	0,06	-0,09	0,03	-0,11	0,16	-0,07	0,92	0,00
12	cg00522555	0,61	0,03	0,03	-0,11	0,11	-0,08	0,00	-0,16	0,45	-0,04	0,24	-0,06	0,01	-0,14	0,77	-0,01
13	cg01018726	0,22	-0,06	0,04	-0,10	0,26	-0,06	0,11	-0,08	0,35	-0,05	0,20	-0,06	0,19	-0,07	0,99	0,00
14	cg22779878	0,01	-0,13	0,07	-0,09	0,01	-0,13	0,00	-0,17	0,00	-0,27	0,00	-0,35	0,12	-0,08	0,00	-0,17
15	cg02337283	0,25	0,06	0,84	0,01	0,12	-0,08	0,19	0,07	0,69	0,02	0,38	-0,04	0,57	-0,03	0,02	0,12
16	cg01586432	0,49	-0,04	0,00	-0,21	0,00	-0,26	0,00	-0,14	0,00	-0,27	0,00	-0,27	0,01	-0,13	0,01	-0,13

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.

E) LUAD\_KRAS\_wild type\_early stages

CpG*	CpG	<b>NRF2</b>		<b>GCLC</b>		<b>ABCC2</b>		<b>PGD</b>		<b>GPX2</b>		<b>AKR1C1</b>		<b>TXNRD1</b>		<b>SRXN1</b>	
		P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,26	0,11	0,09	-0,17	0,49	0,07	0,24	-0,12	0,06	-0,18	0,01	-0,25	0,42	-0,08	0,00	-0,32
2	cg02428100	0,93	-0,01	0,08	0,17	0,07	0,18	0,71	-0,04	0,95	0,01	0,86	0,02	0,13	0,15	0,65	0,05
3	cg26500801	0,22	0,12	0,68	-0,04	0,99	0,00	0,09	-0,17	0,08	-0,17	0,16	-0,14	0,78	0,03	0,04	-0,20
4	cg03890664	0,88	0,01	0,38	-0,09	0,59	0,05	0,10	-0,16	0,10	-0,16	0,87	-0,02	0,17	0,14	0,19	-0,13
5	cg15676203	0,20	0,13	0,57	0,06	0,54	0,06	0,70	-0,04	0,57	0,06	0,87	0,02	0,06	0,19	0,26	-0,11
6	cg06911149	0,98	0,00	0,53	0,06	0,04	0,20	0,12	-0,15	0,83	-0,02	0,83	-0,02	0,02	0,23	0,33	-0,10
7	cg15204119	0,74	-0,03	0,65	0,04	0,48	-0,07	0,75	-0,03	0,00	-0,31	0,01	-0,27	0,83	-0,02	0,42	-0,08
8	cg26988016	0,32	0,10	0,41	0,08	0,06	0,19	0,70	-0,04	0,19	-0,13	0,81	-0,02	0,00	0,33	0,49	-0,07
9	cg20226327	0,99	0,00	0,78	0,03	0,96	0,00	0,15	-0,14	0,01	-0,26	0,25	-0,11	0,86	0,02	0,20	-0,13
10	cg10505024	0,33	-0,10	0,97	0,00	0,49	-0,07	0,62	-0,05	0,07	-0,18	0,44	-0,08	0,46	0,07	0,40	-0,08
11	cg07695362	0,31	-0,10	0,63	0,05	0,44	-0,08	0,89	-0,01	0,59	-0,05	0,96	0,00	0,75	-0,03	0,84	-0,02
12	cg00522555	0,13	-0,15	0,17	-0,14	0,08	-0,17	0,23	-0,12	0,72	0,04	0,22	-0,12	0,02	-0,24	0,44	0,08
13	cg01018726	0,13	-0,15	0,26	-0,11	0,03	-0,21	0,37	-0,09	0,44	0,08	0,45	-0,08	0,09	-0,17	0,88	-0,01
14	cg22779878	0,04	-0,21	0,11	-0,16	0,18	-0,13	0,41	-0,08	0,09	-0,17	0,01	-0,24	0,39	0,09	0,14	-0,15
15	cg02337283	0,80	-0,03	0,63	0,05	0,46	-0,07	0,59	0,05	0,51	-0,07	0,04	-0,21	0,96	0,01	0,60	0,05
16	cg01586432	0,81	-0,02	0,10	-0,16	0,02	-0,23	0,17	-0,13	0,20	-0,13	0,25	-0,11	0,69	0,04	0,47	-0,07

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.

F) LUAD\_KRAS mutated\_early stages

		<b>NRF2</b>		<b>GCLC</b>		<b>ABCC2</b>		<b>PGD</b>		<b>GPX2</b>		<b>AKR1C1</b>		<b>TXNRD1</b>		<b>SRXN1</b>	
<b>CpG*</b>	<b>CpG</b>	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,61	0,13	0,23	0,30	0,84	-0,05	0,56	0,15	0,01	-0,61	0,95	-0,02	0,78	-0,07	0,55	-0,15
2	cg02428100	0,54	0,16	0,15	-0,35	0,97	-0,01	0,43	-0,20	0,84	0,05	0,11	-0,39	0,23	-0,30	0,25	0,28
3	cg26500801	0,31	-0,25	0,88	-0,04	0,40	0,21	0,41	-0,21	0,33	0,24	0,51	-0,16	0,43	-0,20	0,54	0,16
4	cg03890664	0,36	0,23	0,23	-0,30	0,50	-0,17	0,49	-0,17	1,00	0,00	0,61	-0,13	0,90	-0,03	0,31	0,25
5	cg15676203	0,86	0,04	0,67	-0,11	0,50	-0,17	0,15	-0,35	0,74	0,09	0,57	-0,14	0,23	-0,30	0,63	0,12
6	cg06911149	0,43	-0,20	0,11	-0,39	0,75	-0,08	0,14	-0,36	0,60	0,13	0,02	-0,55	0,08	-0,42	0,59	0,14
7	cg15204119	0,25	0,29	0,59	-0,14	0,04	-0,49	0,87	-0,04	0,26	-0,28	0,31	-0,25	0,30	-0,26	0,90	-0,03
8	cg26988016	0,37	0,22	0,29	-0,26	0,93	0,02	0,95	-0,02	0,56	-0,15	0,91	0,03	0,86	0,05	0,56	0,15
9	cg20226327	0,40	-0,21	0,17	-0,34	0,37	-0,23	0,66	-0,11	0,12	-0,38	0,02	-0,56	0,14	-0,36	0,86	-0,05
10	cg10505024	0,96	0,01	0,01	-0,58	0,20	-0,32	0,64	-0,12	0,21	-0,31	0,00	-0,67	0,20	-0,31	0,47	0,18
11	cg07695362	0,82	-0,06	0,34	-0,24	0,12	-0,38	0,48	-0,18	0,11	-0,39	0,03	-0,51	0,05	-0,47	0,97	0,01
12	cg00522555	0,00	-0,66	0,07	0,44	0,03	0,51	0,44	0,20	0,20	0,32	0,61	0,13	0,38	0,22	0,93	0,02
13	cg01018726	0,44	0,20	0,95	0,02	0,37	-0,22	0,29	0,26	0,78	0,07	0,66	0,11	0,69	0,10	0,65	0,11
14	cg22779878	0,52	-0,16	0,01	-0,57	0,84	-0,05	0,81	-0,06	0,70	0,10	0,10	-0,40	0,20	-0,32	0,27	0,28
15	cg02337283	0,39	-0,22	0,94	0,02	0,49	0,18	0,08	0,42	0,76	-0,08	0,72	-0,09	0,76	0,08	0,07	0,43
16	cg01586432	0,94	0,02	0,01	-0,58	0,19	-0,32	0,45	-0,19	0,91	-0,03	0,04	-0,50	0,09	-0,41	0,58	0,14

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.

**G) LUAD\_KRAS wild type\_all stages**

CpG*	CpG	<b>NRF2</b>		<b>GCLC</b>		<b>ABCC2</b>		<b>PGD</b>		<b>GPX2</b>		<b>AKR1C1</b>		<b>TXNRD1</b>		<b>SRXN1</b>	
		P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,03	-0,11	0,09	0,09	0,00	1,00	0,00	0,17	0,11	-0,08	0,01	-0,13	0,88	0,01	0,01	0,14
2	cg02428100	0,89	0,01	0,96	0,00	0,03	0,11	0,81	0,01	0,00	-0,33	0,00	-0,23	0,54	-0,03	1,00	0,00
3	cg26500801	0,01	-0,12	0,18	-0,07	0,03	0,11	0,27	-0,06	0,00	-0,23	0,01	-0,13	0,00	-0,23	0,22	-0,06
4	cg03890664	0,22	-0,06	0,77	-0,02	0,02	0,12	0,47	0,04	0,00	-0,30	0,00	-0,34	0,70	-0,02	0,83	0,01
5	cg15676203	0,03	-0,11	0,27	-0,06	0,03	0,11	0,97	0,00	0,00	-0,39	0,00	-0,36	0,43	-0,04	0,68	-0,02
6	cg06911149	0,01	-0,13	0,17	-0,07	0,00	0,17	0,66	0,02	0,00	-0,40	0,00	-0,35	0,32	-0,05	0,96	0,00
7	cg15204119	0,03	0,11	0,48	-0,04	0,63	0,02	0,58	0,03	0,02	-0,12	0,00	-0,17	0,09	0,09	0,80	0,01
8	cg26988016	0,04	-0,10	0,14	0,07	0,00	0,16	0,01	0,14	0,00	-0,26	0,00	-0,33	0,95	0,00	0,02	0,11
9	cg20226327	0,76	0,02	0,00	0,42	0,00	0,19	0,00	0,49	0,32	0,05	0,72	-0,02	0,00	0,29	0,00	0,78
10	cg10505024	0,68	0,02	0,00	0,48	0,01	0,14	0,00	0,65	0,21	0,06	0,07	-0,09	0,00	0,37	0,00	1,00
11	cg07695362	0,00	0,18	0,00	0,26	0,88	0,01	0,00	0,31	0,15	0,07	0,01	-0,14	0,00	1,00	0,00	0,37
12	cg00522555	0,00	0,23	0,25	0,06	0,01	-0,13	0,06	-0,10	0,00	0,45	0,00	1,00	0,01	-0,14	0,07	-0,09
13	cg01018726	0,00	0,20	0,04	0,10	0,11	-0,08	0,56	0,03	0,00	1,00	0,00	0,45	0,15	0,07	0,21	0,06
14	cg22779878	0,06	0,10	0,00	0,50	0,00	0,17	0,00	1,00	0,56	0,03	0,06	-0,10	0,00	0,31	0,00	0,65
15	cg02337283	0,00	1,00	0,01	0,13	0,03	-0,11	0,06	0,10	0,00	0,20	0,00	0,23	0,00	0,18	0,68	0,02
16	cg01586432	0,01	0,13	0,00	1,00	0,09	0,09	0,00	0,50	0,04	0,10	0,25	0,06	0,00	0,26	0,00	0,48

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.

H) LUAD\_KRAS mutated\_all stages

CpG*	CpG	<b>NRF2</b>		<b>GCLC</b>		<b>ABCC2</b>		<b>PGD</b>		<b>GPX2</b>		<b>AKR1C1</b>		<b>TXNRD1</b>		<b>SRXN1</b>	
		P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,57	0,07	0,82	0,03	0,53	-0,08	1,00	0,00	0,05	-0,25	0,73	-0,04	0,83	0,03	0,91	-0,01
2	cg02428100	0,18	-0,17	0,75	-0,04	0,64	0,06	0,64	0,06	0,25	0,15	0,96	-0,01	0,72	-0,05	0,08	0,23
3	cg26500801	0,10	-0,21	0,85	-0,02	0,70	0,05	0,99	0,00	0,77	0,04	0,97	-0,01	0,43	-0,10	0,22	0,16
4	cg03890664	0,23	0,16	0,68	0,05	0,30	-0,13	0,43	0,10	0,89	-0,02	0,54	0,08	0,42	0,10	0,08	0,22
5	cg15676203	0,57	-0,07	0,23	-0,16	0,71	-0,05	0,33	-0,13	0,48	0,09	0,81	-0,03	0,46	-0,10	0,31	0,13
6	cg06911149	0,02	-0,30	0,07	-0,23	0,32	-0,13	0,21	-0,16	0,75	0,04	0,02	-0,30	0,32	-0,13	0,21	0,16
7	cg15204119	0,61	0,07	0,89	-0,02	0,07	-0,23	0,78	0,04	0,79	0,03	0,46	0,10	0,49	-0,09	0,56	0,07
8	cg26988016	0,88	-0,02	0,37	-0,12	0,50	-0,09	0,18	0,17	0,20	-0,16	0,71	-0,05	0,88	-0,02	0,74	0,04
9	cg20226327	0,86	0,02	0,30	-0,13	0,18	-0,17	0,90	-0,02	0,09	-0,22	0,02	-0,30	0,13	-0,20	0,68	0,05
10	cg10505024	0,88	0,02	0,35	-0,12	0,19	-0,17	0,99	0,00	0,28	-0,14	0,01	-0,32	0,39	-0,11	0,38	0,11
11	cg07695362	0,73	-0,04	0,15	-0,18	0,01	-0,35	0,12	-0,20	0,02	-0,29	0,01	-0,35	0,03	-0,27	0,92	-0,01
12	cg00522555	0,05	-0,25	0,35	0,12	0,49	0,09	0,48	-0,09	0,98	0,00	0,41	-0,11	0,90	0,02	0,45	-0,10
13	cg01018726	0,61	0,07	0,97	0,01	0,96	-0,01	0,63	0,06	0,73	0,05	0,80	0,03	0,40	0,11	0,67	0,05
14	cg22779878	0,35	-0,12	0,18	-0,17	0,41	-0,11	0,84	0,03	0,79	-0,03	0,18	-0,17	0,37	-0,12	0,29	0,14
15	cg02337283	0,28	-0,14	0,69	-0,05	0,79	0,03	0,07	0,23	0,32	0,13	0,39	0,11	0,19	0,17	0,33	0,12
16	cg01586432	0,63	0,06	0,02	-0,30	0,01	-0,31	0,31	-0,13	0,26	-0,14	0,10	-0,21	0,05	-0,25	0,57	0,07

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.

I) LUSC\_KRAS\_wild type\_all stages

CpG*	CpG	<b>NRF2</b>		<b>GCLC</b>		<b>ABCC2</b>		<b>PGD</b>		<b>GPX2</b>		<b>AKR1C1</b>		<b>TXNRD1</b>		<b>SRXN1</b>	
		P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,00	-0,24	0,00	-0,18	0,59	0,03	0,00	-0,16	0,00	-0,20	0,00	-0,16	0,04	-0,11	0,31	-0,05
2	cg02428100	0,10	-0,09	0,54	0,03	0,74	-0,02	0,28	-0,06	0,16	-0,07	0,25	-0,06	0,69	-0,02	0,18	-0,07
3	cg26500801	0,11	-0,09	0,82	-0,01	0,88	-0,01	0,05	-0,10	0,24	-0,06	0,08	-0,09	0,36	-0,05	0,29	-0,06
4	cg03890664	0,91	-0,01	0,17	0,07	0,46	0,04	0,96	0,00	0,60	0,03	0,78	0,02	0,37	0,05	0,79	-0,01
5	cg15676203	0,02	-0,12	0,50	-0,04	0,55	0,03	0,20	-0,07	0,21	-0,07	0,25	-0,06	0,45	-0,04	0,77	-0,02
6	cg06911149	0,26	-0,06	0,72	0,02	0,46	0,04	0,09	-0,09	0,36	-0,05	0,31	-0,06	0,20	-0,07	0,41	-0,04
7	cg15204119	0,11	-0,09	0,33	-0,05	0,96	0,00	0,02	-0,12	0,66	-0,02	0,03	-0,11	0,01	-0,13	0,04	-0,11
8	cg26988016	0,84	-0,01	0,12	-0,08	0,94	0,00	0,02	-0,12	0,02	-0,13	0,08	-0,09	0,06	-0,10	0,07	-0,10
9	cg20226327	0,00	-0,23	0,00	-0,20	0,02	-0,12	0,00	-0,25	0,00	-0,26	0,00	-0,22	0,00	-0,18	0,00	-0,18
10	cg10505024	0,00	-0,23	0,00	-0,22	0,19	-0,07	0,00	-0,16	0,00	-0,18	0,00	-0,18	0,01	-0,14	0,03	-0,11
11	cg07695362	0,04	-0,11	0,02	-0,12	0,14	-0,08	0,10	-0,09	0,01	-0,14	0,02	-0,13	0,04	-0,11	0,09	-0,09
12	cg00522555	0,40	0,04	0,91	-0,01	0,14	-0,08	0,57	-0,03	0,78	0,01	0,81	-0,01	0,68	-0,02	0,23	-0,06
13	cg01018726	0,21	0,07	0,65	-0,02	0,93	0,00	0,21	0,07	0,37	0,05	0,23	0,06	0,97	0,00	0,88	0,01
14	cg22779878	0,00	-0,34	0,00	-0,26	0,93	0,00	0,00	-0,21	0,00	-0,27	0,00	-0,26	0,00	-0,20	0,01	-0,13
15	cg02337283	0,08	-0,10	0,03	-0,11	0,08	-0,09	0,50	-0,04	0,03	-0,12	0,01	-0,13	0,08	-0,09	0,52	-0,03
16	cg01586432	0,09	-0,09	0,19	-0,07	0,08	0,09	0,39	0,05	0,95	0,00	0,87	0,01	0,32	0,05	0,05	0,10

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.

L) LUSC\_KRAS mutated\_all stages



		<b>NRF2</b>		<b>GCLC</b>		<b>ABCC2</b>		<b>PGD</b>		<b>GPX2</b>		<b>AKR1C1</b>		<b>TXNRD1</b>		<b>SRXN1</b>	
<b>CpG*</b>	<b>CpG</b>	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R	P value	R
1	cg25801292	0,70	-0,11	0,43	-0,22	0,57	-0,16	0,66	0,13	0,98	0,01	0,70	-0,11	0,68	0,12	0,83	-0,06
2	cg02428100	0,53	-0,18	0,18	0,37	0,08	0,47	0,49	0,19	0,55	0,17	0,40	0,24	0,35	0,26	0,90	0,04
3	cg26500801	0,86	0,05	0,59	0,15	0,10	0,44	0,44	0,21	0,70	0,11	0,62	0,14	0,99	0,00	0,60	-0,15
4	cg03890664	0,22	0,34	0,05	0,52	0,22	0,34	0,09	0,45	0,26	0,31	0,08	0,47	0,17	0,38	0,31	0,28
5	cg15676203	0,55	0,17	0,03	0,56	0,05	0,52	0,13	0,41	0,21	0,34	0,15	0,39	0,23	0,33	0,61	0,14
6	cg06911149	0,96	0,01	0,28	0,30	0,11	0,44	0,29	0,29	0,52	0,18	0,59	0,15	0,84	0,06	0,98	-0,01
7	cg15204119	0,19	0,36	0,09	0,46	0,06	0,49	0,02	0,62	0,12	0,42	0,10	0,45	0,34	0,26	0,35	0,26
8	cg26988016	0,28	0,30	0,75	0,09	0,70	0,11	0,73	0,10	0,94	-0,02	0,98	0,01	0,71	-0,10	0,82	-0,06
9	cg20226327	0,43	-0,22	0,14	-0,40	0,06	-0,50	0,18	-0,36	0,09	-0,45	0,08	-0,47	0,19	-0,36	0,25	-0,32
10	cg10505024	0,17	-0,38	0,24	-0,33	0,31	-0,28	0,33	-0,27	0,52	-0,18	0,33	-0,27	0,97	-0,01	0,92	0,03
11	cg07695362	0,63	-0,14	0,96	-0,01	0,09	-0,45	0,62	-0,14	0,74	-0,09	0,80	-0,07	0,97	0,01	0,74	-0,09
12	cg00522555	0,15	-0,39	0,09	-0,45	0,45	-0,21	0,10	-0,44	0,16	-0,38	0,13	-0,41	0,21	-0,34	0,30	-0,28
13	cg01018726	0,22	-0,34	0,05	-0,52	0,31	-0,28	0,08	-0,46	0,26	-0,31	0,09	-0,46	0,22	-0,34	0,30	-0,28
14	cg22779878	0,01	-0,69	0,07	-0,48	0,65	-0,13	0,01	-0,63	0,04	-0,54	0,05	-0,53	0,20	-0,35	0,15	-0,39
15	cg02337283	0,45	0,21	0,59	-0,15	0,35	-0,26	0,71	-0,10	0,99	0,00	0,84	0,06	0,91	0,03	0,74	0,09
16	cg01586432	0,02	-0,59	0,19	-0,36	0,83	-0,06	0,18	-0,37	0,60	-0,15	0,36	-0,25	0,72	-0,10	0,78	-0,08

\*CpG number refers to the position of CpGs indicated in the legend of Figure 8.