

## Reactive Oxygen Species and Cancer

Inpyo Choi

Immunotherapy Research Center, Korea Research Institute of Bioscience and Biotechnology, Daejeon, Korea

Reactive Oxygen Species (ROS) are a class of signaling molecules that regulate intracellular signaling cascades in response to external stimuli. Once accumulated in cells, they can damage DNA modifying gene transcription and affecting protein expression and function in ways that accelerate tumorigenesis. In cancer cells, the accumulation of ROS can increase cell proliferation and cell invasion into other tissues, while, antioxidant enzymes and molecules can protect cells from oxidative stress so as to maintain cellular homeostatic redox status. Cancer cells often do not have sufficient levels of antioxidant enzymes which are needed to rescue cells from oxidative stress. The redox status of cancer cells appears to be a key factor in maintaining the malignant phenotype. Cancer stem cells, on the other hand, have been shown to maintain low levels of ROS in order to retain their self-renewal and differentiation potential, even though the exact mechanism is not known yet. ROS and antioxidant enzymes are novel targets for developing anti-cancer therapeutics. In this review, the current understanding for redox regulation of cancer cells and neoplastic stem cells as well as the role and function of anti-oxidant enzymes and molecules is discussed.

**Key Words:** Reactive Oxygen Species; Neoplasms ; Neoplastic Stem Cells; Antioxidants

### 서 론

정상 세포는 끊임없이 외부로부터 적외선, 호르몬, 바이러스 감염 등 여러 가지 자극을 받으며, 이런 자극들로 인하여 세포 내의 활성산소(reactive oxygen species, ROS) 발생 등 세포의 변화가 초래된다. 생성된 세포 내 활성산소는 세포 내에서 상반된 두 가지 기능을 한다[1]. 세포에 도움을 주는 것으로서 세포의 생존, 분화 등을 조절하는데 관여하는 기능이 있으며, 반대로 해로운 기능으로는 세포 내의 유전자나 단백질 등과 반응하여 돌연변이를 일으키거나 세포의 변이 즉, 암발생을 유도하기도 한다. 따라서 세포는 활성산소의 항상성을 조절하기 위해 활성산소를 생성하는 유전자들과 이를 효과적으로 제거하는 항산화 유전자를 가지고 있으며, 이들을 조절하는 정교한 기전을 가지고 있다. 암세포는 조절기전에 문제가

생겨 활성산소의 항상성을 유지하지 못하고, 불균형 상태의 활성산소는 세포 내 DNA를 손상시키거나 유전자 발현에 이상을 초래하고 세포 내의 단백질을 변화시켜 세포 증식에 이상을 가져와 결국 암세포화가 유도된다[2,3].

암은 세 단계인 초기 진행, 증식 및 전이의 과정으로 진행이 되는 데, 활성산소는 이 세 단계 모두에서 관여를 한다. 초기 진행에서는 활성산소가 DNA 손상과 유전자 발현 및 돌연변이를 유발하고 증식단계에서는 비정상적인 유전자발현 유도, 세포 간의 상호전달과정을 변형하고 신호전달과정을 변화시킴으로 세포 증식을 증가시키고 세포사멸을 억제한다. 마지막 전이단계에서는 활성산소가 더 많은 유전자 발현을 조절함으로 암세포의 전이를 유발한다[4].

본 중설에서는 암세포에서의 활성산소의 생성과 표적 그리고 항산화 조절기전을 전반적으로 살펴보고 항산화 유전자 및 암 줄기

Correspondence to: Inpyo Choi

우305-806, 대전광역시 유성구 과학로 111,  
한국생명공학연구원 면역치료제연구센터  
Immunotherapy Research Center, Korea  
Research Institute of Bioscience and Bio-  
technology, 111 Gwahak-ro, Yuseong-gu,  
Daejeon 305-806, Korea  
Tel: +82-42-860-4223  
Fax: +82-42-860-4593  
E-mail: ipchoi@kribb.re.kr

Received 27 February 2013

Revised 19 April 2013

Accepted 22 April 2013

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

세포와 활성산소와의 관계를 다루고자 한다.

## 본 론

### 1. 활성산소와 암

#### 1) 활성산소와 암발생

활성산소는 불완전한 산소의 환원으로 생겨나는  $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $HO\cdot$  등으로 구성된다. 이들은 주로 세포 내의 미토콘드리아로부터 생성되어 정상적인 세포 내의 신호전달 물질로 작용하지만, 과량의 활성산소는 세포의 유전자를 변형시키거나 지방산, 단백질, 효소 등을 산화시키거나 비활성화시킨다. 세포는 활성산소의 항상성을 유지하기 위해 여러 종류의 항산화 효소나 항산화 화학물질을 가지고 있어 이런 부작용을 억제하고 있다[5].

과거에는 활성산소가 유해한 것으로만 여겨졌었지만 1990년대 중반 이후로 세포의 신호전달매체로서 활성산소에 대한 새로운 방향의 연구가 되기 시작하였다[6,7]. 이들 활성산소는 장시간에 걸쳐 축적되는 활성산소와는 달리 여러 가지 성장인자의 자극에 의해 몇 분에서 몇 십 분 이내의 단시간에 걸쳐 생성되었다가 다시 원상으로 돌아가는 일시적인 활성산소들로 세포의 방어기전, 발달과정, 생존과정에서 중요한 신호전달매체로 기능하며, 세포 기능에 중요한 여러 가지 단백질 인산화 효소나 탈인산화 효소 그리고 유전자 전사인자를 조절하는 것으로 알려졌다[8].

반면 암세포는 정상세포에 비해 높은 활성산소를 가지고 있지만 항산화 유전자들은 적게 가지고 있다[9]. 이러한 상태에서 외부의 활성산소의 변화가 있을 때 세포 내의 대사활동, 미토콘드리아 기능의 이상, 그리고 여러 종류의 스트레스 관련 인산화 단백질의 활성을 유도하여 세포증식이 비정상적으로 활성화되는 등 세포의 피해는 급격히 증가하고[10], 이들 활성산소가 누적되면 암세포로 변형이 유발된다. Warburg 효과에 의하면 암세포는 비정상적인 산소 대사를 가지고 있어 호기(aerobic) 조건에서 해당작용(glycolysis)을 통해 에너지를 얻으며 또한 비정상적인 산화환원 체계를 가지고 있고 여러 활성화된 암 유전자들에 의해 활성산소를 만드는 효소들이 증가됨으로 암세포 내의 활성산소가 높아진다[5,8].

#### 2) 활성산소와 p53

여러 암에서 대표적인 암억제 유전자인 p53의 돌연변이가 있음이 잘 알려져 있다. 이로 인해 p53의 기능이 비활성화되고 암억제 기능을 잃어 암세포화된다[11]. p53 단백질은 murine double minute 2 (mdm2)에 의해 조절되거나 여러 세린/트레오닌(serine/threonine) 잔기들이 인산화됨으로 조절된다. 활성산소는 p53의 조절에 관여하여 직접 p53 단백질을 조절하거나 p53의 신호전달과정에 관여하여 여러 표적 유전자들의 발현을 조절할 수 있다. p53과 활성산소의 신호전달과정 간의 상호작용이 세포주기와 사멸 등에 영향을

주며 암세포의 기능에도 밀접한 관련이 있다. 활성산소는 p53의 시스테인(cysteine) 잔기를 산화하여 p53의 활성을 억제한다. 한편 일산화질소(nitric oxide, NO)도 역시 p53의 특정 타이로신 잔기의 질산화를 유도하여 p53의 활성을 조절한다. 이와 같이 활성산소는 직접 p53의 활성을 조절하기도 하지만 반대로 p53이 활성산소를 조절한다고 보고되었다[12]. p53이 활성산소 생산에 관련하는 유전자인 글루타티온과산화효소(glutathione peroxidase), 글루타티독신 3 (glutaredoxin 3), 사이클로옥시게나제(cyclooxygenase), 초과산화물불균등화효소(superoxide dismutase) 등의 발현을 조절함으로써 세포 내의 활성산소를 조절한다. 이와 같이 활성산소와 p53은 서로 상호조절을 하면서 세포 내의 산화환원 상태와 여러 유전자 발현을 조절하는 것으로 알려져 있고[13], 암발생 과정에서 중요한 역할을 담당한다.

#### 3) 활성산소와 치료제 표적

생성된 활성산소는 직접 혹은 간접적으로 DNA에 손상을 주어 돌연변이나 후성적 변화를 가져와 암세포화 된다. 세포는 DNA 손상에 대해 방어하는 기전으로 손상된 DNA를 수선하는 기전을 가지고 있어 세포주기 검문의 활성을 조절할 수 있다. DNA 손상 반응(DNA damage response, DDR)은 유전체의 불안정화나 손상으로 부터 세포를 보호할 수 있다[10]. 따라서 DDR의 이상이나 손상은 암세포로 진행될 수 있고 이들과 관련된 기전이 암치료제를 개발하는 중요 표적으로 생각되고 있다.

활성산소는 특히 DNA의 단쇄절단(single-strand break)을 일으키는 것으로 알려져 있다. 가장 흔한 염기산화는 8-oxoguanine (8-oxoG)으로 이것은 아데닌(adenine)의 결합이상을 일으키며[10], 암세포에서는 활성산소에 의한 손상으로 정상세포에 비해 약 100배의 8-oxoG가 발생한다. 이에 대응하여 정상 세포 내에는 단쇄절단 수선 기전으로 글라이코실레이스(glycosylase), 핵속핵산분해효소(endonuclease), DNA 중합효소(DNA polymerase), DNA 연결효소(DNA ligase), 복합(ADP-ribose) 중합효소(poly(ADP-ribose) polymerase)가 있으며 이런 효소들은 치료제 개발의 주요한 표적이 될 수 있다.

#### 4) 활성산소와 염증

활성산소는 여러 유전자발현 인자들을 증가시켜 이들로 하여금 다시 염증 시토카인이나 염증 인자들을 증가시켜 염증을 일으킨다[13]. 이들 인자들에 의해 생긴 만성염증은 다양한 암을 유도하는데 결정적인 역할을 한다. 염증과 암의 관계에서 활성산소는 중요한 매개의 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이런 의미에서 염증은 암을 유발하는 조용한 킬러로 불린다. 예로서 만성 장염은 대장암의 커다란 위험요소이고 만성 췌장염은 췌장암의 중요한 위험인자이다. 이와 같이 장기간의 염증은 암의 유발을 높이는 것으로 생각

된다. 일례로 Ras 유전자의 돌연변이는 염증을 일으키는데 Ras 돌연변이는 암의 약 25% 정도에서 발견되고 세포증식, 암세포 성장 및 전이에 관련이 있다. 염증반응에서 Ras는 여러 염증유발 유전자들과 염증유발 시토카인을 증가시킨다. 최근에 많은 연구들에서 활성산소가 만성염증과 암발생을 매개하는 것으로 보고되고 있다. 실제로 암세포는 여러 염증 세포의 침윤을 유도하여 이들로 하여금 활성산소를 생성하도록 유도한다[1].

### 5) 활성산소와 신호전달

암세포의 증식은 여러 종류의 신호전달을 통하여 일어나며 이들은 세포생존, 증식 그리고 세포주기 진행에 관여한다. 이들 신호전달체계 중에 미토겐활성화단백질키나아제(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/AP-1/NF- $\kappa$ B가 가장 잘 알려져 있다. 이 신호체계는 활성산소에 의해 조절되어  $H_2O_2$ 에 의해 MAPK와 AP-1이 활성화가 된다. 특히 세포변이, 증식과 전이에 관련하는 여러 가지 유전자들을 조절하는 NF- $\kappa$ B는 활성산소에 의해 활성화되며 실제 여러 암 조직이나 암 세포주에서 NF- $\kappa$ B의 활성화가 관찰되었다. 활성산소가 NF- $\kappa$ B를 조절하는 기전은 복잡한데 낮은 농도의 활성산소는 NF- $\kappa$ B를 증가시키지만, 높은 농도의 활성산소는 오히려 NF- $\kappa$ B를 감소시킨다. 더 나아가 NF- $\kappa$ B 활성화는 초과산화물불균등화효소(superoxide dismutase, SOD)들의 항산화 유전자 발현을 증가시킴으로 활성산소를 억제할 수 있다.

활성산소는 암이 전이하는 과정에서 암세포의 침윤과 이동을 증가시키는 방식으로 암 전이를 조절할 수 있어 활성산소를 처리한 암세포에서는 더 많은 전이능력을 가진다. 흑색종암의 경우 활성산소에 의해 폐로 전이가 더 쉽게 일어나는데 이 과정에서 세포의 운동성을 증가시키는 세포사이부착분자(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), 인터루킨-8(interleukin-8, IL-8), 케모카인(chemokine)과 같은 유전자들의 발현을 증가시킨다. 한편 활성산소는 여러 matrix metalloproteinase (MMP)를 조절하는데 MMP-13, MMP-3, MMP-10 등이 활성산소에 의해 증가됨이 보고되었다[13].

### 2. 활성산소와 암 줄기세포

암 줄기세포는 암발생과 전이에 중요한 역할을 하는 것을 최근 보고되었다. 암 줄기세포는 자가재생산과 분화를 통해 새로운 암세포들로 만들어진다. 실제 암 줄기세포가 존재함이 백혈병에서 발견되었고, 이후 여러 고형암에서도 발견되었다[14]. 한편 암 줄기세포는 낮은 활성산소를 가지고 있어 줄기세포로 특성을 유지한다[15]. 낮은 활성산소는 암 줄기세포로 하여금 자가재생이나 세포주기를 천천히 유지하고 분화를 억제할 수 있는 이점을 가지고 있다. 또한 암 줄기세포는 상대적으로 높은 항산화 체계를 가지고 있는데 이런 항산화 인자들을 제거하면 암 줄기세포가 항암제에 더 민감한 반응을 보였으며, 최근에는 CD133<sup>+</sup> 암 줄기세포가 ROS를 유도하

는 항암제에 더 저항성을 보이는 것으로 보고되었다[14]. 이러한 특성을 이용하여 암 줄기세포의 활성산소 수준을 조절함으로 암치료에 적용할 수 있다.

골수 내의 줄기세포는 일반적으로 매우 낮은 세포주기 상태에 있다. 이들 줄기세포는 DNA 복제를 최소화하여 잘못된 피해를 줄일 수 있고 관련된 항암제에 대해 저항성을 나타내며[8], 특정한 미세환경 속에서 유지되고 낮은 산소상황에서 특성을 유지한다. 암 줄기세포는 정상 줄기세포와 마찬가지로 낮은 자가재생물과 낮은 활성산소를 가지고 있다. 예를 들어 CD34<sup>+</sup>/CD38<sup>-</sup>인 급성백혈병 줄기세포는 낮은 자가재생물을 가지고 있어서 암으로 발전할 수 있다. 암 줄기세포는 형광물질을 세포 밖으로 내어 보낼 수 있다. 이 과정에서 ATP 결합하는 ABCG2가 형광물질을 세포 밖으로 내어 보낸다. 암 줄기세포는 낮은 산소 환경에서 유지하면서 CDX1, Notch1 유전자 발현을 통해 분화를 억제하는 것으로 알려져 있다.

암 줄기세포가 낮은 활성산소를 유지하는 것은 활성산소를 제거하는 체계가 잘 발달되어 있는 것으로 설명하고 있다. 암 줄기세포는 CD44v를 세포표면에 가지고 있어 낮은 활성산소를 유지한다. 즉, CD44v가 xCT와 결합하여 세포 내의 환원된 glutathione를 증가시킴으로 활성산소를 낮은 수준으로 유지한다. CD44v를 없애면 세포 내의 활성산소가 증가하고 활성산소에 의한 p38 MAPK가 활성화된다[15]. 한편 CD44<sup>+</sup>CD24<sup>-</sup> 유방암 줄기세포는 여러 가지 항산화 효소를 증가시킴으로 활성산소를 낮게 유지한다. 낮은 활성산소를 가지고 있는 유방암 줄기세포는 암화가 되며 방사선 치료에 저항성을 나타낸다. CD13을 발현하는 암 줄기세포들은 간에서 활성산소를 낮게 유지한다. CD13은 세포 내의 활성산소를 억제하며 간 줄기세포의 생존을 증가시킨다. CD13을 억제하면 암 줄기세포의 활성산소가 증가하면서 암 줄기세포의 생존이 감소된다. 한편 교모세포종(glioblastoma) 암 줄기세포에서는 HIF-2 $\alpha$ 가 많이 증가되어있고 낮은 산소에서도 안정적인 구조를 유지하는데 이 단백질에 의해 Glit1, VEGF가 증가되고 Sox2와 Oct4가 증가하여 줄기세포의 특성을 유지한다.

백혈병 암 줄기세포 역시 활성산소가 낮는데 parthenolide를 처리하면 활성산소를 증가시켜 암 줄기세포가 감소한다. 더불어 전골수구성백혈병 단백질(promyelocytic leukemia protein, PML)도 암 줄기세포를 유지하는데 중요한 역할을 하며 FoxO도 암 줄기세포의 특성을 유지하는데 중요한 역할을 한다. 이와 같이 암 줄기세포에서도 활성산소의 유지가 줄기세포의 특성을 유지하는데 중요한 역할을 수행함이 보고되었다.

### 3. 항산화 유전자와 암

암환자는 항산화 물질이나 유전자가 적은 것으로 알려져있다[5]. 그 결과 활성산소의 조절이 잘 안되어서 암세포화가 되는 것으로 여겨지고 있다. 세포 내의 항산화 인자는 크게 효소들과 비효소들



로 구분된다. 효소의 기능 가지고 있는 유전자들로는 SOD, glutathione peroxidase, catalase 등이 있으며 비효소 물질로는 여러 종류의 비타민, glutathione 등이 있다. 실제로 낮은 수준의 비타민 C와 비타민 E가 암환자에서 관측이 되었고 혈청내 항산화 효소의 활성도 낮은 것으로 관찰되었다.

SOD는 superoxide 종류의 활성산소를 제거하며 SOD에 의해 생성된  $H_2O_2$ 는 catalase에 의해 물로 바뀐다. 많은 암조직에서 MnSOD의 유전적 다형태(polymorphism)가 발견되었다[16]. Val16Ala 다형태가 유방암 발생에 위험 요소로 알려져 있고, 역시 간암에서도 같은 다형태가 관찰되었다. 한편 MnSOD의 프로모토에서도 다양한 돌연변이가 관찰되었는데 -102 위치에 C-to-T 돌연변이와 -38 위치에 C-to-G 돌연변이가 관찰되었다. 더구나 암조직에서 MnSOD 유전자 발현이 결핍됨이 보고되었다. 간암에서 MnSOD 유전자 발현이 결핍되었고 유전자 발현이 감소됨에 따라 간암이 진행되었다. 더불어 MnSOD의 프로모터 부근에 Sp1의 결합이 감소됨에 따라 암발생이 증가되었다.

Peroxioredoxin (Prx)는 peroxide를 환원하는 기능을 가지고 있고, 여러 단백질들과 결합하여 세포 기능을 조절한다. Prx는 PTEN과 결합하여 PTEN이 활성산소에 의해 비활성화 되는 것을 억제함으로써 암억제 기능을 유지하도록 한다[17]. Prx I이 결핍된 마우스는 암이 걸리기 쉬우며 더불어 활성산소가 증가하고 용혈성 빈혈(hemolytic anemia)이 발생한다. 한편 Prx의 발현이 여러 암조직에서 증가됨이 보고되었고, 이로 인해 방사선치료나 항암제치료에 저항성을 나타낸다. 특히 산화된 Prx I이 폐암과 유방암에서 증가됨이 보고되었다. 이는 Prx I의 사페론 기능이 암발생이 관련이 있음을 시사한다[18].

Thiol을 포함하는 thioredoxin (TRX)들도 암발생 과정에 관여한다. TRX는 세포의 세포질, 핵, 미토콘드리아에 존재한다. 암조직에서 TRX 발현이 증가됨이 보고되었고, TRX를 과발현시키면 유방암 세포의 암발생이 증가하며 증식과 사멸에 대한 저항성과 새로운 혈관생성이 증가한다.

최근에 연구가 많이 진행되고 있는 TRX interacting protein (TXNIP)는 TRX와 결합하여 TRX의 항산화기능을 억제하는 것으로, 암환자에서 TXNIP의 발현이 억제되어있는 것이 보고되었다[17]. TXNIP는 이런 특성으로 암억제 및 암전이 유전자로 알려져 있고, TXNIP가 HIF-1 $\alpha$ 의 핵에서 세포질로 이동하는 과정에서 HIF-1 $\alpha$ 와 결합하여 이동을 조절하고 암전이를 실제로 억제함이 관찰되었다[19].

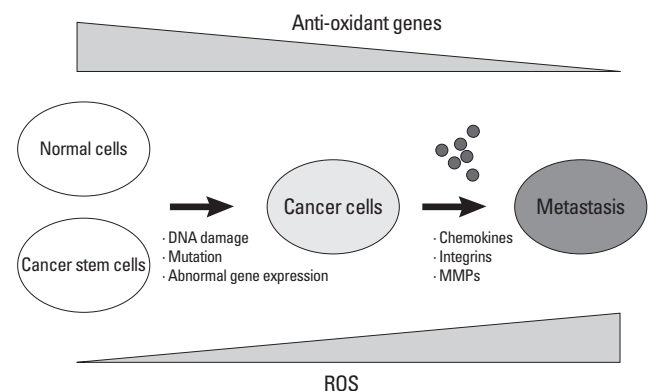
TXNIP는 암조절 인자인 p27을 조절하는데 p27이 jab1에 의해 핵에서 세포질로 이동하는 과정에서 TXNIP가 jab1의 이동을 억제함으로 p27 단백질의 발현을 유지시켜 암세포의 증식을 억제할 수 있다. 또한 TXNIP가 결핍이 되면 세포증식이 증가하며 실제 암세포의 성장을 촉진시켜며, p21과 같은 유전자의 발현이 조절된다[20].

TRX와 TXNIP는 암발생에 중요한 NF- $\kappa$ B의 활성을 조절한다. NF- $\kappa$ B는 여러 산화스트레스에 의해 활성이 증가되는데 이 과정에서 여러 인산화단백질의 활성이 조절되어 NF- $\kappa$ B가 핵으로 이동하여 암증식에 중요한 여러 유전자들의 발현을 증가시킨다[21].

한편 활성화된 NF- $\kappa$ B는 염증반응에 중요한 IL-1이나 IL-6의 생성을 증가시켜 암세포의 전이와 증식에도 영향을 미친다. 또 다른 유전자 발현조절인자인 AP-1도 활성산소에 의해 조절을 받는다. 활성산소가 증가를 하면 AP-1의 활성도 증가하며 여러 암발생에 관련된 유전자들을 증가시킨다. 세포 내의 GSH/GSSG의 비율이 높으면 AP-1의 활성이 증가하여 Fos/Jun과의 결합이 증가한다. 이와 같이 암세포화가 되는 과정에서 활성산소의 증감에 따라 신호전달과정과 관련된 여러 유전자 발현 조절인자들의 활성이 조절된다.

## 결론

암세포는 끊임없이 증식하며 또한 변이와 전이를 한다. 정상적인 세포에 비해 암세포는 높은 수준의 활성산소를 가지고 있고 이들에 의해 세포 내의 DNA, 유전자 발현, 단백질의 기능에 이상이 생겨 암세포화 된다. 암세포 내의 활성산소는 신호전달과정에도 영향을 주어 NF- $\kappa$ B나 MAPK와 같은 중요한 신호전달체계를 활성화시키거나 항상성에 이상을 일으켜 세포가 비정상적인 증식이나 전이를 한다. 또한 세포는 활성산소를 제거하기 위한 여러 가지 항산화 효소나 항산화 화학물질을 가지고 있다. 암세포는 이런 활성산소의 방어기전에 이상이 생겨 정상적인 항산화 과정이 이루어지고 있지 않아 세포 내의 활성산소를 조절할 수 없다(Fig. 1). Prx나 TXNIP와 같은 활성산소 조절 단백질은 세포 내에서 여러 가지 기능을 가지고 암세포의 성장이나 전이를 조절한다. 한편 암 줄기세포는 낮



**Fig. 1.** Regulation of reactive oxygen species and anti-oxidant genes during tumorigenesis. During tumorigenesis from normal cells and cancer stem cells, ROS is accumulated, but the expression of anti-oxidant genes is reduced. Accumulated ROS induces DNA damage, mutation and abnormal gene expression, leading to transformation into cancer cells.

은 활성산소를 가지고 있어 자기재생과 분화능력을 유지하며, 이들 세포의 활성산소가 변화됨에 따라 다양한 종류의 암세포로 분화된다. 암 줄기세포가 어떻게 낮은 활성산소를 조절하는가에 대한 연구는 앞으로 암 줄기세포가 새로운 항암제의 표적으로 여겨지고 있다는 점에서 중요한 의미를 가지고 있다. 따라서 활성산소를 생성하는 인자나 제거 및 조절에 관련하는 단백질 등은 향후 항암제 개발에 있어 새로운 표적이 될 가능성이 매우 높고, 궁극적으로 암 세포 치료에서 활성산소를 조절하는 전략은 기존의 항암제 개발 전략에 새로운 방향을 제시할 것이다.

## ACKNOWLEDGMENT

This work was supported in part by grants from the GRL project and the New Drug Target Discovery Project (M10848000352-08 N4800-35210), the Ministry of Education, Science & Technology, Republic of Korea.

## REFERENCES

1. Bystrom LM, Guzman ML, Rivella S. Iron and Reactive Oxygen Species: Friends or Foes of Cancer Cells? *Antioxid Redox Signal*. *Antioxid Redox Signal* 2013;in press.
2. Jena NR. DNA damage by reactive species: Mechanisms, mutation and repair. *J Biosci* 2012;37:503-17.
3. Mates JM, Segura JA, Alonso FJ, Marquez J. Oxidative stress in apoptosis and cancer: an update. *Arch Toxicol* 2012;86:1649-65.
4. Tothhawn L, Deng S, Pervaiz S, Yap CT. Redox regulation of cancer cell migration and invasion. *Mitochondrion* 2013;13:246-53.
5. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J* 2012;5:9-19.
6. Bae YS, Kang SW, Seo MS, Baines IC, Tekle E, Chock PB, et al. Epidermal growth factor (EGF)-induced generation of hydrogen peroxide. Role in EGF receptor-mediated tyrosine phosphorylation. *J Biol Chem* 1997;272:217-21.
7. Junn E, Lee KN, Ju HR, Han SH, Im JY, Kang HS, et al. Requirement of hydrogen peroxide generation in TGF-beta 1 signal transduction in human lung fibroblast cells: involvement of hydrogen peroxide and Ca<sup>2+</sup> in TGF-beta 1-induced IL-6 expression. *J Immunol* 2000;165:2190-7.
8. Cui X. Reactive oxygen species: the achilles' heel of cancer cells? *Antioxid Redox Signal* 2012;16:1212-4.
9. Fuchs-Tarlovsky V. Role of antioxidants in cancer therapy. *Nutrition* 2013;29:15-21.
10. Curtin NJ. DNA repair dysregulation from cancer driver to therapeutic target. *Nat Rev Cancer* 2012;12:801-17.
11. Kotsinas A, Aggarwal V, Tan EJ, Levy B, Gorgoulis VG. PIG3: a novel link between oxidative stress and DNA damage response in cancer. *Cancer Lett* 2012;327:97-102.
12. Maillat A, Pervaiz S. Redox regulation of p53, redox effectors regulated by p53: a subtle balance. *Antioxid Redox Signal* 2012;16:1285-94.
13. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med* 2010;49:1603-16.
14. Kobayashi CI, Suda T. Regulation of reactive oxygen species in stem cells and cancer stem cells. *J Cell Physiol* 2010;227:421-30.
15. Shi X, Zhang Y, Zheng J, Pan J. Reactive oxygen species in cancer stem cells. *Antioxid Redox Signal* 2012;16:1215-28.
16. Dhar SK, Tangpong J, Chaiswing L, Oberley TD, St Clair DK. Manganese superoxide dismutase is a p53-regulated gene that switches cancers between early and advanced stages. *Cancer Res* 2011;71:6684-95.
17. Lee S, Kim SM, Lee RT. Thioredoxin and thioredoxin target proteins: from molecular mechanisms to functional significance. *Antioxid Redox Signal* 2013;18:1165-207.
18. Nystrom T, Yang J, Molin M. Peroxiredoxins, gerontogenes linking aging to genome instability and cancer. *Genes Dev* 2013;26:2001-8.
19. Shin D, Jeon JH, Jeong M, Suh HW, Kim S, Kim HC, et al. VDUP1 mediates nuclear export of HIF1alpha via CRM1-dependent pathway. *Biochim Biophys Acta* 2008;1783:838-48.
20. Jeon JH, Lee KN, Hwang CY, Kwon KS, You KH, Choi I. Tumor suppressor VDUP1 increases p27(kip1) stability by inhibiting JAB1. *Cancer Res* 2005;65:4485-9.
21. Kwon HJ, Won YS, Suh HW, Jeon JH, Shao Y, Yoon SR, et al. Vitamin D3 upregulated protein 1 suppresses TNF-alpha-induced NF-kappaB activation in hepatocarcinogenesis. *J Immunol* 2010;185:3980-9.