مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، فروردین ۱۳۹۶، دوره ۷۵، شماره ۱، صفحه‌های ۱ تا ۹

استرس اکسیداتیو: پیشرفت و توسعه سرطان پستان: *مقاله مروری*

آرش سلمانی‌نژاد[۱]
پریسا کنگری[۱]
عباس شکوری[۲*]

۱- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲- گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، خیابان شانزده آذر، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی
تلفن: ۶۶۹۱۴۵۴۵-۰۲۱
E-mail: shakooria@tums.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۵/۰۸/۰۴ ویرایش: ۱۳۹۶/۰۱/۱۸ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۱/۳۰ آنلاین: ۱۳۹۶/۰۱/۳۱

چکیده

استرس اکسیداتیو ناشی از عدم تعادل در وضعیت ردوکس بدن است که طی آن، افزایش رادیکال‌های آزاد بدن منجر به آسیب‌های بافتی می‌گردد. از مهم‌ترین رادیکال‌های آزاد، گونه‌های فعال اکسیژن است که از طریق مسیرهای مختلف متابولیکی مانند متابولیسم هوازی در زنجیره تنفسی میتوکندری، تولید می‌شود و نقش کلیدی در شروع و پیشرفت انواع سرطان دارد. گونه‌های فعال اکسیژن از طریق مسیرهای مختلف سیگنالینگ و هدایت پیام در بدن ازجمله عامل‌های رشد و مسیرهای میتوژنیک، می‌تواند بسیاری از فرآیندهای سلولی مانند رشد و تکثیر را تحت کنترل خود درآورده و با تحریک رشد بی‌رویه سلولی در ایجاد توده‌های توموری و شروع فرآیند سرطان‌زایی، نقش مهمی ایفا کند. بروز استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش گونه‌های فعال و کاهش توان سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی بدن، در سلول‌های سرطانی منجر به تحریک رگ‌زایی و متاستاز می‌گردد، که این فرآیندها نیز از عوامل اصلی گسترش و توسعه سرطان محسوب می‌شوند. رادیکال‌های آزاد در بدن از طریق واکنش با مولکول‌های زیستی سبب ایجاد ترکیب‌هایی مانند مالون‌دی‌آلدیید و هیدروکسی‌گوانوزین می‌گردند که از آن‌ها می‌توان به‌عنوان شاخصی در تشخیص سرطان‌ها استفاده نمود. در این مقاله مروری رادیکال‌های آزاد به‌عنوان عوامل اکسیدان، آنتی‌اکسیدان‌ها به‌عنوان سیستم دفاعی بدن، بیومارکرهای استرس اکسیداتیو و همچنین نقش موارد گفته‌شده در انواع سرطان از جمله سرطان پستان مورد بحث و بررسی قرار گرفته است.

کلمات کلیدی: استرس اکسیداتیو، سرطان سینه، گونه‌های اکسیژن فعال.

امروزه سرطان یکی از مهمترین مشکلات سلامتی افراد و از شایع‌ترین علل مرگ‌ومیر در سطح جهان می‌باشد. سرطان در واقع حاصل رشد و تکثیر بی‌رویه سلولی در نتیجه جهش در DNA است. حاصل جهش‌های ایجادشده در DNA، تبدیل پروتو انکوژن‌ها به انکوژن‌ها و تغییر بیان آن‌هاست که می‌تواند منجر به افزایش تکثیر سلولی و در نهایت تبدیل یک سلول عادی به یک سلول تکثیرشونده بدخیم شود. از ویژگی‌های سلول‌های سرطانی می‌توان به ممانعت مهار تماسی، مقاومت در برابر مرگ سلولی، عدم حساسیت به سیگنال‌های توقف‌کننده رشد سلول اشاره نمود همچنین یکی از ویژگی‌های اصلی سلول‌های سرطانی رگ‌زایی می‌باشد.[۱-۳]

در بین انواع سرطان‌ها، سرطان پستان از شایع‌ترین سرطان‌ها در زنان و دارای بیشترین میزان مرگ‌ومیر در سطح جهان می‌باشد. به‌طوری‌که سالانه ۵۰۲,۰۰۰ زن به‌علت ابتلا به این بیماری جان خود را از دست می‌دهند. اتیولوژی سرطان پستان چندعاملی بوده و عمده عامل‌های خطر آن شامل سن، یائسگی دیررس، مصرف داروهای خوراکی ضد بارداری، هورمون درمانی، سابقه خانوادگی، سابقه بیماری‌های خوش‌خیم پستان، چاقی مفرط و وزن بالا می‌باشند. عامل‌های خطر گفته‌شده اثرات خود را از طریق استرس اکسیداتیو نشان می‌دهند.[۴] آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو در بسیاری از انواع بیماری‌ها، شامل بیماری‌های عصبی (آلزایمر و پارکینسون)، دیابت، آتروزسکلرزیس، آرتریت، التهاب و از همه مهم‌تر در انواع سرطان‌ها

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-30]

مانند سرطان پستان دخیل می‌باشد.[۵و۶] استرس اکسیداتیو در واقع عدم تعادل نسبت بین اکسیدان‌ها (رادیکال‌های آزاد) و آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشد که طی آن در وضعیت ردوکس بدن و واکنش‌های اکسایش- کاهش اختلال به‌وجود می‌آید. این اختلال حاصل افزایش رادیکال‌های آزاد و عدم تعادل بین تولید و حذف گونه‌های فعال در بدن و کاهش توان سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی می‌باشد.[۷-۱۰]

بسیاری از فرآیندهای سلولی شامل متابولیسم سلولی، مسیرهای انتقال پیام، مسیرهای تنظیم بیان ژن، تکثیر سلول و همچنین مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول تحت تاثیر استرس اکسیداتیو قرار می‌گیرند.[۹و۱۱] افزایش رادیکال‌های آزاد موجب تغییر در ساختار و عملکرد مولکول‌های زیستی اصلی بدن شامل پروتیین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلییک و در نهایت منجر به آسیب بافتی می‌گردد. محصولات حاصل از این آسیب به‌عنوان بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در ارزیابی و تشخیص انواع سرطان‌ها مانند سرطان پستان به‌عنوان تومور مارکر استفاده می‌شوند.[۶و۷و۱۲]

رادیکال‌های آزاد به‌دلیل داشتن الکترون ناپیوندی، تمایل به واکنش با دیگر ترکیبات داشته و به‌عنوان پذیرنده الکترون و عامل اکسیدان عمل می‌کنند. مهمترین اکسیدان‌ها شامل گونه‌های فعال اکسیژن، نیتروژن، گونه‌های فعال کلرید و سولفور می‌باشند. از مهمترین اکسیدان‌ها و عامل اصلی آسیب اکسیداتیو به مولکول‌های زیستی بدن می‌توان به Reactive oxygen species (ROS) اشاره نمود که در ایجاد سایر گونه‌های فعال مانند Reactive nitrogen species (RNS) نقش مهمی بر عهده دارد.[۶و۱۲-۱۴] از منابع داخلی گونه‌های فعال اکسیژن می‌توان به میتوکندری، پراکسی‌زوم‌ها، سلول‌های التهابی (نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماکروفاژها)، فلاوین‌ها، آدرنالین‌ها و دوپامین، کوییننون‌ها، آنزیم‌های کمپلکس سیتوکروم P450، NADPH اکسیدازها و گزانتین اکسیداز و از منابع خارجی می‌توان به آلودگی‌های محیطی، اشعه‌ها و پرتوهای نوری و همچنین ترکیبات شیمیایی مانند داروهای ضد سرطان، دود سیگار و الکل اشاره نمود.[۵و۱۲و۱۵] گونه‌های فعال اکسیژن شامل سوپراکسید آنیون (O_2^-)، رادیکال هیدروکسیل (OH) و پراکسید هیدروژن (H_2O_2) می‌باشند که رادیکال هیدروکسیل واکنش‌پذیرترین گونه‌های فعال اکسیژن بوده و از طریق مسیر فنتون طی واکنش H_2O_2 با فلزات از جمله آهن ایجاد می‌شود.[۱۶-۱۸]

اولین و مهم‌ترین گونه‌های فعال اکسیژن در بدن، آنیون سوپراکسید می‌باشد که طی واکنش‌های فسفریلاسیون اکسایشی و همچنین انتقال الکترون در زنجیره تنفسی در غشای داخلی میتوکندی (منبع اصلی گونه‌های فعال اکسیژن) تولید می‌شود. این گونه فعال از طریق واکنش با سایر ترکیبات سبب ایجاد سایر گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن می‌گردد.[۶و۱۲] همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد از اهداف گونه‌های فعال اکسیژن پروتیین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلییک می‌باشد که متابولیت‌های حاصل از این آسیب به‌عنوان بیومارکرهای استرس اکسیداتیو در انواع بیماری‌ها و سرطان‌ها مانند سرطان پستان استفاده می‌شوند.[۱۵و۱۹]

آنتی‌اکسیدان‌ها مکانیسم‌های دفاعی بدن در برابر اکسیدان‌ها هستند که در حفظ وضعیت ردوکس و حذف گونه‌های فعال و برقراری تعادل بین واکنش‌های اکسایش- کاهش در بدن نقش مهمی را ایفا می‌کنند. مهم‌ترین و فراوان‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی شامل کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز و آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی شامل ویتامین E، ویتامین C (آسکوربیک اسید)، ویتامین A، فلاوونوییدها، آلبومین، گلوتاتیون، تیوردوکسین‌ها، اسید اوریک، متابولیت‌های پلی‌فنول و شلاته‌کننده‌های یون فلزی مانند فریتین، ترانسفرین و سروپلاسمین می‌باشند.[۵و۱۰و۱۲و۱۳و۲۰] سوپراکسید دیسموتاز به فرم‌های Zn/Cu- SOD و Mn-SOD در سیتوپلاسم، لیزوزوم‌ها و میتوکندری وجود دارد و دیسموتاسیون سوپراکسید آنیون به H_2O_2 را کاتالیز می‌کند.[۵و۱۵] کاتالاز نیز فراوان‌ترین آنزیم آنتی‌اکسیدانی در پراکسیزوم‌هاست که سبب تجزیه پراکسید هیدروژن به آب و اکسیژن می‌گردد. گلوتاتیون پراکسیداز نیز به‌واسطه گلوتاتیون سبب احیای پراکسید هیدروژن و هیدروپراکسیدهای لیپیدی به آب و الکل‌های مربوطه می‌گردد که طی این فرایند گلوتاتیون به گلوتاتیون دی‌سولفید با پیوند دی سولفیدی اکسید می‌شود که در نهایت توسط آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز به فرم احیا تبدیل می‌شود.[۵و۲۰]

بهترین و مرسوم‌ترین روش جهت اندازه‌گیری رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو، تعیین محصولات حاصل از واکنش رادیکال‌های آزاد با مولکول‌های زیستی به‌عنوان بیومارکر می‌باشد. بیومارکرهای استرس اکسیداتیو از نظر بالینی قابل توجه بوده و از بررسی میزان آن‌ها در خون، ادرار و سایر مایعات بدن جهت تعیین شرایط پاتولوژیک و تشخیص انواع بیماری‌ها و سرطان‌ها استفاده می‌شود. از اهداف اولیه

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-30]

گونه‌های فعال اکسیژن اسیدهای چرب با بیش از یک باند دوگانه (PUFA) در غشاهای سلولی است که طی فرایند پراکسیداسیون لیپیدی باعث اکسایش اسیدهای چرب با بیش از یک باند دوگانه می‌گردد. حاصل پراکسیداسیون لیپیدی، متابولیت‌هایی همچون مالوندی‌آلدیید (MDA)، ۴-هیدروکسی نونال (4-HNF) و آکرولیین می‌باشند که با اتصال به پروتیین‌ها و تغییر در عملکرد آن‌ها موجب مهار آنزیمی و تغییر در ساختار گیرنده و آسیب سلولی می‌گردند. مطالعات گویای آن است که مالوندی‌آلدیید به‌عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی و بیومارکر اصلی استرس اکسیداتیو محسوب می‌شود و در انواع سرطان‌ها مانند سرطان پستان افزایش می‌یابد.[۶و۱۰و۲۱]

از دیگر اهداف گونه‌های فعال اکسیژن، اسیدهای نوکلییک می‌باشند. رادیکال هیدروکسیل در اثر واکنش با DNA و ایجاد کراس‌لینک در آن باعث تغییر قند دزکسی‌ریبوز می‌گردد. از متابولیت‌های حاصل از آسیب اکسیداتیو به DNA می‌توان تیمین گلیکول و ۸- هیدروکسی گوانوزین (8- OHdG) نام برد. فراوان‌ترین محصول آسیب اکسیداتیو به DNA و مارکر اصلی استرس اکسیداتیو، ۸- هیدروکسی گوانوزین (8- OHdG) می‌باشد که در سلول‌های توموری پستان تجمع می‌یابد. بنابراین از نظر بالینی ارزش تشخیصی داشته و می‌توان از آن به‌عنوان تومور مارکر استفاده کرد.[۱۴و۱۸] آسیب اکسیداتیو به پروتیین‌ها و آمینواسیدها نیز منجر به ایجاد ترکیباتی از جمله کربونیل پروتیین، هیدروکسی لوسین و هیدروواِلین و نیترو تیروزین می‌شود.[۱۴] گلوتاتیون، یک ترکیب آنتی‌اکسیدانی و احیاکننده است که به‌صورت دو فرم احیا گلوتاتیون و اکسید گلوتاتیون دی‌سولفید در بدن موجود می‌باشد. بیشترین میزان گلوتاتیون در افراد سالم به‌صورت فرم احیای گلوتاتیون می‌باشد. بنابراین افزایش گلوتاتیون دی‌سولفید در سلول‌ها و بافت‌ها را می‌توان به‌عنوان مارکر استرس اکسیداتیو در نظر گرفت. مطالعات حاکی از آن است که گلوتاتیون، به‌عنوان یک بیومارکر استرس اکسیداتیو در خون بیماران مبتلا به سرطان پستان کاهش می‌یابد.[۲۶-۲۲]

بر اساس مطالعات و پژوهش‌های انجام‌شده، ارتباط استرس اکسیداتیو با کارسینوژنزیس و بروز انواع سرطان به اثبات رسیده است. طی این فرآیند میزان گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های سرطانی افزایش و میزان آنتی‌اکسیدان‌ها کاهش می‌یابد. افزایش گونه‌های فعال اکسیژن در این سلول‌ها می‌تواند به‌صورت ذاتی و یا تحت تاثیر عوامل بیرونی رخ دهد که حاصل آن القای جهش‌های ژنی و تغییر در فرآیندهای رونویسی و مسیر سیگنالینگ پیام در سلول و در نهایت کارسینوژنز می‌باشد.[۲۷و۲۸] از عوامل دخیل در افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های سرطانی می‌توان به فیبروبلاست‌های وابسته به سرطان (CAFs)، ماکروفاژهای وابسته به سرطان (CAMs) و هیپوکسی اشاره نمود. CAMs از طریق NADPH اکسیدازها سبب تولید گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های توموری می‌شوند. گونه‌های فعال اکسیژن حاصل از CAMs در تومورها باعث افزایش بیان فاکتور القاکننده هیپوکسی (HIF- 1α) و پروتیین سیگنالینگ همچون فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) می‌شود که در نهایت منجر به رگ‌زایی و پیشرفت تومور می‌گردد. CAFs نیز همراه با CAMs در افزایش گونه‌های فعال اکسیژن درون توموری مشارکت داشته و به این ترتیب با آزادسازی متالوپروتیینازهای ماتریکس (MMPs) و سایتوکین‌ها و ایجاد متاستاز و مهاجرت تومورها، باعث تحریک رشد سلول‌های سرطانی می‌شوند. هیپوکسی نیز از طریق اختلال در کمپلکس III زنجیره تنفسی (سیتوکروم b اکسیدورکتاز) در میتوکندری و فعالیت NADPH اکسیداز ماکروفاژی در افزایش گونه‌های فعال اکسیژن و بروز استرس اکسیداتیو ذاتی درون تومور، نقش مهمی ایفا می‌کند و به این ترتیب سبب رگ‌زایی و پیشرفت سرطان می‌شود.[۱۲و۱۷و۲۹]

بر اساس مطالعات، استرس اکسیداتیو، بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با تکثیر سلولی را تحت تاثیر قرار می‌دهد که از آن‌ها می‌توان به مسیر سیگنالینگ رسپتور فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) اشاره نمود که پروتیین‌هایی همچون فاکتور وابسته به فاکتور هسته‌ای اریتروید (Nrf2) و Raf در این مسیر درگیر می‌شوند. افزون بر آن پروتیین کینازهای فعال‌کننده میتوژن (MAPKs)، فسفاتیدیل اینوزیتول ۳-کیناز (PI3K)، فسفولیپاز C و پروتیین کیناز C تحت تاثیر استرس اکسیداتیو قرار می‌گیرند. همچنین گونه‌های فعال اکسیژن، ژن سرکوبگر P53 دخیل در مرگ برنامه‌ریزی‌شده را نیز تحت تاثیر قرار می‌دهد. به این ترتیب استرس اکسیداتیو با تغییر در بیان ژن‌ها، تکثیر سلولی، مرگ برنامه‌ریزی‌شده و رگ‌زایی، در پیدایش و پیشرفت تومور نقش مهمی ایفا می‌کند.[۱۷و۳۲-۳۰]

استرس اکسیداتیو و سرطان پستان: همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو نقش موثری در بروز و پیشرفت

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-30]

سرطان پستان بر عهده دارد و مطالعات نشان از افزایش استرس اکسیداتیو در این بیماری می‌باشد. از مکانیسم‌های دخیل در آن می‌توان به تغییرات ژنتیکی در آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، درمان با استروژن و افزایش گونه‌های فعال اکسیژن اشاره کرد.[۱۰و۳۳] سلول‌های توموری نسبت به سلول‌های نرمال میزان بالایی از رادیکال‌های آزاد را تولید می‌کنند و به‌این‌ترتیب تحت تاثیر استرس اکسیداتیو هستند، به‌طوری‌که مارکرهای استرس اکسیداتیو در نمونه‌های کارسینومای پستان شناسایی شده است. عوامل گوناگونی از طریق مکانیسم‌های مختلف در افزایش گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های توموری پستان مشارکت دارند، که در این بخش به برخی از آن‌ها اشاره می‌شود. آنزیم تیمیدین فسفریلاز از جمله آنزیم‌هایی است که در بیشتر سلول‌های کارسینومای پستان بیان بالایی داشته و نقش موثری در افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های سرطانی ایفا می‌کند. این آنزیم سبب تجزیه تیمیدین به تیمین و ۲-دئوکسی‌D-ریبوز فسفات می‌شود. افزایش بیان تیمیدین فسفریلاز در سلول‌های توموری پستان، عامل اصلی بروز استرس اکسیداتیو در این بیماری است.[۳۴و۳۵] لاکتو پراکسیداز نیز آنزیم دخیل در متابولیسم هورمون‌های استروژنیک است که درون غده پستان تولید و از طریق اکسایش ۱۷- بتا استرادیول به رادیکال فنوکسیل، سبب بروز استرس اکسیداتیو در کارسینومای پستان می‌گردد.[۳۶]

التهاب فرایندی است که در انواع سرطان‌ها مانند سرطان پستان نیز رخ می‌دهد و سبب می‌شود تا سلول‌های ایمنی، شامل ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها در جهت ایجاد پاسخ ایمنی وارد عمل شوند. به‌این‌ترتیب تومورهای پستانی در معرض نفوذ ماکروفاژها قرار می‌گیرند. ماکروفاژها نیز از طریق NADPH اکسیداز سبب افزایش گونه‌های فعال اکسیژن در این سلول‌ها می‌گردند که این آنزیم نیز توسط G-پروتیین Rac-1 تنظیم می‌شود. این G-پروتیین نیز توسط پروتوانکوژن Ras کدگذاری می‌گردد. پروتیین‌های Ras و Rac با دمین متصل‌شونده به GTP دارای فعالیت GTP آزی می‌باشند و با تولید سوپراکسید آنیون به‌عنوان گونه‌های فعال اکسیژن نقش موثری در تغییر شکل سلول‌ها از جمله فیبروبلاست‌ها برعهده دارند.[۳۴و۳۷] رشد سریع تومورهای پستانی همراه با فقدان گلوکز و ایجاد هیپوکسی در خون می‌باشد. کمبود گلوکز در سلول‌های MCF-7 از کارسینومای پستان با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و ایجاد استرس اکسیداتیو همراه است، که حاصل این فرایند، هایپرفسفریلاسیون انکوپروتیین‌های c-Jun و c-Fos توسط پروتیین کینازها و در نهایت فعال شدن AP-1 (پروتیین فعال‌کننده ۱) در این سلول‌ها می‌باشد. پروتیین فعال‌کننده ۱ از فاکتورهای رونویسی بوده و سبب فعال شدن ژن‌ها در جهت تکثیر سلولی می‌گردد. به‌این‌ترتیب تنظیم فعالیت این پروتیین در مسیر رشد سلولی و ایجاد سرطان دخیل می‌باشد.[۱۲و۳۴و۳۷] برخی فرآیندهای سلولی همچون تکثیر و تمایز، کنترل رشد، آپوپتوزیس و پیری، همچنین ایجاد مقاومت در مقابل شیمی‌درمانی و رادیوتراپی توسط مسیرهای سیگنالینگ پروتیین کینازهای فعال‌کننده میتوژن (MAPKs) و با هدایت پیام داخل سلولی کنترل می‌شوند. خانواده MAPK شامل p38α، Extracellular-regulated kinase (ERK1) و c-Jun N-terminal kinase (JNK) می‌باشند که دارای فعالیت کینازی بوده و از طریق فسفریلاسیون پروتیین‌های مختلف در هدایت پیام نقش دارند. بنابراین گونه‌های فعال اکسیژن با اثر بر روی MAPKs می‌تواند در وقایع مختلف سلولی نقش داشته باشد.[۳۷و۳۸] مسیر ERK از طریق محرک‌های میتوژنیک و مسیر p38 توسط استرس اکسیداتیو فعال می‌شوند. در پی فعال شدن مسیر p38، فسفریلاسیون پروتیین Hsp-27 (پروتیین شوک حرارتی) رخ می‌دهد. فسفریلاسیون این پروتیین در مهاجرت سلول‌های MDA-MB231 از رده سلول‌های سرطانی پستان دخیل می‌باشد.[۴۰-۳۷] فعالیت مسیر JNK نیز در ارتباط مستقیم با استرس اکسیداتیو است. JNK در کنترل بیان انکوژن‌ها و ژن‌های سرکوبگر تومور از جمله P53 (ژن دخیل در آپوپتوزیس) نقش دارد. به‌طوری‌که مهار JNK سبب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد در میتوکندری و آسیب اکسیداتیو به DNA در سلول‌های MCF-7 در سرطان پستان می‌شود که حاصل این آسیب اکسیداتیو، ناپایداری ژنتیکی، غیر فعال شدن تومور ساپرسورها از جمله P53 و فعال شدن انکوژن‌هایی مانند Raf-1 می‌باشد، که در نهایت منجر به افزایش بدخیمی تومور می‌شوند.[۲۹و۳۷و۳۸]

ژن P53 از جمله تومور ساپرسورهای دخیل در مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی می‌باشد که در پیشگیری از تغییرات انکوژنیک و تنظیم بیان ژن‌های پروتیین‌های آنتی‌اکسیدانی نقش موثری ایفا می‌کند. افزایش رادیکال‌های آزاد در سلول‌های توموری با افزایش بیان P53 و آسیب به DNA و در نهایت مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی (آپوپتوزیس) همراه می‌باشد. پروتیین Psch66 با القای بیان یرولین

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-30]

اکسیداز و افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در این فرآیند نقش مهمی ایفا می‌کند. از طرفی دیگر افزایش رادیکال‌های آزاد در سلول‌های سرطانی سبب آسیب به DNA و غیر فعال شدن ژن‌های کدکننده P53 شده و در نهایت منجر به ایجاد مقاومت در برابر مرگ برنامه‌ریزی‌شده در این سلول‌ها می‌گردد.[۴۱] از انکوژن‌هایی که تحت تاثیر گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های سرطانی پستان فعال می‌شدند، Raf-1 را می‌توان نام برد که از طریق کدگذاری سرین/ترئونین کیناز در راه‌اندازی سیگنال‌های تکثیر سلولی مشارکت دارد. افزایش رادیکال هیدروکسیل در این سلول‌ها منجر به ایجاد موتاسیون در ژن Raf-1 و بیان پروتیین فاقد دمین تنظیمی می‌گردد که در این صورت روند تقسیم و تکثیر سلول بدون کنترل ادامه می‌یابد که حاصل آن ایجاد توده‌های سلولی و پیشرفت سرطان می‌باشد. از دیگر عوامل تولیدکننده گونه‌های فعال اکسیژن می‌توان به فاکتورهای رشد پلاکتی، سایتوکین‌ها، اینترفرون گاما، فاکتور نکروز توموری (TNF) و اینترلوکین‌ها (IL) اشاره نمود.[۴۲]

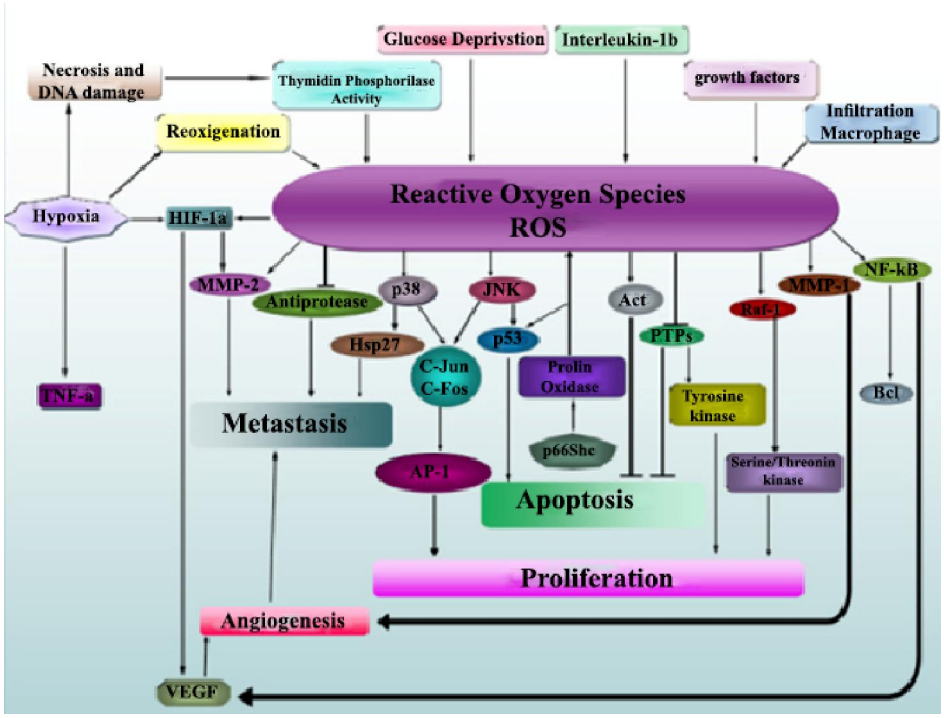
بر اساس مطالعات آزمایشگاهی، گونه‌های فعال اکسیژن حاصل از اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β) با ایجاد سیگنال‌های میتوژنیک در سلول‌های سرطانی MCF-7 در سرطان پستان، سبب افزایش تکثیر سلولی و در نتیجه افزایش بدخیمی در این بیماری می‌شود.[۴۳] از عمده ویژگی‌های سلول‌های سرطانی رگ‌زایی می‌باشد. رگ‌زایی و رشد عروق خونی در تومورهای پستانی با خطر متاستاز و درگیری سایر بافت‌ها و اندام‌ها همراه می‌باشد. هیپوکسی و استرس اکسیداتیو در افزایش تحریک Vascular endothelial growth factor (VEGF) و رگ‌زایی درون کارسینومای پستانی مشارکت دارند. به‌عبارتی رشد سریع سلول‌های سرطانی پستان و افزایش جریان خون در آن‌ها، منجر به هیپوکسی درون تومورها می‌گردد. کمبود اکسیژن در این سلول‌ها با نکروز و آسیب به DNA همراه است. اکسیژن‌رسانی دوباره به سلول‌های توموری پس از هیپوکسی سبب ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود، بنابراین می‌توان چنین بیان کرد که هیپوکسی حاصل از رشد تومورها سبب افزایش گونه‌های فعال اکسیژن و در نتیجه افزایش بیان فاکتور رونویسی HIF-1 و در نهایت افزایش بیان VEGF می‌شود. فاکتور هسته‌ای NF-kB در تنظیم بیان mRNA فاکتور رشد عروق خونی (VEGF) در سرطان پستان نقش مهمی دارد. بنابراین افزایش پراکسید هیدروژن سبب افزایش بیان NF-kB شده و در نهایت میزان VEGF و رگ‌زایی و مهاجرت سلول‌ها نیز افزایش می‌یابد. بنابراین با توجه به شواهد موجود می‌توان چنین نتیجه گرفت که با بروز استرس اکسیداتیو و کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها، میزان VEGF در بیماران سرطان پستان افزایش می‌یابد.[۳۴و۴۴]

متالوپروتیینازهای ماتریکس (MMPs) دارای فلز روی (Zn) در جایگاه فعال خود بوده و در متاستاز سلول‌های سرطانی مشارکت می‌نمایند. استرس اکسیداتیو درون سلول‌های توموری پستان، از طریق تحریک متالوپروتیینازها و مهار آنتی‌پروتئازها، بستر مناسبی را جهت سهولت مهاجرت سلول‌ها و متاستاز فراهم می‌نماید. متالوپروتیناز-۱ (MMP-1) کلاژن دخیل در رگ‌زایی می‌باشد که تحت تاثیر استرس اکسیداتیو درون تومور ترشح شده و باعث افزایش تحریک رشد عروق خونی درون سلول توموری می‌شود. MMP-2 عضو دیگر از خانواده متالوپروتیینازها است که از طریق واکنش گروه تیولی خود با گونه‌های فعال اکسیژن، فعال شده و نقش مهمی را در متاستاز سلول‌های سرطانی پستان ایفا می‌کند.[۴۵-۴۸]

متالوپروتئاز دیگر، MMP-3 می‌باشد که بیان این پروتیین در سلول‌های سرطانی، سبب تبدیل Rac-1 به فرم فعال Rac-1b و افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن در سلول‌های سرطانی می‌شود که نتیجه آن آسیب به DNA و ناپایداری کروموزومی می‌باشد.[۴۹و۵۰] پروتیین‌های مهارکننده پروتئازها نقش مهمی در کاهش مهاجرت و حرکت توده‌های سلولی دارند. رادیکال‌های آزاد درون محیط تومور از طریق واکنش با گروه‌های کاتالیتیک موجود در جایگاه فعال این مهارکننده‌ها سبب غیر فعال شدن آن‌ها، فعال شدن پروتئازها و در نتیجه افزایش متاستاز در سلول‌های سرطانی می‌گردند. از جمله این مهارکننده‌ها می‌توان به مهارکننده پروتئاز-α۱ و مهارکننده پروتیین فعال‌کننده پلاسمینوژن اشاره نمود که از طریق اکسایش توسط اکسیدان‌ها غیر فعال می‌شوند.[۴۶و۵۱] شکل ۱، ارتباط بین گونه‌های فعال اکسیژن را با فرایندهای سلولی مختلف در سرطان پستان نشان می‌دهد.

بروز استرس اکسیداتیو در سلول‌های سرطانی با کاهش چسبندگی سلول‌های توموری به غشای پایه و سهولت جدا شدن آن‌ها از فیبرونکتین و لامینین و ورود آن‌ها به جریان خون همراه است. از جمله اتصالات بین سلولی می‌توان به اتصالات کادهرین اشاره نمود که تغییر در آن‌ها با گسستگی سلول‌های سرطانی و ایجاد متاستاز همراه می‌باشد.[۵۲و۵۳] رادیکال‌های آزاد حاصل از برخی هورمون‌های

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-30]



شکل ۱: ارتباط بین گونه‌های فعال اکسیژن با فرایندهای سلولی مختلف در سرطان پستان

استروژنی از جمله رادیکال فنوکسیل حاصل از بتا- استرادیول، با کاهش بیان پروتیین E-کادهرین در سلول‌های سرطانی MCF-7 پستانی، همراه بوده و به‌این‌ترتیب این سلول‌ها مستعد به جدا شدن از غشای پایه و مهاجرت به بخش‌های دیگر بدن از طریق جریان خون می‌شوند.[۵۴و۵۵] افزون بر افزایش رادیکال‌های آزاد، تغییرات آنتی‌اکسیدانی نیز با خطر بروز سرطان پستان همراه است. مطالعات نشان‌دهنده افزایش سوپر اکسید دیسموتاز (SOD) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) در خون بیماران مبتلا به سرطان پستان در مقایسه با افراد طبیعی می‌باشد. به‌عبارتی گونه‌های فعال سبب افزایش بیان عناصر مسئول آنتی‌اکسیدانی (ARE) و در نتیجه افزایش آنزیم‌های SOD و GPX می‌شود. افزایش SOD نشان از افزایش رادیکال سوپراکسید آنیون در سرطان پستان می‌باشد.[۲۰و۲۱و۵۶] پژوهش‌های انجام‌شده گویای آن است که فعالیت SOD در همان مراحل اولیه از بیماری افزایش می‌یابد، بنابراین می‌توان از آن به‌عنوان مارکر جهت تشخیص مبتلایان به سرطان پستان استفاده کرد.[۵۷] از طرف دیگر افزایش بیان Mn-SOD در سلول‌های سرطانی MCF-7 پستان با افزایش دیسموتاسیون O_2^- به H_2O_2 و افزایش واکنش H_2O_2 با گروه تیولی MMP-2 و در نتیجه فعال شدن MMP-2 و افزایش متاستاز همراه می‌باشد. گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و کاتالاز (CAT) نیز از آنزیم‌هایی هستند که با احیا و حذف پراکسید هیدروژن سبب غیر فعال شدن MMP-2 و کاهش مهاجرت توده‌های سرطانی پستان می‌شوند که مرتبط با MMPs می‌باشند.[۵۸-۶۰] فعالیت GPX در خون مبتلایان به بیماری از درجه دو به چهار افزایش می‌یابد که این افزایش فعالیت به‌عنوان یک مارکر تکثیر سلولی می‌باشد.[۲۱و۶۱]

بحث

سرطان فرآیندی ناشی از جهش‌های حاصل از آسیب به DNA می‌باشد که طی آن با تغییر بیان بسیاری از ژن‌ها، فرآیندهای سلولی از جمله روند تکثیر و تمایز سلولی دچار اختلال می‌گردد. از دلایل اصلی آسیب به DNA، استرس اکسیداتیو می‌باشد که طی آن رادیکال‌های آزاد افزایش می‌یابد. افزایش رادیکال‌های آزاد در

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-30]

سلول‌های توموری تحت تاثیر عوامل مختلف سلولی صورت می‌گیرد، افزایش بیان برخی آنزیم‌ها در سلول‌های توموری مانند CAFs و CAMs و یا متابولیسم برخی ترکیبات استروژنی از این عوامل هستند. گونه‌های فعال اکسیژن یکی از مهم‌ترین رادیکال‌های آزاد و عامل اصلی آسیب اکسیداتیو در بدن می‌باشند که به‌طور مستقیم و غیرمستقیم، مسیرهای مختلف سیگنالینگ داخل سلولی از جمله مسیر MAPKs و بسیاری از فاکتورهای رونویسی مانند AP-1 را تحت تاثیر خود قرار می‌دهد. حاصل این فرآیندها، ایجاد آبشارهای سیگنالینگ بدون کنترل، افزایش بیان برخی ژن‌ها و در نتیجه رشد و تکثیر بی‌رویه سلولی و ایجاد توده‌های توموری می‌باشد که منجر به سرطان می‌گردند. افزون بر آن افزایش گونه‌های فعال اکسیژن در محیط درون تومورها از طریق تغییر بیان ژن‌های سرکوبگر دخیل در مرگ برنامه‌ریزی‌شده، افزایش بیان سایتوکین‌های دخیل در رگ‌زایی، تغییر در اتصالات بین سلولی و تاثیر بر فعالیت متالوپروتیینازهای دخیل در متاستاز، نقش مهمی در پیشرفت و گسترش سرطان ایفا می‌کند. به‌عبارتی افزایش تکثیر سلولی منجر به ایجاد توده‌های توموری می‌گردد که نیاز به خون‌رسانی مداوم دارند. بنابراین سلول‌های توموری دچار هیپوکسی شده که حاصل آن افزایش رادیکال‌های آزاد، تحریک بیان HIF-1α، افزایش بیان VEGF و در نهایت رگ‌زایی در محیط اطراف تومور می‌باشد از طرفی افزایش گونه‌های فعال اکسیژن، منجر به کاهش چسبندگی بین سلول‌ها و فعال شدن متالوپروتیینازهای دخیل در متاستاز می‌گردد. با مشارکت این فرآیندها، مهاجرت سلول‌های سرطانی به قسمت‌های مختلف بدن تسهیل شده و به‌این‌ترتیب افزایش رادیکال‌های آزاد و بروز استرس اکسیداتیو، نقش موثری در گسترش و پیشرفت سرطان بر عهده دارند.

References

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63(1):11-30.
2. Fiaschi T, Chiarugi P. Oxidative stress, tumor microenvironment, and metabolic reprogramming: a diabolic liaison. *Int J Cell Biol* 2012;2012.
3. Klaunig JE, Kamendulis LM, Hocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 2010;38(1):96-109.
4. Nelson NJ. Migrant studies aid the search for factors linked to breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(7):436-8.
5. Aldini G, Yeum J, Niki E, Russell RM. Biomarkers for Antioxidant Defense and Oxidative Damage: Principles and Practical Applications. Ames, IA: Wiley-Blackwell; 2010.
6. Gönenç A, Tokgöz D, Aslan S, Torun M. Oxidative stress in relation to lipid profiles in different stages of breast cancer. *Indian J Biochem Biophys* 2005;42(3):190-4.
7. Dayem AA, Choi HY, Kim JH, Cho SG. Role of oxidative stress in stem, cancer, and cancer stem cells. *Cancers (Basel)* 2010;2(2):859-84.
8. Tandon VR, Sharma S, Mahajan A, Bardi GH. Oxidative stress: a novel strategy in cancer treatment. *JK Sci* 2005;7(1):1-3.
9. Chandra J, Samali A, Orrenius S. Triggering and modulation of apoptosis by oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 2000;29(3-4):323-33.
10. Abdel-Salam O, Youness E, Hafez H. The antioxidant status of the plasma in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Open J Molecul Integr Physiol* 2011;1:29-35.
11. Poli G, Leonarduzzi G, Biasi F, Chiarpotto E. Oxidative stress and cell signalling. *Curr Med Chem* 2004;11(9):1163-82.
12. Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, LLeonart ME. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Res Rev* 2013;12(1):376-90.
13. Gönenç A, Erten D, Aslan S, Akinci M, Simşek B, Torun M. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood and tissue of malignant breast tumor and benign breast disease. *Cell Biol Int* 2006;30(4):376-80.
14. Yoshikawa T, Naito Y. What is oxidative stress? *JMAJ* 2002;45(7):271-6.
15. Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006;160(1):1-40.
16. Noda N, Wakasugi H. Cancer and oxidative stress. *JMAJ* 2001;44(12):535-9.
17. Barrera G. Oxidative stress and lipid peroxidation products in cancer progression and therapy. *ISRN Oncol* 2012;2012:137289.
18. Klaunig JE, Kamendulis LM, Hocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 2010;38(1):96-109.
19. Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *J Carcinog* 2006;5:14.
20. EL-Hefny MT, Karimova SM, Aafandiva A. Lipid Peroxidation and antioxidant status in breast cancer patients before and after therapy. *Med J Cairo Univ* 2009;77(3):37-42.
21. Rao S, Kumari S. Changes in plasma lipid peroxidation and the antioxidant system in women with breast cancer. *Int J Basic Appl Sci* 2012;1(4):429-38.
22. Vieira FG, Di Pietro PF, Boaventura BC, Ambrosi C, Rockenbach G, Fausto MA, et al. Factors associated with oxidative stress in women with breast cancer. *Nutr Hosp* 2011;26(3):528-36.
23. Delwar ZM, Vita MF, Siden Å, Cruz M, Yakisich JS. In vitro inhibition of topoisomerase IIα by reduced glutathione. *Acta Biochim Pol* 2011;58(2):265-7.
24. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin M, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39(1):44-84.
25. Badjatia N, Satyam A, Singh P, Seth A, Sharma A. Altered antioxidant status and lipid peroxidation in Indian patients with urothelial bladder carcinoma. *Urol Oncol* 2010;28(4):360–7.
26. Kurfurstova D, Bartkova J, Vrtel R, Mickova A, Burdova A, Bartek J. DNA damage signaling barrier, oxidative stress and treatmet-relevant DNA repair factor alterations during progression of human prostate cancer. *Mol Oncol* 2016;10(6):879-94.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-30]

27. Gao CM, Takezaki T, Wu JZ, Liu YT, Ding JH, Li SP, et al. Polymorphisms in thymidylate synthase and methylenetetrahydrofolate reductase genes and the susceptibility to esophageal and stomach cancer with smoking. *Asian Pac J Cancer Prev* 2004;5(2):133-8.
28. Hwang E, Bowen P. DNA damage, a biomarker of carcinogenesis: its measurement and modulation by diet and environment. *Crit Rev Food Sci Nut* 2007;47(1):27-50.
29. Fiaschi T, Chiarugi P. Oxidative stress, tumor microenvironment and metabolic reprogramming: A diabolic liaison. *Int J Cell Biol* 2012;2012.
30. Wiemer E. Stressed tumor cell, chemosensitized cancer. *Nature Med* 2011;17(12):1552-4.
31. Nguyen T, Nioi P, Pickett CB. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. *J Biol Chem* 2009;284(20):13291-5.
32. Matsuzawa A, Ichijo H. Redox control of cell fate by MAP kinase: physiological roles of ASK1-MAP kinase pathway in stress signaling. *Biochim Biophys Acta* 2008;1780(11):1325-36.
33. Badid N, Ahmed FZ, Merzouk H, Belbraouet S, Mokhtari N, Merzouk SA, et al. Oxidant/antioxidant status, lipids and hormonal profile in overweight women with breast cancer. *Pathol Oncol Res* 2010;16(2):159-67.
34. Brown N, Bicknell R. Hypoxia and oxidative stress in breast cancer Oxidative stress: its effects on the growth, metastatic potential and response to therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2001;3(5):323-7.
35. Daloii N, Reza M, Salmaninejad A, Tabrizi M. Induced pluripotent stem cells in research and therapy of diseases: review article. *Tehran Univ Med J* 2014;72(7):423-34.
36. Sipe HJ J, Jordan S, Hanna P, Mason R. The metabolismof 17 beta-estradiol by lactoperoxidase: a possible source of oxidative stress in breast cancer. *Carcinogenesis* 1994;15(11):2637-43.
37. Ríos-Arrabal S, Artacho-Cordón F, León J, Román-Marinetto E, Salinas-Asensio M, Calvente I, et al. Involvement of free radicals in breast cancer. *Springer Plus* 2013;404(2):12.
38. Martindale JL, Holbrook NJ. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. *J Cell Physiol* 2002;192(1):1-15.
39. Wang X, Martindale JL, Liu MY, Holbrook NJ. The cellular response to oxidative stress: influences of mitogen-activated protein kinase signalling pathways on cell survival. *Biochem J* 1998;333(Pt 2):291-300.
40. Rust W, Kingsley K, Petnicki T, Padmanabhan S, Carper SW, Plopper GE. Heat shock protein 27 plays two distinct roles in controlling human breast cancer cell migration on laminin-5. *Mol Cell Biol Res Commun* 1999;1(3):196-202.
41. Halliwell B. Oxidative stress and cancer: have we moved forward? *Biochem J* 2007;401(1):1-11.
42. Vera-Ramirez L, Sanchez-Rovira P, Ramirez-Tortosa MC, Ramirez-Tortosa CL, Granados-Principal S, Lorente JA, et al. Free radicals in breast carcinogenesis, breast cancer progression and cancer stem cells. Biological bases to develop oxidative-based therapies. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;80(3):347-68.
43. Roy D, Sarkar S, Felty Q. Levels of IL-1 beta control stimulatory/inhibitory growth of cancer cells. *Front Biosci* 2006;11:889-98.
44. Pande D, Negi R, Khanna S, Khanna R, Khanna HD. Vascular Endothelial Growth Factor Levels in Relation to Oxidative Damage and Antioxidant Status in Patients with Breast Cancer. *J Breast Cancer* 2011;14(3):181-4.
45. Brown N, Jones A, Fujiyama C, Harris A, Bicknell R. Thymidine phosphorylase induces carcinoma cell oxidative stress andpromotes secretion of angiogenic factors. *Cancer Res* 2000;60(22):6298-302.
46. Rajagopalan S, Meng XP, Ramasamy S, Harrison DG, Galis ZS. Reactive oxygen species produced by macrophage-derived foam cells regulate the activity of vascular matrix metalloproteinases in vitro. Implications for atherosclerotic plaque stability. *J Clin Invest* 1996;98(11):2572-9.
47. Artacho-Cordón F, Ríos-Arrabal S, Lara PC, Artacho-Cordón A, Calvente I, Núñez MI. Matrix metalloproteinases: potential therapy to prevent the development of second malignancies after breast radiotherapy. *Surg Oncol* 2012;21(3):e143-51.
48. Fazilaty H, Gardaneh M, Bahrami T, Salmaninejad A, Behnam B. Crosstalk between breast cancer stem cells and metastatic niche: emerging molecular metastasis pathway? *Tumour Biol* 2013;34(4):2019-30.
49. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A. et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009;30(7):1073-81.
50. Shan Z, Shakoori A, Bodaghi S, Goldsmith P, Jin J, Wiest JS. TUSC1, a putative tumor suppressor gene, reduces tumor cell growth in vitro and tumor growth in vivo. *PLoS One* 2013;8(6):e66114.
51. Swaim MW, Pizzo SV. Methionine sulfoxide and the oxidative regulation of plasma proteinase inhibitors. *J Leukoc Biol* 1988;43(4):365-79.
52. Thiery J. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression. *Nat Rev Cancer* 2002;2(6):442-54.
53. Wang Y, Shang Y. Epigenetic control of epithelial-to-mesenchymal transition and cancer metastasis. *Exp Cell Res* 2013;319(2):160-9.
54. Rahman M, Senga T, Ito S, Hyodo T, Hasegawa H, Hamaguchi M. S-Nitrosylation at Cysteine 498 of c-Src Tyrosine Kinase Regulates Nitric Oxide-mediated Cell Invasion. *J Biol Chem* 2010;285(6):3806-14.
55. Salmaninejad A, Estiar MA, Gill RK, Shih JH, Hewitt S, Shakoori A, et al. Expression analysis of p16, c-Myc, and mSin3A in non-small cell lung cancer by computer aided scoring and analysis (CASA). *Clin Lab* 2015;61:549-59.
56. Kheirollahi M, Mehr-Azin M, Kamalian N, Mehdipour P. Expression of cyclin D2, P53, Rb and ATM cell cycle genes in brain tumors. *Med Oncol* 2011;28(1):7-14.
57. Bogdanovic V, Tursijan S, Dordevic M, Nikolic A, Mardanovic J, Jakimov D, et al. Activity of lactate dehydrogenase and superoxide dismutase in the circulation of patients with breast carcinoma. *Arch Oncol* 2008;16(3-4): 39-41.
58. Fazilaty H, Mehdipour P. Genetics of breast cancer bone metastasis: a sequential multistep pattern. *Clin Exp Metastasis* 2014;31(5):595-612.
59. Zhang HJ, Zhao W, Venkataraman S, Robbins ME, Buettner GR, Kregel KC, et al. Activation of matrix metalloproteinase-2 by overexpression of manganese superoxide dismutase in human breast cancer MCF-7 cells involves reactive oxygen species. *J Biol Chem* 2002;277(23):20919-26.
60. Bahreini F, Soltanian AR, Mehdipour P. A meta-analysis on concordance between immunohistochemistry (IHC) and fluorescence in situ hybridization (FISH) to detect HER2 gene overexpression in breast cancer. *Breast Cancer* 2015;22(6):615-25.
61. Shakoori A, Ougolkov A, Yu ZW, Zhang B, Modarressi MH, Billadeau DD, et al. Deregulated GSK3beta activity in colorectal cancer: its association with tumor cell survival and proliferation. *Biochem Biophys Res Commun* 2005;334(4):1365-73.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-30]

TUMJ Tehran University Medical Journal, April 2017; Vol. 75, No. 1: 1-9 Review Article

Oxidative stress: development and progression of breast cancer:
review article

Arash Salmaninejad M.Sc.[1]
Parisa Kangari M.Sc.[1]
Abbas Shakoori M.D., Ph.D.[2*]

1- Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
2- Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Poursina St., 16-Azar St., Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98 21 66914545
E-mail: shakooria@tums.ac.ir

Abstract

Received: 25 Oct. 2016 Revised: 07 Apr. 2017 Accepted: 19 Apr. 2017 Available online: 20 Apr. 2017

Breast cancer is the most commonly diagnosed cancer in women worldwide. Enormous advancement has been made over the last decades in understanding the biology of breast cancer. Nevertheless, the molecular mechanisms regulating progression, gaining of invasive and metastatic phenotypes, and therapeutic resistance are still not completely understood. Oxidative stress initiate by disbalance in redox status of body. In this case, increase of free radicals in body cause tissue damage. One of the significant species of free radicals is reactive oxygen species (ROS) that produced by various metabolic pathways, comprising aerobic metabolism in the mitochondrial respiratory chain. They play a serious role in cellular physiology and pathophysiology likewise beginning and evolution of numerous types of cancers. ROS overproduction is deleterious to cells, and considered key-factors for the development of numerous diseases, such as cardiovascular disorders, neurodegenerative diseases, and cancer. Cancer cells are commonly submitted to upper ROS levels that further incite malignant phenotype through motivation to preserved proliferation, angiogenesis, death evasion, invasiveness, and metastasis. ROS impress various signaling pathways, comprising mitogenic pathways and growth factors, and also controls numerous cellular processes, containing cell proliferation, thus stimulates the undisciplined growth of cells which inspires the development of tumors and initiates the progression of carcinogenesis. The importance of ROS on breast cancer development and etiology is being increasingly clarified. Nevertheless, fewer consideration has been given to the progress of redox system-targeted strategies for breast cancer treatment. Augmented oxidative stress caused by reactive species can diminish the body's antioxidant defense against angiogenesis and metastasis in cancer cells. These processes are core factors in the development of cancer. Bimolecular reactions cause free radicals which create such compounds as malondialdehyde (MDA) and hydroxyguanosine. These substances known as indicators of cancer. In this review, free radicals as oxidizing agents, antioxidants as the immune system, and the role of oxidative stress in cancer, particularly breast cancer, have been investigated by hope that better exploration of the factors involved in the occurrence and spread of cancer will improve the identification of treatment aims.

Keywords: breast cancer, oxidative stress, reactive oxygen species.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-05-30]