

活性氧在肿瘤发展和治疗中的作用

段坦然^{1,2} 孟春春² 唐兆新¹ 丁 铲^{2*}¹华南农业大学, 广州 510642; ²中国农业科学院上海兽医研究所, 上海 200241)

摘要 活性氧(reactive oxygen species, ROS)作为机体内的一种活性分子, 在细胞信号通路调节和代谢平衡方面起着重要作用。ROS能在氧化应激的条件下, 参与肿瘤发生和发展过程。近年的研究表明, ROS亦可通过多种不同的作用机制诱导肿瘤细胞的死亡, 且许多改变体内ROS水平的药物也逐渐进入肿瘤治疗的临床阶段。该文综述了ROS的来源及生物学意义的最新进展, 重点介绍了ROS在肿瘤发生、发展中的生物学功能以及通过影响ROS水平进行肿瘤治疗的相关研究进展, 以期对调控ROS水平进行肿瘤治疗的研究有所启示。

关键词 活性氧; 信号通路; 肿瘤发生; 肿瘤治疗

Role of Reactive Oxygen Species in Tumor Development and Therapy

Duan Tanran^{1,2}, Meng Chunchun², Tang Zhaoxin¹, Ding Chan^{2*}¹South China Agricultural University, Guangzhou 510642, China;²Shanghai Veterinary Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Shanghai 200241, China)

Abstract Reactive oxygen species (ROS) is a phrase used to describe a variety of molecules and free radicals (chemical species with one unpaired electron) derived from molecular oxygen. ROS are tumorigenic by virtue of their ability to increase cell proliferation, survival, migration, and also by inducing DNA damage leading to genetic lesions that initiate tumorigenicity. The growing evidence suggests that ROS can induce cellular senescence and cell death. Therefore, it can be as an anti-tumorigenic agent candidate. In this review, we gave a brief overview of recent findings of the molecular mechanism of ROS generation, discussed the roles of ROS in tumor and focused on the roles of regulation ROS level in cancer development and treatment.

Keywords reactive oxygen species; signaling pathway; tumor progression; oncotherapy

肿瘤作为临床上的常见病与多发病, 因能持续产生严重的临床和社会经济问题, 故关于肿瘤治疗的研究也一直是科研领域的一大热点。活性氧(reactive oxygen specie, ROS)作为细胞代谢中不可避免的产物, 之前一直被认为具有致DNA损伤和致癌效应, 即与肿瘤的发生、发展密切相关。2011年, DeNicola等^[1]构建了癌基因*Ras*异位的小鼠成纤维细胞系, 结果表明, *Ras*基因异位后通过

调节Nrf2(NF-E2-related factor 2)的转录活性降低了细胞内的ROS水平, 反而促进了肿瘤生长; 且随着增加胞内ROS水平, 肿瘤的发生受到了明显抑制。自此科研人员才逐步认识到, ROS也能够通过介导多种信号通路以促进细胞凋亡、细胞坏死以及自噬性细胞死亡等方式发挥抗肿瘤作用。因此, 深入研究ROS对肿瘤的产生及抑制的双相机制对肿瘤的预防及治疗具有重要的意义。本文拟从

收稿日期: 2016-02-26 接受日期: 2016-07-04

国家自然科学基金(批准号: 31372421、31530074)资助的课题

*通讯作者。Tel: 021-34293498, E-mail: shoveldeen@shvri.ac.cn

Received: February 26, 2016 Accepted: July 4, 2016

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31372421, 31530074)

*Corresponding author. Tel: +86-21-34293498, E-mail: shoveldeen@shvri.ac.cn

网络出版时间: 2016-10-31 17:14:06 URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20161031.1714.012.html>

ROS的来源、生物学功能及与肿瘤关系三个方面进行综述。

1 ROS的产生及生物学功能

1.1 ROS的来源及清除

ROS是分子氧被单电子还原后生成的化学性质活泼的氧代谢产物及其衍生物的总称, 主要包括超氧阴离子(O_2^-)、过氧化氢(H_2O_2)、羟自由基($HO\cdot$)、分子氧(O_2)、次氯酸($HOCl$)。根据ROS生成来源, 可分为内源性和外源性两种。外源性ROS由包括辐射、高压、药物等因素的刺激而形成。内源性ROS则是由机体内的线粒体、内质网、过氧化物酶、NADPH氧化酶体系等途径产生^[2]。在内源性ROS当中, 约有90%来源于线粒体的电子传递链(electron transport chain)中的复合体I(骨骼肌细胞和神经细胞)和复合体III(内皮细胞), 作为细胞代谢的副产物^[2](图1)。其他包括细胞色素P450途径以及氧化磷酸化途径(在一些吞噬细胞和内皮细胞中)也能产生ROS^[3]。

在正常生理情况下, 需氧细胞内存在多种ROS清除的非酶体系和酶体系。后者包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化氢酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)等, 使ROS生成及清除处于动态的平衡中,

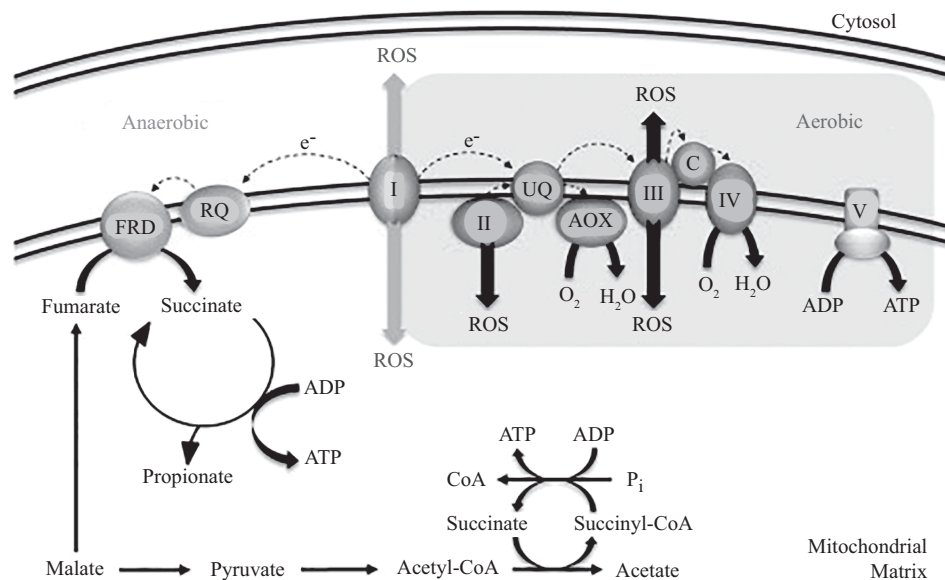
从而保证细胞的各项功能正常运转。

1.2 ROS的生物学功能

就细胞而言, ROS发挥着双重作用, 低剂量ROS能够以第二信使的身份介导细胞间的各种信号转导通路, 参与调节各种细胞因子受体、丝氨酸/苏氨酸激酶受体以及G蛋白偶联受体, 维持细胞的正常代谢和发育。而大剂量ROS存在时, 则引起细胞的损伤甚至死亡。由于ROS自身具有很强的氧化活性, 能够和细胞内的生物大分子如核酸、磷脂和蛋白质等反应产生细胞毒性。因此一旦ROS增多(通常是由病原体感染引发的炎症、化学物质中毒、电子传递链复合体I功能紊乱等导致)或者机体抗氧化能力下降就会引起氧化应激, 导致DNA的氧化损伤以及蛋白质性状的改变, 最终引发人体若干病症, 如慢性炎症、老年疾病以及癌症等^[4]。诸多研究结果表明, ROS还参与了细胞凋亡、自噬及坏死等信号通路的激活及调节^[5-7]。

2 ROS对肿瘤的促进作用

癌症的发生、发展是一个复杂的多阶段过程, 往往涉及到基因变异或表观基因变异, 按照时间的先后顺序通常可以划分为三个主要的阶段, 分别是发生(initiation)、促进(promotion)和发展(pro-



I-V: 线粒体复合体I-V; AOX: 交替氧化酶; C: 细胞色素C; FRD: 延胡索酸还原酶; RQ: 深红醌; UQ: 辅酶Q。

I-V: mitochondrial complexes I to V; AOX: alternative oxidase; C: cytochrome C; FRD: fumarate reductase; RQ: ubiquinone.

图1 线粒体内ROS生成示意图(根据参考文献[2]修改)

Fig.1 Schematic representation of the generation of ROS in mitochondrial (modified from reference [2])

gression)。而ROS主要是通过引起DNA氧化损伤以增加基因的不稳定性,从而促进癌症的发生和发展,此观点在多种肿瘤细胞中都已得到证实^[8-10]。

2.1 在肿瘤发生阶段ROS的作用

ROS在肿瘤发生阶段起到的作用可以分为基因毒性和非基因毒性效果,前者是由于其直接作用于基因组DNA造成损伤后,引起基因突变和畸变;后者则是通过间接或不与DNA反应的机制起作用^[11]。

2.1.1 基因毒性效果 ROS能够直接引起DNA单链或双链的断裂,嘌呤、嘧啶和脱氧核糖的修饰以及DNA交联^[4],进而出现碱基对的点突变、缺失和插入以及染色体易位等基因组变异现象,导致癌基因的激活或是抑癌基因表达的抑制,最终诱发肿瘤细胞生成。虽然DNA的四种碱基都能够被ROS修饰,但是,更多的时候突变是发生在GC碱基对,而AT碱基对则较少发生^[12]。近年来的研究表明,8-羟基脱氧鸟苷(8-OHdG)作为ROS致DNA氧化损伤的产物,在碱基配对时,能够与A配对,导致DNA链G:C与T:A颠换,最终引起DNA链的空间结构改变,已经被视作一个重要的衡量氧化损伤和DNA突变的标志物^[13]。

2.1.2 非基因毒性效果 当ROS少量存在的时候,它能够作为第二信使参与多种信号通路从而调控基因型的表达,主要是指丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、转录激活因子-1(activator protein-1, AP-1)以及核转录因子kappa B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)信号通路,已有大量研究表明,这三种信号通路在肿瘤发生过程中都起着重要作用^[14-16]。另有研究表明,ROS介导的氧化应激能够引起抑癌基因启动子区发生超甲基化,使得抑癌基因沉默最终导致恶性表型的出现^[11]。

MAPK是一组丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,通过磷酸化各类转录因子来调控基因的表达,在癌症发生阶段主要参与增殖、分化和凋亡过程。MAPK信号通路对氧化水平十分敏感,并且能够直接调控cyclin D1(细胞增殖周期中G₁阶段中的一种不稳定的特异性周期蛋白)的表达。又因为cyclin D1的表达呈现一种氧化剂依赖性,因此在G₀到G₁期的过渡期,是整个细胞增殖周期中唯一的受氧化还原信号通路调控的阶段^[17]。

AP-1由c-Fos和c-Jun组成的异二聚体,是一种氧化还原敏感型转录因子,与细胞的增殖及肿瘤细

胞分化有关。在体外实验中,Ding等^[18]研究表明,ROS能通过活化MAPK家族中的胞外信号调节激酶1(extracellular regulated protein kinases 1, ERK1)以及胞外信号调节激酶2(ERK2)来诱导激活AP-1。Pelicano等^[19]的实验证实,通过化学药物刺激乳腺癌细胞(MCF7细胞株)后形成亚克隆系乳腺癌细胞,发现新细胞内的ROS的生成速率、细胞运动性以及侵入力都有了显著的增加,在这个过程中,CXCL14(chemokine ligand 14,一种趋化因子),表达的上调起着重要作用,而ROS介导AP-1的激活这一步也是必不可少的。

NF- κ B是一种细胞核转录因子,能够诱导细胞增殖和凋亡方面一系列基因的活化,包括细胞因子、生长因子、黏附分子等。同时,作为氧化还原敏感型的转录因子,NF- κ B信号通路中许多蛋白质能够与ROS反应,如NF- κ B诱导激酶(NF- κ B-inducing kinase, NIK)被ROS磷酸化激活,引起下游的IKK蛋白激酶与NF- κ B抑制激酶(inhibitor of NF- κ B, I κ B)结合,最终导致NF- κ B的释放;并且NF- κ B的活化能够被抗氧化剂中止^[20]。

2.2 在肿瘤发展阶段ROS的作用

持续的增殖、逃避生长抑制、抵抗细胞凋亡及诱导血管生成等是肿瘤细胞区别于正常细胞的几大特征,也是大多数肿瘤细胞的发展阶段陆续会出现的现象^[21]。

Reuter等^[22]认为,低剂量ROS够激活MAPK/AP-1以及NF- κ B信号通路来促进多种类型的肿瘤细胞增殖。Weinberg等^[23]的实验表明,溶瘤基因Kras诱导生成的ROS能够作为信号分子抑制ERK1/2及MAPK信号通路,从而调节肿瘤细胞增殖和随后的锚定非依赖性生长。Yuan等^[24]也证实,Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)活化后通过诱导产生大量的线粒体源ROS(mitochondrial ROS, mROS)来促进胃癌细胞的增殖,并且在加入二亚苯基碘(diphenyleneiodonium, DPI)阻断mROS的生成之后,能够造成胃癌细胞明显的细胞周期停滞和线粒体膜电位下降。因此作者认为,mROS是胃癌细胞持续存活的重要指标。

由于内部生成的血管容易异常或是血流不畅,导致肿瘤长期处于低氧环境中。正常细胞长期处于低氧环境中会造成死亡,而肿瘤通过基因和后天改变能够适应低氧状态并且持续的增殖。其中,低氧

诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α)作为一个重要的转录因子,能够转录激活多种与癌细胞发生和发展相关的基因,对于确定癌症的生物学侵略性(biological aggressiveness)起着重要作用^[25]。Jung-Hyun等^[26]发现,在常氧条件下,多种胃癌细胞内都存在HIF-1 α 蛋白异常表达的现象,在之后的实验证实了这种现象与基因异常无关,而与内源性ROS的产生密切相关。ROS能够诱导HIF-1 α 的表达以及激活随后的HIF-1 α 介导的转录,直接调节HIF-1 α 在常氧条件下的稳定性,因此对于维持癌细胞的增殖起着重要作用。

血管生成不仅是机体生长和发育过程中一个重要的生物学过程,同时也是癌症进程中的一个决定性因素。还原型辅酶II氧化酶(NADPH oxidases, NOX)作为ROS产生的重要来源,能够直接影响ROS水平变化。Garrido-Urbani等^[27]构建多种NOX亚型(1、2、3和4)缺陷的小鼠后,发现小鼠的血管生成功能受到明显抑制,并且在接种Lewis肺癌细胞后,缺陷小鼠内NOX1的表达含量明显上升。而分别加入NOX特异性抑制剂GKT136901和ROS抑制剂DPI后,实验组都出现了肿瘤的体积减小和血管收缩现象,因此,作者推断NOX1在肿瘤的血管生成和发展中起着重要作用。

3 ROS对肿瘤的抑制作用

3.1 ROS可诱导细胞凋亡

细胞凋亡是一种自体消化的过程,而无论是内源性还是外源性凋亡信号通路,都有ROS的参与。Zhao等^[28]研究发现,MMPT(5-[4-methylphenyl)methylene]-2-(phenylamino)-4(5H)-thiazolone,一种噻唑烷类药物)能够抑制A549肺癌细胞生长和诱导其凋亡,并呈现剂量依赖性和时间依赖性。而这个过程主要通过ROS依赖途径来实现,期间伴随着ROS的生成增加、谷胱甘肽(glutathione, GSH)含量的下降以及还原型谷胱甘肽/氧化型谷胱甘肽(GSH/GSSG)比值减少。在加入NAC(N-acetylcysteine,一种活性氧清除剂)之后,MMPT诱导A549细胞凋亡的过程会受到明显抑制。

3.2 ROS可导致坏死

坏死通常是由于各种致病因子扰乱或中止了细胞的正常代谢活动,造成细胞的意外死亡,通常都会伴随着细胞线粒体膜电位($\Delta\Psi_m$)和ATP水平的

下降现象。Ni等^[6]发现,大黄酚(chrysophanol)能够促进A549细胞内ROS的产生, $\Delta\Psi_m$ 和ATP水平明显下降,且Bcl-2水平和自噬标记物轻链3(autophagy marker light chain 3)都没有受到影响,证明大黄酚诱导肺癌细胞死亡的过程中以坏死反应为主。

3.3 ROS可调节自噬

自噬作为真核细胞降解和回收生物大分子以及细胞器的过程,在细胞应对氧化应激的反应中起着重要作用。由ROS所诱导产生的细胞自噬对于细胞自身有着双重作用,一方面,可以通过减轻氧化应激进而起到自我保护作用;另一方面,又会刺激自噬性细胞死亡对细胞的免疫系统起到毁灭性作用^[29]。Ma等^[30]实验结果表明,压力诱导的自噬反应与细胞内ROS的生成密切相关,并且小鼠受到强烈刺激引发凋亡后也会引起自噬反应,在此过程中自噬和凋亡反应一直是相互协调相互作用。

4 ROS在肿瘤治疗方面的应用

由于肿瘤细胞内长期处于较高ROS水平环境下,也就意味着肿瘤细胞对于氧化应激的反应更为敏感。因此,可以通过调节肿瘤细胞内ROS水平使其突破磷脂过氧化、DNA损伤以及蛋白质氧化的临界值,从而引起肿瘤细胞的死亡。关于这一点存在两种可行的方式,一种是ROS增加策略,促进ROS生成或干扰正常的ROS降解,导致ROS不断汇集引发凋亡;另一种则是ROS减少策略,增加ROS的清除速率或减少ROS的生成,从而抑制H₂O₂通路以及肿瘤的生长^[31]。

4.1 ROS增加策略

Harris等^[32]通过提高实验组老鼠体内的氧化应激水平后,发现实验中与正常组相比生成的肿瘤反而更少,表明氧化应激水平的增高能够抑制肿瘤的生成和转移。Liu等^[33]用As₂O₃刺激SGC-7901(胃癌细胞)后,发现As₂O₃能够通过抑制Cox-2/MMP信号通路,造成细胞侵袭能力和转移能力显著降低。其中,ROS起到了重要作用,进而他们认为,调控细胞内ROS水平将会成为胃癌治疗方面一种新的策略。Kim等^[34]的研究也证实了NaAsO₂作为前列腺癌的治疗药物,其诱导的细胞凋亡、坏死和自噬都是通过刺激胞内的ROS大量汇集所引起的。Ju等^[35]实验阐明顺铂(cisplatin)也是通过刺激体内的ROS的生成,诱导鼠肾小球系膜细胞的凋亡。

而干扰正常ROS的降解主要就是干扰肿瘤细胞内的抗氧化机制,如降解谷胱甘肽或者抑制硫氧还蛋白(thioredoxin)。目前丁硫氨酸-亚砷亚胺(buthionine sulfoximine, BSO)、双硫仑(disulfiram, DSF)以及2-甲氧基雌二醇(2-methoxyestradiol/2-ME₂)已经被应用于临床初期。前两者都是通过降低GSH的非酶还原活性。Mustafa等^[36]用不同组的BSO药物刺激T47D乳腺癌细胞后,发现细胞内总谷胱甘肽含量下降而氧化谷胱甘肽含量增加,造成肿瘤细胞的侵袭性和黏附性下降。Yip等^[37]证实,用DSF/Cu刺激乳腺癌干细胞24 h后,导致ROS的大量产生并激活下游的c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和p38 MAPK信号通路,随后造成细胞数量及其黏附性都受到了明显的抑制。

4.2 ROS减少策略

黄酮(flavonoid)由于其具有抗增殖、抗血管生成及抗氧化活性,已成为潜在的癌症治疗药物。黄酮类衍生物可以作为多种氧化物的清除剂,如O₂⁻、HO•、H₂O₂等^[38]。Guabiraba等^[39]实验中用酵母聚糖(zymosan)刺激巨噬细胞后能够引起其呼吸爆发(ROS大量生成),在10 min后会出现一个峰值,而在加入Dioclein(黄酮类药物)后ROS的产生收到了明显抑制,且这种抑制呈剂量依耐性。通过计算曲线下面积后得出,用50 μmol/L Dioclein刺激巨噬细胞后,对于胞内ROS生成能够起到高达90%的抑制效果;远高于加入30 mmol/L的丁基羟基甲苯(BHT,一种抗氧化剂)刺激后出现抑制效果53%。

NAC作为半胱氨酸的前体,因其毒性低且能够细胞内降解生成大量半胱氨酸促进GSH的合成,已被视作重要的抗氧化剂。许多研究证实,NAC能够通过减少ROS的生成来抑制ROS介导的细胞凋亡或是高血压^[40-41]。

5 结语

基于对ROS长达数十年的研究,有关ROS的来源以及清除机制的认识已经逐步完善。在通过调控氧化还原状态治疗肿瘤的方式中,增加ROS的清除速率来抑制氧化信号通路,已经被广泛用于早期癌症的治疗策略,关于抗氧化剂能起到抗肿瘤作用的概念也得到了普遍认同^[42-44]。但是近年来,对此观点也有了争议,因为在临床上应用抗氧化剂治疗肿瘤并不是一直有效。Volkan等^[45]研究表明,对肺癌

模型小鼠在饮食中添加NAC和维生素E之后,肺癌细胞的增殖和存活率反而得到了显著提高,并且在氧化应激受到抑制时肺癌细胞的增殖最快。

基于肿瘤类型以及氧化信号通路的复杂性,在采取治疗方式前,对机体内的ROS状态的提前检查和实时监测,采取合适的针对措施,升高或是降低体内ROS水平,这样才能取得更好的治疗效果。而目前存在的难点是,对于不同ROS水平所发挥的是抗癌作用或是促癌作用,尚没有完全统一的定论,因此,在采取相关的抗氧化剂或促氧化剂治疗肿瘤时还需要更多的深入研究。期望在今后的研究中,关于调控ROS水平治疗肿瘤方面能够出现更好的药物或是对相关作用机制有更具体、确切的阐述。

参考文献 (References)

- 1 DeNicola GM, Karreth FA, Humpton TJ, Gopinathan A, Wei C, Frese K, *et al.* Oncogene-induced Nrf2 transcription promotes ROS detoxification and tumorigenesis. *Nature* 2011; 475(7354): 106-9.
- 2 Donaghy L, Hong H-K, Jauzein C, Choi KS. The known and unknown sources of reactive oxygen and nitrogen species in haemocytes of marine bivalve molluscs. *Fish Shellfish Immun* 2015; 42(1): 91-7.
- 3 Mittal M, Siddiqui MR, Tran K, Reddy SP, Malik AB. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. *Antioxid Redox Sign* 2014; 20(7): 1126-67.
- 4 Yang Y, Karakhanova S, Werner J, Bazhin AV. Reactive oxygen species in cancer biology and anticancer therapy. *Curr Med Chem* 2013; 20(30): 3677-92.
- 5 Wu TT, Lu CL, Lin HI, Chen BF, Jow GM. beta-elenolic acid inhibits the cell proliferation of human lung adenocarcinoma A549 cells: the role of MAPK, ROS activation and glutathione depletion. *Oncol Rep* 2016; 35(1): 227-34.
- 6 Ni CH, Yu CS, Lu HF, Yang JS, Huang HY, Chen PY, *et al.* Chrysophanol-induced cell death (necrosis) in human lung cancer A549 cells is mediated through increasing reactive oxygen species and decreasing the level of mitochondrial membrane potential. *Environ Toxicol* 2014; 29(7): 740-9.
- 7 Pallichankandy S, Rahman A, Thayyullathil F, Galadari S. ROS-dependent activation of autophagy is a critical mechanism for the induction of anti-glioma effect of sanguinarine. *Free Radic Biol Med* 2015; 89: 708-20.
- 8 Wang ZG, Li WP, Meng XL, Jia BL. Resveratrol induces gastric cancer cell apoptosis via reactive oxygen species, but independent of sirtuin1. *Clin Exp Pharmacol P* 2012; 39(3): 227-32.
- 9 Lucia P, Cinzia C, Roberta DB, Michele G, Umberto M, Cucchiari L, *et al.* Effects of reactive oxygen species on mitochondrial content and integrity of human anastomotic colorectal dehiscence: A preliminary DNA study. *Can J Gastroenterol* 2011; 25(8): 433-9.
- 10 Wu D, Yotnda P. Production and detection of reactive oxygen

- species (ROS) in cancers. *J Vis Exp* 2011; doi: 10.3791/3357.
- 11 Ziech D, Franco R, Pappa A, Panayiotidis MI. Reactive oxygen species (ROS)-induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. *Mutat Res* 2011; 711(1/2): 167-73.
- 12 Sestili P, Fimognari C. Cytotoxic and antitumor activity of sulfuraphane: the role of reactive oxygen species. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 1-9.
- 13 Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis. *J Environ Sci Heal C* 2009; 27(PII 9109166182): 120-39.
- 14 Cooper SJ, Bowden GT. Ultraviolet B regulation of transcription factor families: Roles-of nuclear factor-kappa B (NF-kappa B) and activator protein-1 (AP-1) in UVB-induced skin carcinogenesis. *Curr Cancer Drug Tar* 2007; 7(4): 325-34.
- 15 Dhar A, Young MR, Colburn NH. The role of AP-1, NF-kappa B and ROS/NOS in skin carcinogenesis: the JB6 model is predictive. *Mol Cell Biochem* 2002; 234(1): 185-93.
- 16 崔婷婷, 席淑华. MAPK信号传导通路与肿瘤的发生. *实用肿瘤杂志* (Cui Tingting, Xi Shuhua. *Journal of Practical Oncology*) 2013; 28(5): 550-2.
- 17 Benedetti S, Nuvoli B, Catalani S, Galati R. Reactive oxygen species a double-edged sword for mesothelioma. *Oncotarget* 2015; 6(19): 16848-65.
- 18 Verschoor ML, Wilson LA, Singh G. Mechanisms associated with mitochondrial-generated reactive oxygen species in cancer. *Can J Gastroenterol* 2010; 88(3): 204-19.
- 19 Pelicano H, Lu WQ, Zhou Y, Zhang W, Chen Z, Hu YM, *et al.* Mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species imbalance promote breast cancer cell motility through a CXCL14-mediated mechanism. *Cancer Res* 2009; 69(6): 2375-83.
- 20 Klaunig JE, Kamendulis LM, Hoocevar BA. Oxidative stress and oxidative damage in carcinogenesis. *Toxicol Pathol* 2010; 38(1): 96-109.
- 21 Hanahan D, Weinberg Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144 (5): 646-74.
- 22 Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010; 49(11): 1603-16.
- 23 Weinberg F, Hamanaka R, Wheaton WW, Weinberg S, Joseph J, Lopez M, *et al.* Mitochondrial metabolism and ROS generation are essential for Kras-mediated tumorigenicity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(19): 8788-93.
- 24 Yuan X, Zhou Y, Wang W, Li J, Xie G, Zhao Y, *et al.* Activation of TLR4 signaling promotes gastric cancer progression by inducing mitochondrial ROS production. *Cell Death Dis* 2013; 4: e794.
- 25 Harris AL. Hypoxia—a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(1): 38-47.
- 26 Park JH, Kim TY, Jong HS, Kim TY, Chun YS, Park JW, *et al.* Gastric epithelial reactive oxygen species prevent normoxic degradation of hypoxia-inducible factor-1alpha in gastric cancer cells. *Clin Cancer Res* 2003; 9(1): 433-40.
- 27 Garrido-Urbani S, Jemelin S, Deffert C, Carnesecchi S, Basset O, Szyndralewicz C, *et al.* Targeting vascular NADPH oxidase 1 blocks tumor angiogenesis through a PPARalpha mediated mechanism. *PLoS One* 2011; 6(2): e14665.
- 28 Zhao YF, Zhang C, Suo YR. MMPT as a reactive oxygen species generator induces apoptosis via the depletion of intracellular GSH contents in A549 cells. *Eur J Pharmacol* 2012; 688(1/2/3): 6-13.
- 29 Poillet-Perez L, Despouy G, Delage-Mourroux R, Boyer-Guittaut M. Interplay between ROS and autophagy in cancer cells, from tumor initiation to cancer therapy. *Redox Biology* 2015; 4: 184-92.
- 30 Ma KG, Shao ZW, Yang SH, Wang J, Wang BC, Xiong LM, *et al.* Autophagy is activated in compression-induced cell degeneration and is mediated by reactive oxygen species in nucleus pulposus cells exposed to compression. *Osteoarthritis Cartilage* 2013; 21(12): 2030-8.
- 31 Fruehauf JP, Meyskens FL Jr. Reactive oxygen species: A breath of life or death? *Clin Cancer Res* 2007; 13(3): 789-94.
- 32 Harris IS, Treloar AE, Inoue S, Sasaki M, Gorrini C, Lee KC, *et al.* Glutathione and thioredoxin antioxidant pathways synergize to drive cancer initiation and progression. *Cancer Cell* 2015; 27(2): 211-22.
- 33 Liu YX, Zhang WY, Zhang XN, Qi YM, Huang DJ, Zhang YM. Arsenic trioxide inhibits invasion/migration in SGC-7901 cells by activating the reactive oxygen species-dependent cyclooxygenase-2/matrix metalloproteinase-2 pathway. *Exp Biol Med* 2011; 236(5): 592-7.
- 34 Kim Y, Jeong IG, You D, Song SH, Suh N, Jang SW, *et al.* Sodium meta-arsenite induces reactive oxygen species-dependent apoptosis, necrosis, and autophagy in both androgen-sensitive and androgen-insensitive prostate cancer cells. *Anti-Cancer Drug* 2014; 25(1): 53-62.
- 35 Ju SM, Pae HO, Kim WS, Kang DG, Lee HS, Jeon BH. Role of reactive oxygen species in p53 activation during cisplatin-induced apoptosis of rat mesangial cells. *Eur Rev Med Pharmacol* 2014; 18(8): 1135-41.
- 36 Mustafa EH, Mahmoud HT, Al-Hudhud MY, Abdalla MY, Ahmad IM, Yasin SR, *et al.* 2-deoxy-D-glucose synergizes with doxorubicin or L-buthionine sulfoximine to reduce adhesion and migration of breast cancer cells. *Asian Pac J Cancer P* 2015; 16(8): 3213-22.
- 37 Yip NC, Fombon IS, Liu P, Brown S, Kannappan V, Armesilla AL, *et al.* Disulfiram modulated ROS-MAPK and NF kappa B pathways and targeted breast cancer cells with cancer stem cell-like properties. *Brit J Cancer* 2011; 104(10): 1564-74.
- 38 Tekiner-Gulbas B, Westwell AD, Suzen S. Oxidative stress in carcinogenesis: New synthetic compounds with dual effects upon free radicals and cancer. *Curr Med Chem* 2013; 20(36): 4451-9.
- 39 Guabiraba R, Campanha-Rodrigues AL, Souza A, Santiago HC, Lugnier C, Alvarez-Leite J, *et al.* The flavonoid dioclein reduces the production of pro-inflammatory mediators *in vitro* by inhibiting PDE4 activity and scavenging reactive oxygen species. *Eur J Pharmacol* 2010; 633(1/2/3): 85-92.
- 40 Sun Y, Pu LY, Lu L, Wang XH, Zhang F, Rao JH. N-acetylcysteine attenuates reactive-oxygen-species-mediated endoplasmic reticulum stress during liver ischemia-reperfusion injury. *World J Gastroentero* 2014; 20(41): 15289-98.
- 41 Wang BJ, Guo YL, Chang HY, Sheu HM, Pan MH, Lee YH, *et al.* N-acetylcysteine inhibits chromium hypersensitivity

- in coadjuvant chromium-sensitized albino guinea pigs by suppressing the effects of reactive oxygen species. *Exp Dermatol* 2010; 19(8): E191-200.
- 42 Goodman M, Bostick RM, Kucuk O, Jones DP. Clinical trials of antioxidants as cancer prevention agents: Past, present, and future. *Free Radic Biol Med* 2011; 51(5): 1068-84.
- 43 Borek C. Dietary antioxidants and human cancer. *Integr Cancer Ther* 2004; 3(4): 333-41.
- 44 Glasauer A, Chandel NS. Targeting antioxidants for cancer therapy. *Biochem Pharmacol* 2014; 92(1): 90-101.
- 45 Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, Nilsson JA, Lindahl P, Bergo MO. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Sci Transl Med* 2014; 6(221): 221ra15.