مروری

مکانیسم دوگانه مولکولی کاتالاز در سرطان و مقاومت به شیمی‌درمانی

اعظم غلامیان[۱]، دکتر عادله دیوسالار*[۲]

۱- کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

۲- استادیار، گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

چکیده

کاتالاز یکی از اصلی‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت بدن است که به مقدار فراوانی در بافت‌های فعال مانند کبد و کلیه یافت می‌شود. تغییرات در فعالیت و عملکرد این آنزیم به‌طور گسترده‌ای در انواع سرطان برای فهم بهتر فرایند سرطان و مکانیسم‌های درمانی آن بررسی شده است. زیرا کاهش فعالیت کاتالاز در سطح mRNA، پروتئین و فعالیت در انواع سلول‌های سرطانی به عنوان یکی از ویژگی‌های بارز بافت‌های توموری است. این مطالعه به تحقیقات مروری انجام شده روی اثر تغییرات در آنزیم کاتالاز کبدی در انواع سرطان‌ها و مکانیسم مقاومت به شیمی‌درمانی و متاستاز می پردازد. به علت نقش مهم هیدروژن پراکسید در مراحل مختلف سرطان، کاتالاز این مراحل را با سم‌زدایی هیدروژن پراکسید تغییر می‌دهد. هیدروژن پراکسید از طرق مختلف موجب افزایش متاستاز بافت سرطانی به بافت سالم می‌شود. بنابراین کاتالاز موجب کاهش متاستاز می‌گردد. داروهای ضدسرطانی که مکانیسم عملکردشان برای انهدام سلول توموری از طریق افزایش تولید رادیکال آزاد است؛ در صورت فعالیت بالای کاتالاز اثرشان بر سلول سرطانی کاهش می‌یابد. به عبارتی مقاومت دارویی در حضور فعالیت بالای کاتالاز ایجاد می‌شود. بنابراین کاتالاز نقش متناقضی در مورد درمان و پیشرفت سرطان دارد که به تحقیقات بیشتری در این زمینه نیاز است.

کلید واژه‌ها : *کاتالاز ، سرطان ، هیدروژن پراکسید ، شیمی‌درمانی*

* نویسنده مسؤول : دکتر عادله دیوسالار ، پست الکترونیکی divsalar@khu.ac.ir

نشانی: تهران، خیابان مفتح شمالی، دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی، گروه علوم سلولی و مولکولی، تلفن و نمابر ۸۸۸۴۸۹۴-۰۲۱

وصول مقاله : ۱۳۹۳/۱۱/۲۹ ، اصلاح نهایی : ۱۳۹۴/۱۲/۱۰ ، پذیرش مقاله : ۱۳۹۴/۱۲/۲۵

مقدمه

سرطان تقسیم کنترل نشده سلول های بدن است که می تواند توسط عوامل داخلی (مانند جهش های به ارث برده شده، هورمون ها و شرایط ایمنی) و عوامل محیطی یا ایجاد شده (مانند سیگار، رژیم غذایی، اشعه خورشید و ارگانیسم های عفونی) ایجاد شود (۱). روش های اصلی برای درمان سرطان شامل پرتودرمانی، جراحی و دارو است. هدف نهایی تمام این روش‌ها نابود کردن همه سلول‌های سرطانی به‌همراه کمترین آسیب بر بافت سالم است. استفاده از داروها شامل شیمی‌درمانی است که در آن داروها اثرات سیتوتوکسیک در برابر سلول ها دارند؛ ولی به صورت اختصاصی سلول‌های سرطانی در حال تقسیم را هدف قرار نمی‌دهند (۲).

شیمی‌درمانی

شیمی‌درمانی یکی از سه روش اصلی درمان سرطان است. عوارض جانبی ایجاد شده توسط این داروها، شامل خشکی پوست، ریزش مو، تهوع و استفراغ، تغییر در طعم و مزه و اشتها، مشکلات مربوط به لخته شدن خون، خستگی، نازایی و ضعیف شدن سیستم ایمنی است (۲و۳).

به طور کلی این داروها را بر اساس روش و محل عمل شان، به سه دسته تقسیم می کنند. الف) آنتی متابولیت ها که شامل فولات، پیریمیدین، و آنتاگونیست‌های پورین است. ب) ترکیبات ژنوتوکسیک که این ترکیبات یا به DNA متصل می شوند و یا به طور غیرمستقیم با اثر بر آنزیم های درگیر در همانندسازی، منجر به آپوپتوز می شوند. ج) مهارکننده های دوک میتوزی که این ها میتوز را با اثر بر تشکیل یا عملکرد فیبر های میکروتوبولی دوک که برای هم ترازی میتوز مورد نیاز است؛ مختل می کند (۲).

دسته دیگری از داروهای شیمی‌درمانی به عنوان عوامل تولید کننده سطح بالای استرس اکسیداتیو در سیستم های زنده شناخته می شوند. در مورد این داروها، سیستم مونواکسیژناز میکروزومی کبدی، مکان اصلی تولید Reactive Oxygen Species (ROS) است که در آن ROS از طریق مکانیسم آنزیمی یا غیرآنزیمی تولید می‌شود (۳).

مقاومت به شیمی‌درمانی: مقاومت دارویی شایع‌ترین دلیل برای

قطع مصرف داروهای شیمی درمانی است. دو علت احتمالی برای مقاومت به شیمی‌درمانی وجود دارد. الف) سلول‌های توموری ممکن است ذاتاً به‌صورت ژنتیکی در برابر دارو مقاوم باشند. ب) این سلول‌ها ممکن است بعد از شیمی‌درمانی این مقاومت را کسب کنند. برخی مکانیسم‌های مربوط به مقاومت در برابر شیمی‌درمانی که توسط سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود؛ به عنوان مکانیسم های دفاعی علیه محیط کارسینوژنیک در سلول های طبیعی است (۲). یکی از علت های مقاومت در برابر داروهای شیمی درمانی تولید کننده ROS، استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدانت یا افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت است. در واقع این ترکیبات آنتی اکسیدانت، با سم زدایی استرس های اکسیداتیو تولید شده توسط دارو، باعث مقاومت و پایداری سلول های سرطانی در برابر دارو مربوطه می‌شود (۴).

استرس اکسیداتیو و هیدروژن پراکسید: رادیکال‌های آزاد در بسیاری از بیماری ها مانند تصلب شرائین، کارسینوما، آماس مفصلی و پیری نقش دارند (۵). گونه های فعال اکسیژنی یا ROS، شامل چندین گونه هستند که این ترکیبات می‌توانند به عنوان متابولیت‌های واسطه‌ای طی فرایندهای بیوشیمیایی و فیزیولوژی داخل سلول تولید شوند (۶). تحت شرایط فیزیولوژیکی، سطح ROS داخل سلول نقش مهمی در مسیرهای اندوسیتوز و اتوفاژی، بیان ژن، تکثیر سلولی، تنظیم آپوپتوز، تنظیم چسبندگی و عوامل رشد دارد.

برخلاف دیگر گونه های فعال اکسیژن، هیدروژن پراکسید پایدار است و قادر است آزادانه از غشای پلاسمایی عبور کند. غلظت پایین سوپراکسید و هیدروژن پراکسید در تنظیم رونویسی عواملی که در تکثیر سلولی نقش دارند؛ اثر دارد. زیرا این عوامل به عنوان پروتئین‌های کلیدی در بیان ژن‌هایی عمل می‌کنند که در عملکردهای مهم فیزیولوژیک نقش دارند. بنابراین کنترل سطح هیدروژن پراکسید می‌تواند هدفی برای درمان بیماری‌هایی باشد که در آنها هیدروژن پراکسید نقش دارند (۷). به‌طور کلی تحقیقات نشان داده اند هیدروژن پراکسید در تنظیم تکثیر حیاتی دارد؛ اما مکانیسم واقعی آن هنوز ناشناخته است و آنچه واضح است ارتباط بین تنظیم تکثیر سلولی و سرطان است (۸).

نقش آنزیم های آنتی اکسیدانت در تکثیر سلولی: آزمایشات انجام شده توسط Goh و همکاران نشان می دهد که مسدود نمودن میزان تولید ROS میتوکندری، متاستاز را مهار می کند. این امر بیانگر آن است که استرس اکسیداتیو میتوکندری پیشرفت تومور و متاستاز را تحریک می کند. فرایندهای سلولی که به‌واسطه ROS تقویت می شوند؛ شامل صدمه به DNA، اتوفاژ، میتوفاژ و گلیکولیز هوازی است (۹).

پلی مورفیسم C/T جفت باز ۲۶۲در پروموتور ژن کاتالاز، فعالیت رونویسی از پروموتور ژن کاتالاز را تحت تاثیر قرار می دهد. مشخص شده فعالیت کاتالاز در ژنوتیپ CT وTT در مقایسه با ژنوتیپ CC کاهش می یابد (۱۰). مقدار این کاهش فعالیت بستگی به عواملی مانند رژیم غذایی و نژاد دارد. نتایج نشان داده‌اند که زنان با ژنوتیپ CC خطر ابتلا به سرطان سینه کمتری نسبت به زنان دارای حداقل یک کپی از الل T نشان می‌دهند. همچنین مشخص شده الل C وابسته به کاهش ۱۷ درصدی خطر سرطان سینه در مقایسه با الل T است (۱۱). لذا اهمیت کاتالاز در حیات انسان به‌واسطه بیماری‌هایی که در ارتباط با موتاسیون ژن کاتالاز است؛ ثابت شده است (۱۲).

هیدروژن پراکسید یکی از گونه‌های فعال اکسیژن است که در مسیر انتقال الکترون میتوکندری و اکسیداسیون اسیدهای چرب تولید می‌شود. دو مسیر معمول گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز برای حذف اثرات سمی آن وجود دارد (۱۳).

کاتالاز (H2O2: H2O2 oxidoreductase, EC 1.11.1.6) یکی از اصلی‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت است که هیدروژن پراکسید را به آب و اکسیژن در یک واکنش دو مرحله‌ای تجزیه می‌کند (۱۴). در مرحله اول، یک مولکول هیدروژن پراکسید به آب تبدیل می‌شود و فری کاتالاز به ترکیب I (porphyrin+ -Fe4+=O) تبدیل می‌شود. در مرحله دوم، ترکیب I، دومین هیدروژن پراکسید را به مولکول اکسیژن و فری کاتالاز اکسید می کند و مولکول آب آزاد می‌شود. لذا این آنزیم، سلول ها را از اثرات سمی هیدروژن پراکسید محافظت می کند (۱۵و۱۶).

بیشترین فعالیت این آنزیم تترامر در کبد، اریتروسیت‌ها و کلیه است و در بافت پیوندی کمترین فعالیت را دارد (۱۷). در کبد کاتالاز عمدتاً در پراکسی زوم قرار دارد. به طوری که گاهی کاتالاز به عنوان مهم‌ترین پروتئین پراکسی زوم مطرح می‌شود (۵).

مطالعات نشان داده هیدروژن پراکسید تکثیر سلولی را از طریق اثر بر چرخه سلولی تنظیم می کند. تکثیر سلولی به پیشرفت چرخه سلولی وحوادث هسته‌ای جفت شده با فعال‌سازی پروتئین کیناز سرین/ترئونین بستگی دارد. این کینازها، Cdks 1,2,4,6، کمپلکس‌هایی را با پروتئین‌های سیکلین A,B,D,E در فازهای خاص چرخه سلولی تشکیل می‌دهند تا پیشرفت چرخه سلولی را تقویت کنند. ورود سلول ها از فاز خاموش، G0 به چرخه سلولی توسط کمپلکس سیکلین D-Cdk4 کنترل می‌شود و کمپلکس سیکلین E-Cdk2 عبور از فاز G1 به S را تنظیم می کند. فاز S به عنوان فاز سنتز DNA شناخته شده است و توسط کمپلکس سیکلین A-Cdk2 تنظیم می شود. در نهایت عبور از G2-M که همچنین به عنوان میتوز شناخته می شود؛ توسط کمپلکس سیکلین B-Cdk1 تنظیم می گردد. فعالیت کمپلکس‌های سیکلین Cdk توسط تعدادی

سیگنال درون سلولی و برون سلولی تنظیم می شود که دسترس بودن سیکلین و Cdk را حالت فسفوریلاسیون Cdk یا سطح پروتئین‌های مهارکننده Cdk تغییر می‌دهد. برای مثال بیان بالای CKIs P21, P27 رشد را متوقف می‌کند و در توقف فاز G2 نقش دارد (۸).

به‌علت نوسان در مقدار سطح هیدروژن پراکسید در طول چرخه سلولی، می‌تواند نقش مهمی در چرخه سلولی بگذارد. حذف هیدروژن پراکسید توسط بیان بالای ژن کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز توقف G0/G1 را تحریک کرده و سنتز DNA در سلول را کاهش می‌دهد. به طول کشیدن فاز G0/G1 در سلول هایی با بیان بالای کاتالاز وابسته به کاهش فعالیت Cdk های وابسته به G0/G1 است. بیان بالای کاتالاز باعث توقف بیش از حد سلول در فاز S و فاز G2-M می شود و مدت زمان فاز G0/G1 را طولانی می کند. با افزایش زمان G1/G0 تاخیر زمانی برای سنتز DNA رخ می‌دهد (۱۷). بنابراین کاهش فعالیت کاتالاز می‌تواند موجب سنتز بیشتر DNA و سریع‌تر شدن سیکل سلولی و افزایش تکثیر شود و احتمال ابتلا به سرطان را بدین طریق افزایش دهد (۸).

در مطالعه‌ای مربوط به سرطان سینه مشخص شد پلی‌مورفیسم C/T جفت باز ۶۲ در پروموتور ژن کاتالاز، فعالیت رونویسی از پروموتور ژن کاتالاز را تحت تاثیر قرار می‌دهد. زیرا فعالیت کاتالاز در ژنوتیپ CT وTT در مقایسه با ژنوتیپ CC کاهش می‌یابد (۱۱). این کاهش فعالیت بستگی به عواملی نظیر رژیم غذایی و نژاد دارد. زنانی با ژنوتیپ CC خطر ابتلا به سرطان پستان کمتری نسبت به زنان با حداقل کپی از الل T را دارا هستند. الل C وابسته به کاهش ۱۷درصدی خطر سرطان پستان در مقایسه با الل T است (۱۰). بیان بالای کاتالاز در سلول‌های سرطان سینه باعث فنوتیپی با تهاجم کمتر و تغییر در پاسخ به شیمی‌درمانی می‌شود. اهمیت کاتالاز برای حیات انسان به‌واسطه بیماری‌های مرتبط با موتاسیون ژن کاتالاز، ثابت شده است (۱۲). لذا بین فعالیت کاتالاز و سرطان می‌تواند ارتباط تنگاتنگ و پیچیده‌ای وجود داشته باشد.

جستجو در بانک‌های اطلاعاتی

مطالعه حاضر یک مقاله مروری است که با مطالعه، بررسی و جمع‌بندی مقالات تجربی و مروری مقالات موجود، به بررسی ارتباط کاتالاز با سرطان و شیمی‌درمانی پرداخته است. جستجو در بانک‌های اطلاعاتی Elsevier، PubMed و Science Direct به زبان انگلیسی در فاصله زمانی ۲۰۱۲ تا ۲۰۱۵ ، به زبان انگلیسی با کلید واژه‌های کاتالاز (Catalase)، سرطان (Cancer)، هیدروژن پراکسید (Hydrogen peroxide) و شیمی‌درمانی (Chemotherapy) انجام گرفت. مقالات با متن کامل (۸۵ مقاله) در این مطالعه در نظر گرفته شد که از این بین ۵۵ مقاله معیارهای ورود به مطالعه را داشتند.

معیارهای ورود مقالات به مطالعه شامل موارد زیر بود:

الف) مقالاتی که در آن اثر انواع داروهای ضدسرطان بر ساختار و فعالیت کاتالاز به‌صورت in vivo و in vitro بررسی شده بود. ب) مقالاتی که در آن به اثرات کاتالاز بر انواع تومورها و اندازه آن پرداخته شده بود. ج) مقالاتی که در آن ارتباط میان کاتالاز و عوامل حیاتی وابسته به تکثیر سلول، آپوپتوز و سرطان را ارزیابی کرده بودند. د) مطالعاتی که به‌صورت تمام متن در دسترس بودند. ه) مطالعاتی که به زبان انگلیسی منتشر شده بودند.

معیار عدم بررسی مقالات شامل موارد زیر بود:

الف) مقالاتی که به‌طور کامل در دسترس نبودند. ب) مقالاتی که به زبان غیر از انگلیسی منتشر شده بودند. ج) مقالاتی که قبل از سال ۲۰۰۰ منتشر شده بودند. د) از ورود مقالات تقریباً مشابه (بررسی بر یک نوع سرطان) اجتناب شد.

بحث

فعالیت کاتالاز در انواع سرطان‌ها: ارگانیسم‌های هوازی مکانیسم‌های دفاعی برای جلوگیری از خسارات اکسیداتیو دارند که دفاع اصلی آنها مربوط به آنزیم های آنتی اکسیدانت است. فعالیت بافتی این آنزیم ها در پاسخ به انواع شرایط مانند تغذیه، استرس، ورزش، بیماری ها و مصرف داروها دچار تغییر می شود. از جمله این آنزیم‌ها کاتالاز است که به مقدار زیادی در کبد و کلیه و اریتروسیت جانوران وجود دارد (۱۸). از جمله مطالعات مربوط به کاهش کاتالاز در انواع سرطان‌ها می توان به موارد زیر اشاره کرد.

مطالعات فراوانی نشان داده اند که فعالیت کاتالاز در بیماری سرطان کاهش یافته است.

در مطالعه Kwei و همکاران سطح mRNA، پروتئین و فعالیت کاتالاز در سلول‌های سرطان پوست کاهش نشان داد (۱۹). در مطالعه Goh و همکاران مشخص شد فعالیت کاتالاز و سوپراکسیددیسموتاز خون در زنان مبتلا به سرطان پستان کاهش می‌یابد (۲۰). همچنین در مطالعه دیگری فعالیت کاتالاز و دیگر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت در سرطان معده، مری و روده پایین‌تر از حد طبیعی بود (۲۱). اندازه‌گیری مداوم کاتالاز کبد، خون، طحال و کلیه در موش‌های BDF1 با لوکومیای L1210 پیشرفته نشان داد فعالیت کاتالاز کبد و طحال به طور چشمگیری در مراحل نهایی بیماری کاهش یافته است؛ ولی تغییری در فعالیت کاتالاز کلیه و خون دیده نشد. در مطالعه‌ای دیگر فعالیت کاتالاز خون و کبد در موش‌هایی با اندازه‌های متفاوت تومور اندازه‌گیری و مشخص شد حیواناتی که اندازه تومور آنها از ۱/۵ سانتی‌متر بیشتر است؛ کاهش محسوس در کاتالاز کبد و لکوسیت دارند. این اثر در موش‌هایی با تومورهای کوچک‌تر محسوس نبود و هیچ کاهش فعالیت کاتالاز اریتروسیتی دیده نشد (۲۲).

در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد ارتباط قوی میان پلی‌مورفیسم

جدول ۱ : مطالعات مربوط به ارزیابی ارتباط کاتالاز و انواع سرطان‌ها

منبع	نوع تومور یا سرطان	نتیجه‌گیری
Min و همکاران (۲۳)	لوکومیای L1210 پیشرفته در موش‌های BDF1	کاهش فعالیت کاتالاز کبد بدون تغییر در فعالیت کاتالاز خون و کلیه
Belotte و همکاران (۲٤)	سرطان تخمدان	ارتباط قوی میان پلی‌مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن کاتالاز با سرطان تخمدان
Chung-man و همکاران (۲۵)	سرطان ریه	کاهش بیان و پروتئین کاتالاز
Stanley و همکاران (۲٦)	سرطان تیروئید	ایجاد عدم تعادل در تولید گونه‌های فعال اکسیژن و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت

(چندشکلی) تک نوکلئوتیدی در ژن کاتالاز با سرطان تخمدان که یکی از کشنده‌ترین سرطان ها در زنان است؛ وجود دارد. وجود پلی‌مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی خاصی که باعث کاهش فعالیت کاتالاز شود؛ می‌تواند به عنوان یک نشانگر بالقوه برای سرطان تخمدان به‌کار رود و در واقع این بیماری را پیش‌بینی کند (۲۷).

در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۵ بیان ژن کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز در سلول‌های سرطان ریه مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه انجام گرفته فعالیت کل سوپراکسید دیسموتاز افزایش و فعالیت کاتالاز کاهش یافت؛ ولی فعالیت گلوتاتیون و گلوتاتیون پراکسیداز در بافت‌های توموری و بافت‌های فاقد تومور مشابه بود. این کاهش فعالیت کاتالاز وابسته به کاهش پروتئین و بیان ژن آن در سلول های توموری بود. تعیین مکان کاتالاز با استفاده از روش ایمنوهیستوشیمی در ریه، بیان کاهش یافته یا عدم بیان کاتالاز در سلول های توموری، با وجود این که سلول های اپی‌تلیالی نزدیک به مقدار زیادی کاتالاز را بیان می‌کردند را نشان داد. این تغییرات هنگامی که رده سلولی A549 ریه در معرض سیتوکین‌هایی از قبیل عامل نکروز تومورزی، اینترلوکین 1β و IFN-γ قرار گرفتند؛ مشاهده شد. بنابراین عفونت در ریه ممکن است نقش مهمی در کاهش فعالیت کاتالاز داشته باشد (۲۵).

طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵ مقدار آنزیم های آنتی‌اکسیدانت و پراکسیداسیون لیپید در سلول‌های سرطان تیروئید بررسی شد. سلول های اپی تلیال تیروئید در شرایط معمولی، مقداری گونه‌های فعال اکسیژن تولید می‌کنند که از لحاظ فیزیولوژیکی برای سنتز هورمون‌های تیروئیدی مورد نیاز است و اگر مقدار آنها افزایش یابد؛ اثرات سمی را ایجاد می‌کند. در سلول های غیرسرطانی این تعادل آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت حفظ می‌شود و در سلول‌های توموری این تعادل از بین می‌رود و تغییر در فعالیت آنزیم های آنتی‌اکسیدانت رخ می دهد (۲۶).

تمام موارد بالا و تحقیقات دیگر حاکی از این امر هستند که سرطان، فعالیت کاتالاز کبد را به‌طور محسوس تحت تاثیر قرار می‌دهد (جدول یک).

مکانیسم کاهش کاتالاز کبد در بافت‌های سرطانی: مطالعات مربوط به تغییرات در فعالیت کاتالاز کبد برای فهم بهتر فرایند سرطان اهمیت به‌سزایی دارد. این آنزیم به‌طور گسترده‌ای طی سرطان بررسی شده است. زیرا کاهش آن به عنوان یکی از ویژگی‌های بارز بافت‌های توموری است. مشخص شده کاتالاز در سطح mRNA ، پروتئین و فعالیت در انواع سلول‌های سرطانی کاهش می‌یابد (۱۹).

دلایل متعددی مربوط به علت کاهش فعالیت کاتالاز کبد طی سرطان ذکر شده است که اصلی‌ترین آنها موارد زیر است.

الف) کاهش سنتز پروتئین کاتالاز: در معرض قرار گرفتن طولانی مدت با ROS باعث متیلاسیون جزایر CpG II موجود در پروموتور کاتالاز می شود و متیله شدن این جزایر موجب کاهش بیان کاتالاز در سطح رونویسی در سلول های کبدی می‌گردد. این فرایند یعنی هایپرمتیلاسیون جزیره II در بافت‌های توموری مشاهده شده است که همراه با کاهش mRNA کاتالاز و سطح بیان آن است (۲۳).

آزمایشات مربوط به سرطان پوست نشان داده در سلول‌های سرطانی فعالیت پروموتور کاتالاز کمتر از سلول های طبیعی است. بخشی از این کاهش فعالیت مربوط به عامل رونویسی WT1 است. این عامل رونویسی در سرطان به میزان زیادی سنتز می شود و مشخص شده این عامل جایگاه اتصالی در ناحیه انتهایی پروموتور ژن کاتالاز دارد. WT1 به عنوان مهارکننده رونویسی ژن کاتالاز در طول پیشرفت تومور عمل می کند (۱۹). همچنین مکانیسم مربوط به مهار سنتز کاتالاز در سلول‌های سرطانی رده C 5123 نشان می‌دهد این فرایند در مرحله رونویسی توسط دو عامل سیتوپلاسمی تنظیم می شود. یکی عامل بیان کاتالاز را مهار و دیگری بیان آن را تقویت می کند. به عامل تقویتی Fact و به عامل مهاری Fin می‌گویند. ثابت شده با القاء تومور در حیوان فعالیت Fin افزایش و فعالیت Fact در کبد کاهش می‌یابد. در حیوان طبیعی Fact/Fin بزرگ‌تر از یک و در حیوان بیمار این نسبت کوچک‌تر از یک است. پس سنتز کاتالاز می تواند به‌طور محسوسی طی سرطان مهار گردد (۱۹). بنابراین بیان کاتالاز در سطح گسترده‌ای از فرایندهای سلولی تنظیم می‌شود. به طوری که سرطان با روش‌های مختلفی موجب کاهش بیان ژن کاتالاز گردد (۲۸).

ب) تغذیه و وزن بدن: گرسنگی و سوء هاضمه باعث کاهش

محسوس فعالیت کاتالاز در موش های آزمایشگاهی و صحرایی می گردد. سوء هاضمه و کاهش مصرف غذا معمولاً طی رشد تومور اتفاق می‌افتد. فعالیت کاتالاز در موش های صحرایی سرطانی در ارتباط با وزن آنها سنجیده می شود و نشان می‌دهد کاهش وزن در ارتباط مستقیم با کاهش فعالیت کاتالاز است. یعنی موش های صحرایی که وزنشان به‌شدت کاهش یافته بود؛ میزان فعالیت کاتالاز کمتری داشتند. تومور به محض ورود به میزبان نیازهای متابولیکی غیرمعمولی را تحمیل می کند که می تواند فعالیت کاتالاز را تحت تاثیر قرار دهد. به‌هر حال کاهش کل غذای جذبی می تواند به عنوان یکی از عوامل در کاهش فعالیت کاتالاز دخیل باشد (۲۹).

علاوه بر کاهش مواد غذایی، رشد تومور ممکن است باعث از دست رفتن مواد غذایی خاص شود که بیشتر شواهد مربوط به پروتئین و شاید حتی اسیدهای آمینه خاص است. کمبود پروتئین یا رژیم عاری از پروتئین موجب کاهش فعالیت کاتالاز کبد می شود. کاتالاز کبد همچنین به کمبود برخی اسیدهای آمینه خاص در رژیم غذایی حساس است؛ ولی رژیم غذایی عامل اصلی در کاهش فعالیت کاتالاز در تومور نیست. زیرا مشخص شده کاهش فعالیت کاتالاز در حیوانات توموری که به اجبار تغذیه شده بودند و وزنشان تغییر چندانی نکرده بود؛ نیز وجود دارد. این امر نشان می‌دهد در کاهش کاتالاز کبد عوامل متعدد و پیچیده‌ای نقش دارند. همچنین این امکان وجود دارد که طی سرطان ورود برخی مواد مغذی اصلی از رگ خونی به سلول مختل شده و در نتیجه میزان کاتالاز کبد کاهش یابد (۲۹).

ج) ژنتیک: طی سرطان میزان موتاسیون‌ها افزایش می‌یابد. موتاسیون‌های ژنتیکی می‌توانند باعث تنوع در فعالیت کاتالاز کبدی بین انواع جانداران شود. موتاسیون ممکن است باعث کاهش بیان کاتالاز و فعالیت آن در تومور گردند (۲۹).

د) توکسوهورمون: در مطالعه‌ای Negahdar و همکاران ترکیباتی را از بافت‌های سرطانی انسان جدا کردند که کاهش سطح کاتالاز را به این ترکیبات نسبت و به آن توکسوهورمون گفتند. توکسوهورمون در ابتدا به عنوان ترکیب معرفی شد که از بافت‌های توموری به گردش خون آزاد می‌شد و خسارات بیوشیمیایی مستقیمی را تحریک می‌کرد. مطالعات بعدی نشان داد توکسوهورمون می تواند یک پلی‌پپتید باشد. توکسوهورمون در بافت‌های سرطانی به‌صورت تجمع یا متصل به مولکول‌های بزرگ وجود دارد (۲۹).

ه) عوامل نکروز توموری: در مطالعه Yang و همکاران مشخص شد عامل نکروز توموری در سلول‌های سرطان گردن رحم، تخمدان و ریه باعث کاهش فعالیت آنزیم کاتالاز می‌شود (۳۰). سیتوتوکسیسیتی به‌واسطه افزایش هیدروژن پراکسید در سلول‌های سرطانی ایجاد می‌شود که مربوط به کاهش فعالیت کاتالاز در اثر عامل نکروز توموری است (۳۰).

و) سیستئین و مشتقات آن در تومور: تحقیقات نشان داده میزان متابولیسم سیستئین طی سرطان افزایش می‌یابد و مقدار این اسیدآمینه و مشتقات آن زیاد می‌شود. از سویی دیگر مشخص شده دسیستئین، سیستئین سولفینیک اسید، ۲- آمین اتان سولفونیک اسید و سدیم سولفیت- سیستئین مهارکننده‌های خوبی برای کاتالاز در محیط آزمایشگاه هستند (۳۱و۳۲).

ز) آلودگی باکتریایی تومور: هنگامی که مطالعات اولیه بر کاهش کاتالاز کبد در حیوانات سرطانی انجام شد؛ تصور می‌شد که باکتری‌ها هیچ اثری بر فعالیت کاتالاز ندارند. سرطان معده و مقعد که به مقدار فراوانی برای تخلیص توکسوهورمون از بیماران استفاده می‌شود. این تومورها توسط باکتری گرم منفی از بیضه ایجاد می‌شوند. تحقیقات زیادی نشان داده‌اند آلودگی باکتریایی در بیماران سرطانی به وفور اتفاق می‌افتد و این آلودگی‌ها ممکن است مسؤول کاهش محسوس در کاتالاز کبد باشد؛ اما همچنان به بررسی‌های بیشتری نیاز دارد (۳۳).

ح) تغییرات هورمون: ارتباط احتمالی بین کاهش فعالیت کاتالاز و تغییر عملکرد هورمونی در حیوانات مبتلا به سرطان ممکن است؛ وجود داشته باشد. تزریق هورمونی یا حذف غدد اندوکرین در افراد طبیعی فعالیت کاتالاز را تغییر می‌دهد. تغییرات هورمونی اثرات مختلفی بر کاتالاز می‌گذارند. مثلاً برداشتن غده هیپوفیز باعث افزایش فعالیت کاتالاز در موش های صحرایی طبیعی می شود؛ ولی این تغییر در موش‌ها دیده نشد. کاهش هورمون‌های غده هیپوفیز در موش های صحرایی و موش‌های سرطانی باعث کاهش فعالیت کاتالاز کبد می‌شود. همچنین پس از تزریق هورمون رشد، کاهش معنی‌داری در فعالیت آنزیم مشاهده شد. پس غده هیپوفیز عامل محسوسی در فعالیت کاتالاز میزبان دارای تومور نیست. کاهش آسکوربیک اسید مشتق از غده فوق کلیه و تغییر در غده فوق کلیه و کورتیکواسترون پلاسما در حیوانات سرطانی مشاهده شده است. موش‌های صحرایی نر و موش‌های آزمایشگاهی نر عموماً سطح بالاتر از فعالیت کاتالاز کبدی و کلیوی نسبت به موش‌های ماده دارند. عقیم بودن (کاهش فعالیت هورمون‌های جنسی) فعالیت کاتالاز کبد نرها را کاهش می‌دهد و فعالیت کاتالاز در نرهای عقیم و ماده‌ها می تواند با تزریق تستسترون افزایش یابد. کورتیزول نیز مانند تستسترون باعث افزایش فعالیت کاتالاز می شود. کاهش میزان تستسترون در برخی سرطان ها نیز گزارش شده است (۳۱).

گزارشات فوق نشان می‌دهند هورمون‌های استروئیدی نقش مهمی در متابولیسم ROS و رخداد سرطان دارند. پس تغییرات

جدول ۲ : مطالعات ارزیابی مکانیسم‌های کاهش کاتالاز کبد در سرطان‌های مختلف

منبع	مکانیسم مربوط به کاهش کاتالاز کبد	نحوه اثر بر کاتالاز
Kwei و همکاران (۱۹)	کاهش فعالیت مربوط به عامل رونویسی WT1 در سرطان پوست	مهار رونویسی ژن کاتالاز
Rubin (۳٤)	سوتغذیه در انواع سرطان‌ها	کاهش فعالیت کاتالاز
Min و همکاران (۲۳)	موتاسیون در سرطان پستان	کاهش سنتز و فعالیت کاتالاز
Negahdar و همکاران (۲۹)	توکسوهورمون مترشحه از بافت‌های سرطانی	کاهش فعالیت کاتالاز
یوسفی و همکاران (۳۲)	متابولیت‌های غیرطبیعی سیستئین در بافت توموری	کاهش یا مهار فعالیت کاتالاز
Rubin (۳٤) و Zhang و همکاران (۳۵)	کم‌خونی و فقرآهن طی سرطان	کاهش سنتز کاتالاز
Rebillard و همکاران (۳٦)	حضور افزایش‌یافته رادیکال‌های آزاد در سرطان	مهار آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت از جمله کاتالاز

متفاوت هورمونی ایجاد شده در انواع سرطان‌ها می‌تواند یکی از دلایل کاهش فعالیت کاتالاز کبد باشد (۳۰).

ط) تغییر در متابولیسم آهن: آهن یکی از مواد غذایی است که برای حفظ فعالیت کاتالاز کبد مورد نیاز است. علاوه بر تاثیری که رشد تومور بر آنزیم حاوی آهن یعنی کاتالاز دارد؛ ارتباط کاتالاز با کم خونی، غلظت آهن پلاسما، ذخیره آهن و انواع آنزیم‌های حاوی آهن مثل سیتوکروم c مطالعه شده است. تصور می‌شود تغییر در کاتالاز کبد طی تومور ممکن است فقط بخش کوچکی از تغییر در متابولیسم آهن باشد (۳۱).

کم‌خونی و کاهش فعالیت کاتالاز در حیوان دارای تومور وجود دارد. همچنین مشخص شده کم‌خونی در افراد طبیعی نیز باعث کاهش کاتالاز کبد شده است. گرچه بعداً اضافه کردن آهن (اعم از خوراکی یا تزریق) از کاهش اندک فعالیت کاتالاز کبد در موش‌های دارای تومور جلوگیری می کند؛ ولی نمی‌توان گفت کل آهن در دسترس عامل محدود کننده در سنتز کاتالاز در حیوان سرطانی است. این احتمال هنوز وجود دارد تومور برخی مراحل متابولیسم آهن را تحت تاثیر قرار دهد. مشاهده شده تجمع پورفیرین عاری از آهن در اریتروسیت و کبد حیوانات توموری وجود دارد. پس احتمال دارد رشد تومور الحاق آهن به داخل پورفیرین را مهار کند؛ اما با اندازه‌گیری نسبت (سرعت) الحاق آهن به هم، در کبد هیچ تفاوتی بین حیوان طبیعی و بیمار در این مورد مشاهده نشد (۳۱). بنابراین هنوز مدارک کافی وجود ندارد که نشان دهد آهن عامل محدودکننده‌ای در سنتز کاتالاز در حیوانات سرطانی است. مطالعات بیشتر بر متابولیسم آهن طی سرطان می تواند در آینده، این نظریه را تغییر دهد (۳۲).

ی) کاهش فعالیت به واسطه افزایش رادیکال‌های آزاد: افزایش غلظت هیدروژن پراکسید و سوپراکسید موجب مهار کاتالاز می شود. هیدروژن پراکسید در غلظت‌های بالا از طریق مکانیسم مهار آنزیم توسط سوبسترا، باعث ایجاد ترکیب II و ترکیب III می‌شود. این دو ترکیب اشکال غیرفعال آنزیم کاتالاز هستند (۳۷).

افزایش غلظت هیدروژن پراکسید موجب مهار آنزیم سوپراکسید دیسموتاز شده و مهار آنزیم سوپراکسید دیسموتاز باعث افزایش غلظت سوپراکسید می شود و این چرخه مهاری به واسطه کاهش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز ادامه می‌یابد (۳۶).

همچنین استرس‌های اکسیداتیو باعث فسفوریله شدن کاتالاز در موقعیت Tyr 231 و Tyr 386 توسط تیروزین کیناز c-Abl می‌شود و بدین طریق فعالیت کاتالاز را کاهش می‌دهند (۳۸) (جدول ۲).

اثر داروهای مختلف و شیمی درمانی بر کاتالاز : کبد به عنوان مهم‌ترین بافت موجود در بدن است که در تغییر شکل زیستی داروها و انواع ترکیبات نقش دارد و هدف اصلی اثرات توکسیک و کارسینوژنیک بسیاری از ترکیبات است. بنابراین فعالیت کاتالاز کبد ممکن است به عنوان یک پارامتر مفید در ارزیابی تاثیر انواع شیمی درمانی‌ها در جمعیت سلولی لوکومیای در حال رشد مطرح شود (۵). چنین تغییراتی در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت نتیجه‌ای از تغییر در میزان رونویسی ژن ساختاری آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت، پایداری mRNA و کاهش فعالیت آنها است (۶).

اثرات داروهای متفاوتی بر فعالیت کاتالاز به صورت in vitro و in vivo بررسی شده است که در زیر به چند مورد از آنها اشاره می‌شود.

در مطالعه Itsuki-Yoneda و همکاران اثرات داروهای هیپولیپیدمیک بر پراکسی زوم و آنزیم‌های مربوط به پراکسی‌زوم مورد مطالعه قرار گرفت. این داروها منجر به تکثر پراکسی زوم کبد شده و در نتیجه باعث افزایش آنزیم های پراکسی زوم از جمله کاتالاز شدند (۳۹).

در مطالعه‌ای روی موش‌های صحرایی تیمار شده با آدرمایسین (ADR) افزایش سطح MDA ، کاهش سطح GSH و کاتالاز در بافت قلب در مقایسه با نمونه کنترل مشاهده شد (۴۰).

در مطالعه‌ای دیگر اثر اپروسارتان (داروی ضدفشارخون) بر فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز لوکوسیت‌های بیماران دچار پرفشاری خون بررسی شد. نتایج نشان داد سطح این دو آنزیم بعد از یک تیمار دو ماهه با این دارو، در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌یابد (۴۱).

مشخص شده داروهای انتراسیکلین که به طور وسیعی به عنوان داروهای شیمی درمانی استفاده می‌شوند؛ علاوه بر اثر بر DNA با تولید ROS سلول‌های سرطانی را به سمت آپوپتوز هدایت می‌کنند. مشخص شده افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت مانند گلوتاتیون ردوکتاز، گلوتاتیون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز می تواند در مقاومت دارویی انواع تومورها به این دسته از داروهای شیمی‌درمانی نقش داشته باشد. همچنین این داروها می‌توانند منجر به کاهش فعالیت کاتالاز شوند (۴۲).

یکی دیگر از داروهای بررسی شده بر کاتالاز، آنتی‌بیوتیک اکسی تتراسایکلین است. تحقیقات نشان می‌دهد اکسی‌تتراسایکلین با اتصال به کاتالاز و تغییر در ساختار دوم و سوم این آنزیم موجب کاهش فعالیت یا به عبارتی مهار آنزیم می‌شود (۴۳).

همچنین در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴، اثرات آسپرین بر فعالیت و ساختار کاتالاز کبد مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد علی‌رغم تغییر در ساختار کاتالاز، فعالیت کاتالاز دستخوش تغییر نشده است و یا به عبارتی آسپرین هیچ اثر مهاری بر کاتالاز نداشت (۴۴).

در مطالعه‌ای دیگر اثرات جانبی داروی دفراسیروکس که به منظور کلاته کردن بار اضافی آهن ناشی از انتقال خون، استفاده می‌شود؛ بر فعالیت کاتالاز ارزیابی شد. مطالعات سینتیکی و ترمودینامیکی انجام شده در این مطالعه حاکی از آن است که فعالیت کاتالاز کاهش می‌یابد و همچنین ساختار سه بعدی و ساختار دوم این آنزیم با اتصال دارو دچار تغییر می‌شود که تغییرات ساختاری می‌تواند منجر به کاهش فعالیت آنزیم شود (۱۸).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴ تاثیر اگزالی پالادیوم به عنوان یک داروی ضدسرطان بر فعالیت و ساختار کاتالاز کبد گاو به روش سینتیکی و ترمودینامیکی بررسی شد. نتایج نشان داد این داروی ضدسرطان موجب مهار آنزیم کاتالاز با مکانیسم غیررقابتی می‌شود و همچنین موجب تغییر در ساختار دوم و سوم آنزیم مربوطه می‌شود (۴۵).

در مطالعه‌ای دیگر در سال ۲۰۱۵ اثر ذرات نانو MgO که برای درمان سرطان کبد استفاده می‌شود؛ بر بیان ژن گلوتاتیون ترانسفراز و کاتالاز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد اثرات سمی ذرات نانوی MgO چندان برجسته نبود که این خود نشان‌دهنده پایداری بالا، سازگاری و سمیت پایین است که می تواند کاربرد بالقوه این دارو به عنوان یک ترکیب ضدسرطان و همچنین به عنوان یک زمینه بسیار خوب برای تصویرداری رزونانس مغناطیسی در زمینه تحقیقات زیست پزشکی را تثبیت کند (۴۶).

اثر کاتالاز بر متاستاز: مشخص شده ROS در مناظر مختلف پیشرفت تومور، هجوم و متاستاز نقش دارد و آنزیم‌های آنتی اکسیدانت این حوادث را از طریق سم‌زدایی لیگاندهایشان تغییر می‌دهند. مثلاً در مکان متاستاز غلظت هیدروژن پراکسید افزایش می‌یابد. پس می‌توان تصور کرد انتقال کاتالاز به بافت مربوطه می تواند از متاستاز به بافت‌های دیگر جلوگیری کند. ROS سطح بیان مولکول‌هایی که در فرایند متاستاز نقش دارد را تنظیم می کند. سطح بیان پروتئین‌های چسبنده، متالوپروتئینازهای ماتریکس، پروتئازها که خواه توسط سلول های توموری و غیرتوموری تولید می شود و این ترکیبات برای تجزیه پروتئولیتیک ماتریکس خارج سلولی و طبقه زیرین غشا ضرورت دارد؛ حداقل در بخش بیان یا فعال‌سازی وابسته به کنترل توسط ROS است (۴۷).

مقادیر زیاد هیدروژن پراکسید از سلول‌های توموری تولید می شود که ممکن است به عنوان ابزاری در جهت افزایش تکثیر و هجوم تومور استفاده گردد. اثر کاتالاز بر متاستاز کبدی سلول های کارسینومای کولون در موش‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. ROS بیان چندین عامل افزایش دهنده متاستاز را بالا می‌برد. گرچه مکانیسم اثرات ROS بر متاستاز تاکنون به طور کامل مشخص نشده است. کاتالاز و یا سوپراکسید دیسموتاز در جلوگیری از متاستاز تومور به ریه یا کبد استفاده شده است. در بافت متاستازی فعالیت بالایی از متالوپروتئیناز ماتریکسی مشاهده شده است. کاهش فعالیت MMP (متالو پروتئیناز ماتریکس) توسط انتقال کاتالاز به نظر می‌رسد که در فعالیت ضد متاستازی کاتالاز نقش داشته باشد (۴۸).

نقش کاتالاز و دیگر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت در مقاومت دارویی به داروهای ضد سرطان: تغییر در بیان و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت می‌تواند مکانیسم مقاومت سلول‌های سرطانی به داروهایی باشد که مکانیسم عملکردشان بر اساس اکسیداسیون- احیا است. دو مکانیسم اصلی برای عملکرد داروهای ضدسرطان وجود دارد. اولین مکانیسم انهدام سلول توموری به واسطه اثر بر سنتز و رونویسی DNA است که داروهای پلاتینی و پالادیومی این تاثیر را دارند (۴۹). دومین مکانیسم به‌واسطه افزایش ROS است. افزایش ROS یا به واسطه تولید مستقیم آن از اجزای سلول مانند میتوکندری و هسته است و یا به واسطه روش غیرمستقیم یعنی کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت است. ترکیبات ضدتوموری حاوی کینون در درمان اکثر سرطان‌ها کاربرد دارند. گرچه مکانیسم انهدام سلول توموری توسط این داروها وابسته به اثراتشان بر ساختار DNA و سنتز DNA است؛ ولی شواهد نشان می‌دهد میزان سمیت سلولی این داروها ممکن است همچنین ناشی از حوادثی باشد که در مکان‌های خارج هسته اتفاق می‌افتد. مثلاً تولید گونه‌های رادیکال آزاد در طول تیمار سلول‌های سرطانی ثابت شده است. بنابراین متابولیسم رادیکال اکسیژن ممکن است در عملکرد ضدتوموری کینون‌های ضدسرطان نقش داشته باشد. در

نتیجه افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت از جمله کاتالاز می‌تواند موجب مقاومت سلول‌های سرطانی به این دسته از داروهای شیمی‌درمانی شود (۵۰).

داروی ضدسرطان سیس‌پلاتین یک ترکیب خیلی موثر علیه طیف وسیعی از سرطان‌ها است. تاثیر درمانی مشتقات سیس‌پلاتین به علت توانایی آن برای تشکیل کمپلکس با DNA است. کمپلکس‌های پلاتینی با گوگرد یا نیتروژن موجود در پپتیدها یا بازهای DNA/RNA برهمکنش می‌کند. هدف اصلی داروهای پلاتینی که باعث مرگ سلولی می‌شود؛ DNA است. اهداف موردنظر بر DNA، N3، N7 و O6 گوانین، N1 ، N3 و N7 آدنین و N3 سیتوزین است ولی هدف اصلی N7 گوانین یا آدنین است. دارو در محیط آبی به سرعت هیدرولیز شده و بدین ترتیب لیگاند ترک کننده خود را از دست می‌دهد. بخش پلاتینی دارو با این قسمت بازها به صورت درون رشته ای و برون رشته‌ای کراس لینک می‌دهد. این کراس لینک در موقعیت N7 دو گوانین مجاور هم یا دو AG مجاور هم تشکیل می‌شود و گوانین‌ها به وسیله نوکلئوتید مداخله‌گر (GNG) از هم جدا می‌شوند که این امر سبب مهار همانندسازی و رونویسی می‌شوند و بدین ترتیب از همانندسازی و رونویسی DNA جلوگیری شده و سلول به سمت آپوپتوز هدایت می شود. علاوه بر این مشخص شده سیس‌پلاتین، استرس اکسیداتیو و تشکیل ROS را در بسیاری از انواع سلول‌ها تحریک می کند. بنابراین مهارکننده‌های تجمع ROS می‌تواند توکسیسیتی ناشی از سیس‌پلاتین را مهار کند. بنابراین اثر کاهشی فعالیت کاتالاز توسط سیس‌پلاتین و مشتقات آن نه تنها به عنوان عوارض جانبی این دارو شناخته می‌شود؛ بلکه به عنوان مکانیسم برای عملکرد ضدتوموری آن شناخته می شود. زیرا سیس‌پلاتین به صورت غیرمستقیم باعث افزایش ROS می‌شود. پس هدف قرار دادن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت توسط داروهای ضدسرطان به عنوان مکانیسم عملکرد آنها مطرح می‌شود (۵۱و۵۲).

در مطالعه‌ای دیگر اثر توکسیک آسکوربیک اسید بر انواع سلول‌های سرطانی ثابت شده است. کلید عملکرد و اثرات توکسیک آسکوربیک اسید، تولید هیدروژن پراکسید است. سلول سرطانی کنترل (بدون افزایش کاتالاز) و سلول سرطانی آزمون (افزایش بیان کاتالاز در آنها) مورد آزمایش قرار گرفتند تا حساسیت آنها نسبت به آسکوربیک اسید سنجیده شود. در سلول‌های سرطانی کنترل که فعالیت کاتالاز در آنها کمتر از سلول های آزمون بود؛ نسبت به آسکوربیک اسید حساس‌تر بودند. بنابراین خاموش کردن ژن کاتالاز در سلول‌های سرطان سینه BT-20 باعث افزایش حساسیت آنها به آسکوربیک اسید می شود (۵۳).

استفاده یا عدم استفاده از آنتی اکسیدانت‌ها در سرطان:

با آزمایش در مورد موش‌هایی با سرطان bmc مشخص شده کاهش ژنتیکی استرس‌های اکسیداتیو میتوکندری، شدت سرطان را کاهش می‌دهد و متاستاز را مهار می‌کند. این نتایج پیشنهاد می‌کند تیمار بیماران سرطانی با آنتی‌اکسیدانت‌های قوی می‌تواند شکلی از شیمی درمانی باشد. از طرفی بسیاری از داروهای ضدسرطان با تولید ROS بر سلول توموری اثر مخرب دارند و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی موجب افزایش مقاومت فرد بیمار به این داروها می‌شود. در واقع افزایش استفاده از آنتی‌اکسیدانت‌ها طی سرطان می‌تواند به شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی صدمه بزند. زیرا پرتودرمانی و اکثر داروهای ضدسرطان توسط تولید رادیکال آزاد تقسیم سریع سلول‌های سرطانی را مهار می‌کنند. بنابراین برای بیماران تحت شیمی درمانی و پرتودرمانی مصرف آنتی‌اکسیدانت‌ها با وجود عوارض فراوان باید منع شود (۵۴).

نتیجه‌گیری

کاتالاز یکی از اصلی‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت است که به مقدار فراوانی در بافت‌های فعال بدن مانند کبد و کلیه وجود دارد. از این‌رو هر گونه تغییر در بدن، همانند انواع بیماری ها، مصرف انواع ترکیبات و داروها می‌تواند اثرات برجسته‌ای بر کبد و به تبع آن بر آنزیم های کبدی همچون کاتالاز بگذارد. از آنجایی که یکی از علل ایجاد سرطان و مکانیسم عملکرد بسیاری از داروهای ضدسرطان افزایش غلظت استرس اکسیداتیو است؛ لذا آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت می‌توانند در فنوتیپ سرطان، هجوم، متاستاز، اثر داروی ضدسرطان یا حتی مقاومت به شیمی درمانی نقش مهم و برجسته‌ای داشته باشند (۴). همچنین انواع بیماری‌ها با مکانیسم‌های مختلف و پیچیده و نیز مصرف داروهای مختلف می توانند فعالیت انواع آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت را تغییر دهند. تحقیقات متعددی کاهش فعالیت کاتالاز به‌ویژه کاتالاز کبد در انواع سرطان‌ها را بیان می کند. از آنجایی که کبد محل اصلی سم‌زدایی و متابولیزه شدن داروهای مختلف است؛ لذا مصرف انواع داروهای ضدسرطان، می‌تواند بر فعالیت و یا ساختار کاتالاز که یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های کبدی است؛ تاثیر سوء داشته باشد (۵).

تغییر در فعالیت کاتالاز تحت اثر انواع بیماری ها، مصرف انواع ترکیبات از جمله داروها و مواد غذایی، تغییر شرایط محیطی مانند ورزش، استرس، مصرف دخانیات رخ می‌دهد. اهمیت و نقش کاتالاز برای انسان از طریق بیماری‌هایی که وابسته به موتاسیون ژن کاتالاز هستند؛ تثبیت شده است (۵). از جمله این بیماری های وابسته به موتاسیون ژن کاتالاز، انواع سرطان‌ها هستند. مطالعات مربوط به کاتالاز در سرطان و طی شیمی درمانی، آنقدر دارای اهمیت است که کاهش کاتالاز به عنوان یک ویژگی مختص بافت‌های توموری

بیان می‌شود (۶). کاتالاز کبد به عنوان یکی از اصلی‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت طی سرطان دچار کاهش به‌واسطه روش‌های مختلفی در سطح mRNA، پروتئین و فعالیت می‌شود (۲۲). همچنین کمبود فعالیت کاتالاز می تواند به عنوان عاملی در جهت افزایش خطر ابتلا به سرطان عمل کند. به علت وظایف مهم هیدروژن پراکسید در فرایندهای مهم سلولی مانند تکثیر سلولی، آپوپتوز و متاستاز، کاتالاز با سم‌زدایی این لیگاند موجب تغییر مسیر در این فرایندها می‌شود (۳۸). همچنین کاتالاز و دیگر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت به‌علت سم‌زدایی لیگاندهایشان، باعث مقاومت دارویی در مورد داروهای ضدسرطانی می شود که مکانیسم عملکردشان بر اساس تولید گونه اکسیژن فعال باشد (۵۴).

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه خوارزمی نهایت تشکر و سپاس خود را اعلام می‌داریم.

References

1. Ducasse H, Arnal A, Vittecoq M, Daoust S, Ujvari B, Jacqueline C, et al. Cancer: an emergent property of disturbed resource-rich environments? Ecology meets personalized medicine. Evol Appl. 2015; 8(6): 527-40.

2. Luqmani YA. Mechanisms of drug resistance in cancer chemotherapy. Med Princ Pract. 2005; 14(Suppl 1): 35-48.

3. Hart J. Data support antioxidant use during chemotherapy. Alternative and Complementary Therapies. 2012 Apr, 18(2): 91-97. doi:10.1089/act.2012.18201

4. Conklin KA. Cancer chemotherapy and antioxidants. J Nutr. 2004 Nov;134(11):3201S-3204S.

5. De Vizcaya-Ruiz A, Barbier O, Ruiz-Ramos R, Cebrian ME. Biomarkers of oxidative stress and damage in human populations exposed to arsenic. Mutat Res. 2009 Mar; 674(1-2):85-92. doi: 10.1016/j.mrgentox.2008.09.020

6. Moradi M, Divsalar A, Saeidifar M, Saboury A.A, Tahmaseb M. [In vitro Studying of Deferasirox Side effects on the Structure and the Function of Bovine Liver Catalase]. J Fasa Univ Med Sci. 2014; 4(2): 258-67. [Article in Persian]

7. Sen S, Kawahara B, Chaudhuri G. Maintenance of higher H2O2 levels, and its mechanism of action to induce growth in breast cancer cells: important roles of bioactive catalase and PP2A. Free Radic Biol Med. 2012 Oct; 53(8):1541-51. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.06.030

8. Onumah OE, Jules GE, Zhao Y, Zhou L, Yang H, Guo Z. Overexpression of catalase delays G0/G1- to S-phase transition during cell cycle progression in mouse aortic endothelial cells. Free Radic Biol Med. 2009 Jun; 46(12):1658-67. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.03.018

9. Sotgia F, Martinez-Outschoorn UE, Lisanti MP. Mitochondrial oxidative stress drives tumor progression and metastasis: should we use antioxidants as a key component of cancer treatment and prevention? BMC Med. 2011 May; 9:62. doi: 10.1186/1741-7015-9-62

10. Quick SK, Shields PG, Nie J, Platek ME, McCann SE, Hutson AD, et al. Effect modification by catalase genotype suggests a role for oxidative stress in the association of hormone replacement therapy with postmenopausal breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 May;17(5):1082-7. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2755

11. Petit E, Courtin A, Kloosterboer HJ, Rostène W, Forgez P, Gompel A. Progestins induce catalase activities in breast cancer cells through PRB isoform: correlation with cell growth inhibition. J Steroid Biochem Mol Biol. 2009 Jul;115(3-5):153-60. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.04.002

12. Glorieux C, Dejeans N, Sid B, Beck R, Calderon PB, Verrax J. Catalase overexpression in mammary cancer cells leads to a less aggressive phenotype and an altered response to chemotherapy. Biochem Pharmacol. 2011 Nov; 82(10):1384-90. doi: 10.1016/j.bcp.2011.06.007

13. Kuciel R, Mazurkiewicz A. Formation and detoxification of reactive oxygen species. Biochemistry Mol Biol Edu. 2004; 32(3):183-6.

14. Díaz A, Loewen PC, Fita I, Carpena X. Thirty years of heme catalases structural biology. Arch Biochem Biophys. 2012 Sep; 525(2):102-10. doi: 10.1016/j.abb.2011.12.011

15. Loewen PC, Klotz MG, Hassett DJ. Catalase- an old enzyme that continues to surprise us. ASM News. 2000; 66(2): 76-82.

16. Alfonso-Prieto M, Vidossich P, Rovira C. The reaction mechanisms of heme catalases: an atomistic view by ab initio molecular dynamics. Arch Biochem Biophys. 2012 Sep; 525(2):121-30. doi: 10.1016/j.abb.2012.04.004

17. Góth L, Nagy T. Acatalasemia and diabetes mellitus. Arch Biochem Biophys. 2012 Sep; 525(2):195-200. doi: 10.1016/j.abb.2012.02.005

18. Moradi M, Divsalar A, Saboury AA, Ghalandari B, Harifi AR. Inhibitory effects of deferasirox on the structure and function of bovine liver catalase: a spectroscopic and theoretical study. J Biomol Struct Dyn. 2015; 33(10):2255-66. doi: 10.1080/07391102.2014.999353

19. Kwei KA, Finch JS, Thompson EJ, Bowden GT. Transcriptional repression of catalase in mouse skin tumor progression. Neoplasia. 2004 Sep-Oct;6(5):440-8.

20. Goh J, Enns L, Fatemie S, Hopkins H, Morton J, Pettan-Brewer C, et al. Mitochondrial targeted catalase suppresses invasive breast cancer in mice. BMC Cancer. 2011 May; 11:191. doi: 10.1186/1471-2407-11-191.

21. Skrzydlewska E, Kozuszko B, Sulkowska M, Bogdan Z, Kozlowski M, Snarska J, et al. Antioxidant potential in esophageal, stomach and colorectal cancers. Hepatogastroenterology. 2003 Jan-Feb;50(49):126-31.

22. Góth L, Nagy T. Inherited catalase deficiency: is it benign or a factor in various age related disorders? Mutat Res. 2013 Oct-Dec; 753(2): 147-54. doi: 10.1016/j.mrrev.2013.08.002

23. Min JY, Lim SO, Jung G. Downregulation of catalase by reactive oxygen species via hypermethylation of CpG island II on the catalase promoter. FEBS Lett. 2010 Jun; 584(11):2427-32. doi: 10.1016/j.febslet.2010.04.048

24. Belotte J, Fletcher NM, Saed MG, Abusamaan MS, Dyson G, Diamond MP, et al. A Single Nucleotide Polymorphism in Catalase Is Strongly Associated with Ovarian Cancer Survival. PLoS One. 2015 Aug 24;10(8):e0135739. doi: 10.1371/journal.pone.0135739. eCollection 2015.

25. Chung-man Ho J, Zheng S, Comhair SA, Farver C, Erzurum SC. Differential expression of manganese superoxide dismutase and catalase in lung cancer. Cancer Res. 2001 Dec; 61(23):8578-85.

Med. 2005 Dec;207(4):249-53.

41. Labiós M, Martínez M, Gabriel F, Guiral V, Dasi F, Beltrán B, et al. Superoxide dismutase and catalase anti-oxidant activity in leucocyte lysates from hypertensive patients: effects of eprosartan treatment. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Mar;10(1):24-30. doi: 10.1177/1470320309104067

42. Ozkan A, Fişkin K. Epirubicin HCl toxicity in human-liver derived hepatoma G2 cells. Pol J Pharmacol. 2004 Jul-Aug; 56(4):435-44.

43. Chi Z, Liu R, Zhang H. Potential enzyme toxicity of oxytetracycline to catalase. Sci Total Environ. 2010 Oct; 408(22):5399-404. doi: 10.1016/j.scitotenv.2010.08.005

44. Koohshekan B, Divsalar A, Saeidifar M, Saboury AA. [Side effects of aspirin on the structure and function of liver catalase]. Koomesh. 2014;16(1): 97-102. [Article in Persian]

45. Gholamian A, Divsalar A, Eslami Moghadam M, Saiedifar M, Sabory AA. [The effects of oxali-palladium on the function and structure of liver catalase]. J Arak Univ Med Sci. 2014; 17(2): 40-49. [Article in Persian]

46. Kumaran RS, Choi YK, Singh V, Song HJ, Song KG, Kim KJ, et al. In vitro cytotoxic evaluation of MgO nanoparticles and their effect on the expression of ROS genes]. Int J Mol Sci. 2015; 16(4): 7551-64. doi: 10.3390/ijms16047551

47. Hyoudou K, Nishikawa M, Kobayashi Y, Kuramoto Y, Yamashita F, Hashida M. Inhibition of adhesion and proliferation of peritoneally disseminated tumor cells by pegylated catalase. Clin Exp Metastasis. 2006; 23(5-6):269-78

48. Hyoudou K, Nishikawa M, Ikemura M, Kobayashi Y, Mendelsohn A, Miyazaki N, et al. Prevention of pulmonary metastasis from subcutaneous tumors by binary system-based sustained delivery of catalase. J Control Release. 2009 Jul; 137(2):110-5. doi: 10.1016/j.jconrel.2009.04.005

49. Galanski M, Yasemi A, Slaby S, Jakupec MA, Arion VB, Rausch M, et al. Synthesis, crystal structure and cytotoxicity of new oxaliplatin analogues indicating that improvement of anticancer activity is still possible. Eur J Med Chem. 2004 Aug;39(8):707-14.

50. Chen J. Reactive oxygen species and drug resistance in cancer chemotherapy. Austin J Clin Pathol. 2014; 4(1):1-7.

51. Arivarasu NA, Fatima S, Mahmood R. Effect of cisplatin on brush border membrane enzymes and anti-oxidant system of rat intestine. Life Sci. 2007 Jul; 81(5):393-8

52. Divsalar A, Saboury AA, Yousefi R, Moosavi-Movahedi AA, Mansoori-Torshizi H. Spectroscopic and cytotoxic studies of the novel designed palladium(II) complexes: beta-lactoglobulin and K562 as the targets. Int J Biol Macromol. 2007 Mar; 40(4):381-6

53. Klingelhoeffer C, Kämmerer U, Koospal M, Mühling B, Schneider M, Kapp M, et al. Natural resistance to ascorbic acid induced oxidative stress is mainly mediated by catalase activity in human cancer cells and catalase-silencing sensitizes to oxidative stress. BMC Complement Altern Med. 2012 May; 12:61. doi: 10.1186/1472-6882-12-61

54. Abdollahi M, Shetab-Boushehri SV. Is it right to look for anti-cancer drugs amongst compounds having antioxidant effect? DARU J Pharm Sci. 2012; 20(1): 61. doi: 10.1186/2008-2231-20-61

26. Stanley JA, Neelamohan R, Suthagar E, Vengatesh G, Jayakumar J, Chandrasekaran M, et al. Lipid peroxidation and antioxidants status in human malignant and non-malignant thyroid tumours. Hum Exp Toxicol. 2015 Aug. pii: 0960327115597982. [Epub ahead of print]

27. Shen Y, Li D, Tian P, Shen K, Zhu J, Feng M, et al. The catalase C-262T gene polymorphism and cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2015 Apr; 94(13):e679. doi: 10.1097/MD.0000000000000679

28. Kwei KA, Finch JS, Thompson EJ, Bowden GT. Transcriptional repression of catalase in mouse skin tumor progression. Neoplasia. 2004 Sep-Oct; 6(5):440-8.

29. Negahdar M, Djalali M, Abtahi H, Sadeghi MR, Aghvami T, Javadi E, et al. Blood superoxide dismutase and catalase activities in woman affected with breast cancer. Iran J Public Health. 2005; 34(3): 39-43.

30. Yang L, Zheng XL, Sun H, Zhong YJ, Wang Q, He HN, et al. Catalase suppression-mediated H(2)O(2) accumulation in cancer cells by wogonin effectively blocks tumor necrosis factor-induced NF-κB activation and sensitizes apoptosis. Cancer Sci. 2011 Apr;102(4):870-6. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01874.x

31. Ahmed KA, Chinnaiyan P. Applying metabolomics to understand the aggressive phenotype and identify novel therapeutic targets in glioblastoma. Metabolites. 2014 Aug; 4(3):740-50. doi: 10.3390/metabo4030740

32. Yousefi R, Saboury AA, Ghadermarzi M, Mossavi-Movahedi AA. Effects of cysteine on the inactivation of bovine liver catalase. Bull Korean Chem Soc. 2000; 21(6): 567-70.

33. Marra M, Sordelli IM, Lombardi A, Lamberti M, Tarantino L, Giudice A, et al. Molecular targets and oxidative stress biomarkers in hepatocellular carcinoma: an overview. J Transl Med. 2011 Oct; 9:171. doi: 10.1186/1479-5876-9-171

34. Rubin H. Cancer cachexia: its correlations and causes. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003 Apr 29;100(9):5384-9.

35. Zhang Zh, Zhao X, Lian J, Guan L, Zhang H. Effect of Iron Supplement on the Activity of Catalase, SDH and Their MRNA Expression in Rex Rabbit. Journal of Animal and Veterinary Advances. 2012; 11:2347-51. doi: 10.3923/javaa.2012.2347.2351

36. Rebillard A, Lefeuvre-Orfila L, Gueritat J, Cillard J. Prostate cancer and physical activity: adaptive response to oxidative stress. Free Radic Biol Med. 2013 Jul; 60:115-24. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.009

37. Akosy Y, Balk M, Ogus H, Ozer N. The mechanism of inhibition of human erythrocyte catalase by azide. Turk J Biol. 2004; 28: 65-70.

38. Kang KA, Lee KH, Chae S, Zhang R, Jung MS, Ham YM, et al. Cytoprotective effect of phloroglucinol on oxidative stress induced cell damage via catalase activation. J Cell Biochem. 2006 Feb; 97(3):609-20.

39. Itsuki-Yoneda A, Kimoto M, Tsuji H, Hiemori M, Yamashita H. Effect of a hypolipidemic drug, Di (2-ethylhexyl) phthalate, on mRNA-expression associated fatty acid and acetate metabolism in rat tissues. Biosci Biotechnol Biochem. 2007 Feb;71(2):414-20.

40. Bolaman Z, Cicek C, Kadikoylu G, Barutca S, Serter M, Yenisey C, Alper G. The protective effects of amifostine on adriamycin-induced acute cardiotoxicity in rats. Tohoku J Exp

Review Article

Dual molecular mechanism of catalase in cancer and resistance to chemotherapy

Gholamian A (M.Sc)[1], Divsalar A (Ph.D)*[2]

[1]M.Sc in Biochemistry, Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran. [2]Assistant Professor, Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran.

Abstract

Catalase is the one of the most important antioxidant enzymes that is found abundantly in liver and kidney. The alteration in activity and function this latter enzyme are widely investigated in various types of cancer to understand the cancer mechanism and its treatment. The changes in the catalase activity levels in a variety of cancer cells is as a specific property of tumor tissues due to the reducting catalase activity at mRNA level. In this review, various reports that examined the alterations in catalase activity and resistance to chemotherapy and its complications in the literature are summarized and discussed. Due to the important role of hydrogen peroxide in various stages of cancer process, catalase alters this process by detoxification of hydrogen peroxide. Chemotherapy increase free radicals to destroy the tumor cells, then, catalase activity reduced their impact on cancer cells. On the other hand, it might be concluded that production of drug resistance in chemotherapy is resulted due to increasing catalase activity. Therefor it seems catalase has contradictory influence on the treatment and development of cancer.

Keywords: Catalase, Cancer, Hydrogen peroxide, Chemotherapy

*** Corresponding Author: Divsalar A (Ph.D), E-mail: divsalar@khu.ac.ir**

Received 18 Feb 2015 **Revised** 29 Feb 2016 **Accepted** 15 Mar 2016

Cite this article as: Gholamian A, Divsalar A. [Dual molecular mechanism of catalase in cancer and resistance to chemotherapy]. J Gorgan Uni Med Sci. Summer 2016; 18(2): 1-11. [Article in Persian]