

نقش میتوکندری در سرطان

دکتر مسعود هوشمند^۱، الهه مسیبی^۲

مقاله مروری

چکیده

مدت زمانی طولانی است که این فرضیه که تغییرات فسفریلاسیون اکسیداتیو ناشی از اختلال عملکرد میتوکندری در تومورزایی درگیر است، مورد بحث می‌باشد. میتوکندری برای تأمین انرژی زیستی سلول حیاتی است و در تکثیر سلولی نقش دارد و همچنین نقشی مرکزی در تأمین نقطه‌ی غیر قابل بازگشت فرایند آپوپتوز (مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده) دارد. به علاوه، جهش DNA میتوکندری در سلول‌های سرطانی مختلف مشاهده شده است. با این حال، نقش جهش‌های DNA میتوکندری تا حد زیادی ناشناخته باقی مانده است. اگر چه جهش در ژن‌های میتوکندریایی در سرطان‌ها شایع می‌باشد، اما این جهش‌ها منجر به غیر فعال شدن میتوکندری نمی‌شوند، بلکه بیوستتز و بیوانژنتیک آن را تغییر می‌دهند و منجر به تغییر در مسیرهای سیگنالی، رونویسی و حتی ساختار کروماتین می‌گردند. در این مقاله‌ی مروری، جهش‌های DNA میتوکندری و اختلالات مهم میتوکندریایی مرتبط با سرطان مورد بحث قرار می‌گیرد.

واژگان کلیدی: سرطان، DNA میتوکندری، میتوکندری، فسفریلاسیون اکسیداتیو

ارجاع: هوشمند مسعود، مسیبی الهه. نقش میتوکندری در سرطان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۸۳): ۵۹۷-۵۹۰

مقدمه

در بیولوژی سلولی، میتوکندری اندامکی محدود شده به غشا است که در بیشتر سلول‌های یوکاریوتی دیده می‌شود. نقش اولیه‌ی این اندامک در تولید منابع انرژی به شکل ATP (Adenosine triphosphate) از طریق زنجیره‌ی فسفریلاسیون اکسیداتیو است (۱). زنجیره‌ی فسفریلاسیون اکسیداتیو متشکل از پنج کمپلکس پروتئینی است. فسفریلاسیون اکسیداتیو اکسیداسیون الکترونی که به وسیله‌ی اکسیژن حمل می‌شود، همزمان با تولید ATP تعریف می‌شود که این مسیر، ۹۰ درصد انرژی شیمیایی سلول را که در عملکردهای بیولوژیکی مختلف مورد نیاز است،

فراهم می‌کند (۲).

بسیاری از پارامترهای حیاتی سلولی مانند تولید انرژی، وضعیت اکسیداسیون/احیا، تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS یا Reactive oxygen species)، کنترل سطوح کلسیم سیتوزولی، شروع آپوپتوز از طریق فعال‌سازی نفوذ پذیری منافذی در میتوکندری، توسط میتوکندری کنترل می‌شوند. تغییر در این پارامترها می‌تواند منجر به اختلال در مسیرهای انتقال سیگنال سلولی، عوامل رونویسی و ساختار کروماتین شود و سلول را از حالت سکون به حالت تکثیری فعال نماید.

در دو دهه‌ی گذشته، بیماری‌های انسانی مرتبط با

۱- استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

۲- کارشناس ارشد، گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران

Warburg پیشنهاد کرد که سرطان از سلولی غیر سرطانی (Non neoplastic) که یک متابولیسم غیر هوازی را بعد از آسیب به سیستم تنفسی خود به عنوان روشی برای زنده ماندن در پیش گرفته است، ایجاد می‌شود و این گونه این ایده شکل گرفت که تومورها به وسیله‌ی آسیب مستمر به میتوکندری آغاز می‌شوند. از آن زمان به بعد، تغییرات در تعداد، شکل و عملکرد میتوکندری در سرطان‌های گوناگون گزارش شده است (۹).

مطالعات اخیر نشان می‌دهند که نقص در تنفس میتوکندری، منجر به افزایش سطح NADH (Nicotinamide adenine dinucleotide) می‌شود که به دنبال آن مسیر (Phosphatase and tensin homolog) PTEN از طریق مکانیسم اکسیداسیون-احیا غیر فعال می‌گردد و مهار PTEN منجر به فعال شدن (Akt/PKB signaling pathway) AKT-PKB می‌شود. احتمال می‌رود AKT از طریق فسفریلاسیون گلوکوزی که مرحله‌ی محدود کننده‌ی سرعت گلیکولیز است، موجب افزایش گلیکولیز شود. تغییر Bioenergetic از فسفریلاسیون اکسیداتیو به گلیکولیز به عنوان نشانگری برای اندازه‌گیری پیشرفت تومور پیشنهاد شده است (۱۰).

جهش‌های DNA میتوکندری در سرطان

جهش‌های سوماتیک و رده‌ی زایشی DNA میتوکندری تا کنون در طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها گزارش شده‌اند. این سرطان‌ها شامل آدنوکارسینوم‌های کلیه، سرطان سلول‌های کلون، تومورهای سر و گردن، تومورهای استروسیتیک، تومورهای تیروئید، تومورهای پستان، تومورهای

اختلالات میتوکندری و ناشی از جهش در DNA میتوکندری، مشخص شده‌اند مانند تشنج و عدم تعادل، آتروفی عصب بینایی، دیستونیا، آب مروارید، دیابت، کوتاهی قد، کاردیومیوپاتی، ناشنوایی و نارسایی کلیه (۳-۴) و بیماری‌های تحلیل برنده‌ی مربوط به سن (۵).

بازآرایی‌های بزرگ یا حذف‌های ژنوم میتوکندری و ۲۰۰ جهش نقطه‌ای در زیرواحدهای کمپلکس I, II, III, IV و V rRNA, (Ribosomal RNA) ها و tRNA (Transfer RNA) ها با انواع اختلالات بالینی در ارتباط هستند (۶-۹).

جالب توجه است که سطح بالای جهش‌های DNA میتوکندری در بسیاری از تومورها و سلول‌های سرطانی یافت شده است (۸). بررسی پیامدهای پاتوفیزیولوژیک جهش‌های میتوکندری بینش جدیدی در ارتباط با اهمیت و پیچیدگی نقش تغییرات میتوکندری و سرطان ایجاد می‌کنند. در این مقاله، به بررسی نقش میتوکندری و ارتباط آن با سرطان می‌پردازیم.

میتوکندری غیر طبیعی در سلول‌های سرطانی

بیش از ۷۰ سال پیش Warburg مشاهده کرد که سلول‌های سرطانی در حضور اکسیژن لاکتات زیادی تولید می‌کنند که او این رخداد را گلیکولیز هوازی نامید. در سلول‌های سرطانی، متابولیسم بیش‌افزایی گلوکز نقش ساختمانی دارد. حتی در حضور اکسیژن فراوان، اغلب ATP را از طریق گلیکولیز هوازی سنتز می‌کنند که با بیش‌افزایی گلوکز و تولید لاکتات در ارتباط است. برای توضیح این حقیقت که در سلول‌های سرطانی فرایند تخمیر و تنفس کم است،

نشت کنند، به اکسیژن مولکولی منتقل می‌شوند و به این طریق، میزان اکسیژن را نیز کاهش می‌دهند (۱۲). ROS مولکول بسیار فعالی است که قادر است سبب آسیب به اجزای مختلف سلول از جمله DNA میتوکندری شود. DNA میتوکندری آسیب دیده می‌تواند به نوبه‌ی خود آغاز تومورزایی را ایجاد کند و یا سبب افزایش وسعت سرطان شود. البته علاوه بر اثرات سیتوتوکسیک ROS به وسیله‌ی میان‌کنش با گونه‌های لیپید و پروتئین‌های حاوی تیول در رشد و تمایز سلول نقش دارد (۱۳) و یا برای مثال، نشان داده شده است که H_2O_2 برای فعال کردن رسپتور تایروزین کیناز و فعال کردن Ras-MAPK (Ras-mitogen-activated protein kinase) (۱۴) و Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) (۱۵) ضروری است. همچنین ROS مسیریهای Stress-signalling شامل KappaB (NF-KB) (۱۶) و C-JUN NH₂-terminal (JNK) را میانجی‌گری می‌کند (۱۷). پس یک آستانه‌ای از سطح ROS برای عملکرد سلول طبیعی نیز مورد نیاز است و بالاتر از این سطح، مسیر مرگ سلول فعال می‌شود و تکثیر مهار می‌گردد. سلول‌های طبیعی که در معرض ROS قرار می‌گیرند، تکثیر افزایش یافته‌ای را نشان می‌دهند و ژن‌های وابسته به رشد را بیان می‌کنند (۱۸) و همچنین ROS قادر به جلوگیری از فعال‌سازی کاسپاز (Caspase) خواهد بود (۱۹).

تکثیر سریع سلولی در سرطان منجر به افزایش مصرف اکسیژن و در نتیجه کمبود اکسیژن بافت توموری می‌شود. عامل رونویسی HIF-1 (Hypoxia inducible factor-1) (عامل القایی کمبود اکسیژن) عاملی کلیدی در پاسخ به هیپوکسی

تخمندان، تومورهای پروستات و سرطان مثانه، نوروبلاستوماها و انکوسیتوماها می‌باشند.

جهش‌های DNA میتوکندری که در سرطان‌ها رخ می‌دهند، به اشکال گوناگون دخول (Insertion)، حذف (Deletion)، جهش نقطه‌ای (Spot mutation) و بازآرایی (Rearrangment) و Frame shift در بخش‌های مختلف ژنوم میتوکندری مانند rRNA (۱۲S و ۱۶S)، کمپلکس I (ND₁-ND₆)، کمپلکس III (cyt b) و کمپلکس IV (COI، COII و COIII)، ATPase ۶ و ۸ و ناحیه‌ی D-LOOP می‌تواند رخ دهد. در ناحیه‌ی D-LOOP یک توالی پشت سر هم Poly c (C-Tract) به نام ناحیه‌ی D₃₁₀ وجود دارد که در مقایسه با دیگر مناطق، بیشتر در معرض آسیب اکسیداتیو و حمله‌ی الکتروفیلی است. به طور کلی، منطقه‌ی D-Loop به عنوان نقطه‌ی داغ جهش‌خیز شناخته می‌شود و در مقایسه‌ی ژن‌های کمپلکس‌های تنفسی، بیشتر جهش‌ها در ژن‌های زیر واحدهای کمپلکس I یافت شده‌اند (۱۱).

در اغلب موارد جهش در DNA میتوکندری یک مزیت زنده ماندن را از طریق مهار کردن مسیر آپوپتوز و با افزایش سرعت تکثیر و یا افزایش مسیر گلیکولیتیک فراهم می‌کند که به این طریق، مشکل عدم آرایه‌ی اکسیژن کافی به سلول‌های توموری حل می‌شود.

علت جهش‌های فراوان میتوکندری

ROS اصطلاحی است که شامل گروهی از مولکول‌ها شامل سوپراکسید، رادیکال آزاد هیدروکسیل و پراکسی هیدروژن می‌شود. زنجیره‌ی انتقال الکترون میتوکندری، منبعی عظیم از ROS است که بعضی الکترون‌ها به جای این که از زنجیره به سمت خارج

اغلب با نقص میتوکندری همراهند، می‌توانند تحریک کننده‌ی شروع توموری شدن باشند (۲۲). ROS به عنوان واسطه‌ی هر دو اثرات پرو و آنتی آپوپتوتیک شناخته شده است که به واسطه‌ی غلظت خود عمل می‌کند (۲۳).

مسیر سیگنالی PKB/AKT که در سرطان‌ها مشهود است، نه تنها گلیکولیز هوازی را تنظیم می‌کند، بلکه مدولاسیون آپوپتوز و قادر ساختن سلول سرطانی برای بقا از طریق روش‌های متعدد را نیز موجب می‌شود، مانند جلوگیری از آزاد شدن سیتوکروم مستقل از عوامل آنتی آپوپتوزی. این مسیر می‌تواند با فسفریلاسیون از تجزیه‌ی پروکاسپاز ۹ جلوگیری کند و یا BAD (BCL-2 associated death promoter) را با فسفریله کردن غیر فعال کند و به این ترتیب، مانع برهمکنش BAD با پروتئین‌های BCL-2 شود. همچنین می‌تواند BIM (Bcl-2 interacting mediator of cell death) را فسفریله کند و مانع از فعالیت آن شود و یا FOXO۳A را غیر فعال کند و مانع رونویسی BIM شود و یا منجر به راه‌اندازی مسیرهای دیگری برای سرطانی کردن شود.

بیش‌افزایی چپرون‌های میتوکندری در بقای سلول‌های سرطانی دخیل هستند. برای مثال پیشنهاد شده است که پروتئین شوک حرارتی (Heat shock protein) HSP۹۰ و مولکول وابسته به میتوکندری آن یعنی TRAP-۱ (TNF receptor-associated protein-۱) Cyclophilin D (از اجزای PTPC (Permeability transition pore complex))

(کمبود اکسیژن) است. این عامل، میانجی کلیدی پاسخ هیپوکسی از طریق تنظیم ژن‌های دخیل در سوخت و ساز، آنژیوژنز، چرخه‌ی سلولی و آپوپتوز است (۲۰).

از جمله اعمالی که (Hypoxia inducible factor) HIF در تنظیم آنژیوژنز انجام می‌دهد فعال کردن رونویسی از عامل رشد عروق اندوتلیال و گلوکز ترانسپورتر برای سازگاری با شرایط هیپوکسی است. برای مهار تولید و تکامل میتوکندری از طریق سرکوب فعالیت C-MYC ضروری است و همچنین در تنظیم مثبت مسیر گلیکولیز نقش دارد. شواهد روزافزون نقش مهم تولید ROS میتوکندری را طی فعال‌سازی HIF در شرایط هیپوکسی نشان داده است.

آپوپتوز، ارتباطی دیگر بین اختلال عملکرد میتوکندری و تومورزایی

در طی رشد و نمو سلول‌های یوکاریوتی، لازمه‌ی روند مراحل مختلف تکاملی، مرگ سلولی است. آپوپتوز به معنای مرگ برنامه‌ریزی شده‌ی سلول و از هم‌گسیختن نظم سلول است. نقش اصلی آپوپتوزیس حذف سلول بدون آسیب به سلول‌های همسایه است. دو مسیر وابسته به هم برای کنترل آپوپتوز وجود دارند. مسیرهای داخلی و خارجی که هر دو مسیر نیاز به فعالیت کاسپازها از طریق مسیرهای آبشاری (سیگنالینگ) پیچیده‌ای دارند که منجر به مرگ سلولی وابسته به انرژی می‌شوند (۲۱). مسیر داخلی به شکل مستقیم از طریق میتوکندری انجام می‌شود. نقص در آپوپتوز جزء علل عمده‌ی تومورزایی است و میتوکندری نقشی مهم در آپوپتوز بازی می‌کند. سطوح پایین ATP و سطوح بالای کلسیم که

پاسخ منفی متصل کننده بین متابولیسم میتوکندری غیر طبیعی و سرطان‌زایی پیشنهاد شده است. Cytoplast (سلول تخلیه از هسته) سلول‌های توموری زمانی که با هسته‌ای از سلول طبیعی ترکیب می‌شوند ویژگی‌های تومورزایی را منتقل می‌کنند، این نشان می‌دهد که عوامل سیتوپلاسمی می‌توانند فنوتیپ بدخیمی را القا کنند (۲۸).

سیگنالینگ پاسخ منفی بیان یک تعداد از ژنوم‌های اختصاصی تومور نشانگر مانند پروتئاز ماتریکس خارج سلولی، (Transforming growth factor beta) TGF- β و Epiregulin و همچنین سایر ژن‌هایی که کنترل رشد و تکثیر سلول را دارند، مانند CREB (cAMP response element-binding protein)، Mitogen-activated protein kinase (JNK-MAPK)، NF- κ B (C-JUN NH₂-terminal-kinase)، Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (PKC) و (Protein kinase C) را القا می‌کند (۲۶).

نقص میتوکندری و ناپایداری ژنوم

از آن جایی که میتوکندری منبع عمده‌ی تولید ATP سلولی است، این احتمال وجود دارد که اختلال عملکرد میتوکندری منجر به کاهش سطح ATP شود که ممکن است روی مسیرهای وابسته به ATP از جمله رونویسی DNA، همانندسازی DNA، ترمیم DNA و نوترکیبی تأثیر بگذارد. همچنین میتوکندری در بیوسنتز dNTP (Deoxyribosenucleoside triphosphates) درگیر است. به این ترتیب، این قابل تصور است که نقص میتوکندری منجر به موتاژنز در ژنوم هسته‌ای شود.

کمپلکس منافذ انتقالی نفوذ پذیر) برای جلوگیری از مرگ سلولی میان‌کنش می‌دهد. اگر چه نشان داده شده است HSP۶۰ یک برنامه‌ی زنده ماندن سلولی گسترده بر محور پایدار کردن میتوکندری برای مهار کردن عملکرد P۵۳ تنظیم کرده است (۲۵-۲۴).

تنظیم منفی و سایر مکانیسم‌های سیگنالینگ در سلول‌های سرطانی

تنظیم منفی یک مسیر ارتباطی از میتوکندری به هسته است که توصیفی از پاسخ سلولی به تغییرات عملکردی میتوکندری است. اولین شاهد تغییر بیان ژن‌های هسته‌ای در پاسخ به اختلال عملکرد میتوکندری در سلول‌های سرطانی، افزایش سطح mRNA (Messenger RNA) کد کننده‌ی انواع پروتئین‌های میتوکندریایی در رده‌های سلولی با DNA میتوکندری کمتر (P0) است (۲۵). یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی جهت ایفای نقش در پاسخ منفی، استرس میتوکندریایی است که به وسیله‌ی تغییر پتانسیل غشای میتوکندری و تغییر میزان کلسیم پشتیبانی می‌شود (۲۶).

در سلول‌های توموری، سیگنال‌های منفی با عنوان مسیری که اختلال عملکرد میتوکندری را با حوادث سرطان‌زایی مرتبط می‌کند، نشان داده شده‌اند. در پاراگانگلیوم‌ها، جهش‌ها در مهار کننده‌های توموری (Tumor suppressor) میتوکندریایی یعنی سوکسینات دهیدروژناز (SDH) یا Succinate dehydrogenase) منجر به تجمع سوکسینات می‌شود که نشان داده شده است HIF 1- α Proxylase را مهار می‌کند و منجر به پایدار و فعال شدن HIF 1- α می‌شود (۲۷). بنابراین، سوکسینات به عنوان یک

یک نشانگر مولکولی قدرتمند برای تشخیص اولیه‌ی غیر تهاجمی بودن سرطان مورد استفاده قرار گیرد. مطالعاتی که در آینده صورت می‌گیرد، ارزش تشخیصی شناسایی این جهش‌ها در روش‌های تشخیص زود هنگام را تعیین خواهد کرد.

نتیجه‌گیری

نتیجه این که جهش‌های DNA میتوکندریایی و یا حذف/ اضافه شدن در انواع مختلفی از سرطان‌های مختلف انسانی مشاهده شده‌اند. همچنین نقص عملکردی میتوکندری به دلیل بیان غیر طبیعی DNA میتوکندریایی کد کننده‌ی پروتئین‌های فسفریلاسیون اکسیداتیو نیز دیده می‌شود. تنوع فنوتیپی بالینی جهش‌های میتوکندری و تنوع پلی مورفیسمی در ژنوم میتوکندری، چالش‌هایی در استفاده از نمونه‌های بالینی در تشخیص زود هنگام ایجاد کرده‌اند. مطالعات زیادی در آینده مورد نیاز است که بتوان به نقش عملکردی جهش‌های مختلف میتوکندریایی در آغاز و پیشرفت سرطان پی برد و به راهبردهای تشخیصی و درمانی بسیاری در این زمینه دست یافت.

در مخمر گزارش شده است که اختلال عملکرد میتوکندری منجر به مهار تنفس، کاهش یا حذف DNA میتوکندری و دو یا سه برابر افزایش فرکانس جهش DNA هسته‌ای می‌شود (۲۹).

تشخیص میتوکندریایی نئومورها

در طی دهه‌ی گذشته تلاش‌های زیادی در بهبود و توسعه‌ی روش‌های تشخیصی سرطان با استفاده از شناسایی نشانگرهای مولکولی در نمونه‌های بالینی صورت گرفته است که اغلب تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی پایه‌ی این مطالعات بوده‌اند؛ اما در حال حاضر، نشان داده شده است که آسیب DNA میتوکندریایی در رده‌های سلولی منجر به تکامل سریع جهش‌های هموپلاسمیک می‌شود (۳۰).

در مطالعات گوناگون سرطان‌های بافت‌های مختلف مانند پستان، مثانه، پانکراس، پروستات، کبد و بسیاری از بافت‌های دیگر، جهش‌های میتوکندریایی در نمونه‌های کلینیکی در مراحل اولیه‌ی پیشرفت سرطان وجود داشت. بنابراین به دلیل تعداد کمی زیاد میتوکندری، احتمال می‌رود این اندامک بتواند به عنوان

References

1. Attardi G, Schatz G. Biogenesis of mitochondria. *Annu Rev Cell Biol* 1988; 4: 289-333.
2. Pasternak J. Molecular genetics of mitochondrial disorders. In: Pasternak J, editor. *An introduction to human molecular genetics*. 2nd ed. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons, Inc; 2005. p. 349-76.
3. Houshmand M, Larsson NG, Holme E, Oldfors A, Tulinius MH, Andersen O. Automatic sequencing of mitochondrial tRNA genes in patients with mitochondrial encephalomyopathy. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1226(1): 49-55.
4. Houshmand M, Larsson NG, Oldfors A, Tulinius M, Holme E. Fatal mitochondrial myopathy, lactic acidosis, and complex I deficiency associated with a heteroplasmic A --> G mutation at position 3251 in the mitochondrial tRNA^{Leu}(UUR) gene. *Hum Genet* 1996; 97(3): 269-73.
5. Wallace DC. A mitochondrial paradigm for degenerative diseases and ageing. *Novartis Found Symp* 2001; 235: 247-63.
6. Akouchekian M, Houshmand M, Akbari MH, Kamalideghan B, Dehghan M. Analysis of mitochondrial ND1 gene in human colorectal cancer. *J Res Med Sci* 2011; 16(1): 50-5.
7. Houshmand M, Lindberg C, Moslemi AR,

- Oldfors A, Holme E. A novel heteroplasmic point mutation in the mitochondrial tRNA(Lys) gene in a sporadic case of mitochondrial encephalomyopathy: de novo mutation and no transmission to the offspring. *Hum Mutat* 1999; 13(3): 203-9.
8. Lu J, Sharma LK, Bai Y. Implications of mitochondrial DNA mutations and mitochondrial dysfunction in tumorigenesis. *Cell Res* 2009; 19(7): 802-15.
 9. Pedersen PL. Tumor mitochondria and the bioenergetics of cancer cells. *Prog Exp Tumor Res* 1978; 22: 190-274.
 10. Cuezva JM, Krajewska M, de Heredia ML, Krajewski S, Santamaria G, Kim H, et al. The bioenergetic signature of cancer: a marker of tumor progression. *Cancer Res* 2002; 62(22): 6674-81.
 11. Zhao YB, Yang HY, Zhang XW, Chen GY. Mutation in D-loop region of mitochondrial DNA in gastric cancer and its significance. *World J Gastroenterol* 2005; 11(21): 3304-6.
 12. Chance B, Sies H, Boveris A. Hydroperoxide metabolism in mammalian organs. *Physiol Rev* 1979; 59(3): 527-605.
 13. Lander HM. An essential role for free radicals and derived species in signal transduction. *FASEB J* 1997; 11(2): 118-24.
 14. Guyton KZ, Liu Y, Gorospe M, Xu Q, Holbrook NJ. Activation of mitogen-activated protein kinase by H₂O₂. Role in cell survival following oxidant injury. *J Biol Chem* 1996; 271(8): 4138-42.
 15. Kamata H, Hirata H. Redox regulation of cellular signalling. *Cell Signal* 1999; 11(1): 1-14.
 16. Mercurio F, Manning AM. NF-kappaB as a primary regulator of the stress response. *Oncogene* 1999; 18(45): 6163-71.
 17. Adler V, Yin Z, Fuchs SY, Benezra M, Rosario L, Tew KD, et al. Regulation of JNK signaling by GSTp. *EMBO J* 1999; 18(5): 1321-34.
 18. Preston TJ, Abadi A, Wilson L, Singh G. Mitochondrial contributions to cancer cell physiology: potential for drug development. *Adv Drug Deliv Rev* 2001; 49(1-2): 45-61.
 19. Hampton MB, Kettle AJ, Winterbourn CC. Inside the neutrophil phagosome: oxidants, myeloperoxidase, and bacterial killing. *Blood* 1998; 92(9): 3007-17.
 20. Semenza GL. O₂-regulated gene expression: transcriptional control of cardiorespiratory physiology by HIF-1. *J Appl Physiol* (1985) 2004; 96(3): 1173-7.
 21. Degterev A, Boyce M, Yuan J. A decade of caspases. *Oncogene* 2003; 22(53): 8543-67.
 22. Raha S, Robinson BH. Mitochondria, oxygen free radicals, and apoptosis. *Am J Med Genet* 2001; 106(1): 62-70.
 23. Ghosh JC, Dohi T, Kang BH, Altieri DC. Hsp60 regulation of tumor cell apoptosis. *J Biol Chem* 2008; 283(8): 5188-94.
 24. Kang BH, Plescia J, Dohi T, Rosa J, Doxsey SJ, Altieri DC. Regulation of tumor cell mitochondrial homeostasis by an organelle-specific Hsp90 chaperone network. *Cell* 2007; 131(2): 257-70.
 25. Wang H, Morais R. Up-regulation of nuclear genes in response to inhibition of mitochondrial DNA expression in chicken cells. *Biochim Biophys Acta* 1997; 1352(3): 325-34.
 26. Butow RA, Avadhani NG. Mitochondrial signaling: the retrograde response. *Mol Cell* 2004; 14(1): 1-15.
 27. Selak MA, Armour SM, MacKenzie ED, Boulahbel H, Watson DG, Mansfield KD, et al. Succinate links TCA cycle dysfunction to oncogenesis by inhibiting HIF-alpha prolyl hydroxylase. *Cancer Cell* 2005; 7(1): 77-85.
 28. Howell AN, Sager R. Tumorigenicity and its suppression in cybrids of mouse and Chinese hamster cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1978; 75(5): 2358-62.
 29. Rasmussen AK, Chatterjee A, Rasmussen LJ, Singh KK. Mitochondria-mediated nuclear mutator phenotype in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res* 2003; 31(14): 3909-17.
 30. Rasmussen AK, Chatterjee A, Rasmussen LJ, Singh KK. Mitochondria-mediated nuclear mutator phenotype in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nucleic Acids Res* 2003; 31(14): 3909-17.

Mitochondria in Cancer

Massoud Houshmand PhD¹, Elaheh Mosaieby MSc²

Review Article

Abstract

The hypothesis that changes in oxidative phosphorylation induce by mitochondrial dysfunction involved in tumorigenesis is so long discussed. Mitochondrion is vital for cell proliferation and has irreversible central role in the apoptosis (programmed cell death). Furthermore, mtDNA mutations have been founded in various cancer cells; although, the role of mitochondrial DNA mutations remains largely unknown. The mitochondria mutations do not lead to its deactivation but these mutations can change biosynthesis, bioenergetics, signal transduction, transcription and chromatin structure of the cell. In this paper, the major impairment in mtDNA and its effect on tumorigenesis were discussed.

Keywords: Cancer, Mitochondrial DNA, Mitochondria, Oxidative phosphorylation

Citation: Houshmand M, Mosaieb E. **Mitochondria in Cancer**. J Isfahan Med Sch 2014; 32(283): 590-7

1- Assistant Professor, Department of Medical Genetics, National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran

2- Department of Medical Genetics, National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran

Corresponding Author: Massoud Houshmand PhD, Email: housh62@yahoo.com