

A Review of Effects of Atorvastatin in Radiotherapy

Maryam Alvandi¹,
Zahra Shaghghi²,
Mohammad Reza Dehbanpour³,
Soghra Farzipour⁴,
Fereshteh Talebpour Amiri⁵

¹ Associate Professor, Department of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

² Assistant Professor, Research Center for Molecular Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

³ BSc in Radiology, Faculty of Paramedicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

⁴ Assistant Professor, Cardiovascular Diseases Research Center, Department of Cardiology, Heshmat Hospital, School of Medicine, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, Iran

⁵ Associate Professor, Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 18, 2022 ; Accepted August 28, 2022)

Abstract

Radiation therapy is one of the major subsets of cancer treatments. Normal tissue toxicity and tumor cell resistance are two main obstacles during radiotherapy treatments. Toxicity to healthy tissue limits the applied dose, resulting in inadequate tumor control. On the other hand, the resistances of cancer cells lead to increased doses of radiotherapy. Therefore, agents that can simultaneously reduce the toxicity of normal tissues and increase the sensitivity of tumor cells to radiotherapy could be a potential solution to increase the efficiency of radiotherapy during cancer treatment. Many studies have found that atorvastatin, as an HMG coenzyme A reductase (HMG-CoA) inhibitor, and protects normal tissue while sensitizing cancer cells to radiotherapy via various molecular mechanisms and signaling pathways. This review summarizes the evidence for radioprotective and radiosensitivity effects of atorvastatin in vitro and in vivo studies.

Keywords: atorvastatin, oxidative stress, radiotherapy, radiosensitive, ionizing radiation, radioprotective

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 32 (217): 148-168 (Persian).

Corresponding Author: Fereshteh Talebpour Amiri - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail:ftalebpour@mazums.ac.ir)

مروری بر اثرات آتورواستاتین در رادیوتراپی

مریم الوندی¹

زهره شقاقی²

محمدرضا دهبانپور³

صغری فرضی پور⁴

فرشته طالب پور امیری⁵

چکیده

رادیوتراپی یکی از روش‌های اصلی در درمان سرطان می‌باشد، که با چالش‌های متعددی روبرو است. از مهم‌ترین آن‌ها سمیت بافت‌های طبیعی و مقاومت سلول‌های توموری در طی درمان می‌باشد. سمیت بافت سالم و طبیعی، محدودیت در دوز اعمال شده و کنترل ناکافی تومور را به همراه دارد. از سوی دیگر، مقاومت سلول‌های سرطانی منجر به استفاده از دوزهای بالاتر در طی رادیوتراپی می‌شود. در نتیجه استفاده از عواملی که بتوانند به طور همزمان سمیت بافت‌های سالم را کاهش و حساسیت سلول‌های تومور را افزایش دهند، می‌تواند راه حلی بالقوه برای افزایش کارایی رادیوتراپی در طی درمان سرطان باشد. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که آتورواستاتین، به عنوان یک مهارکننده کوآنزیم A ردوکتاز (HMG-CoA)، از بافت‌های سالم محافظت می‌کند و در عین حال سلول‌های سرطانی را از طریق مکانیسم‌های مولکولی و مسیرهای سیگنالینگ مختلف به رادیوتراپی حساس می‌کند. مطالعات متعددی به بررسی این ویژگی‌های آتورواستاتین در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی پرداخته‌اند، که در این مقاله به مرور مطالعات انجام شده در این زمینه پرداخته شد.

واژه‌های کلیدی: آتورواستاتین، استرس اکسیداتیو، رادیوتراپی، حساس‌کننده پرتویی، پرتوهای یونیزان، محافظت پرتویی

مقدمه

ریه و روده بزرگ گزارش نموده‌اند (2). از این‌رو غربالگری، تشخیص به موقع بیماری و انتخاب استراتژی صحیح درمان این بیماری جایگاه ویژه‌ای دارد (3). روش‌های موجود برای درمان سرطان به دو دسته جراحی و غیرجراحی تقسیم‌بندی می‌شوند. رادیوتراپی (پرتودرمانی) و شیمی درمانی مهم‌ترین روش‌های غیرجراحی اصلی برای درمان سرطان هستند. هر چند گاهی از روش‌های دیگری مانند ژن درمانی و هایپرترمیا نیز استفاده می‌شود (4).

سرطان یک بیماری چند ژنی و چندعاملی با منشأ ناشناخته است که امروزه یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در دنیاست (1). براساس تازه‌ترین برآوردهای حاصل از ثبت سرطان در جهان در سال 2020 میزان بروز موارد جدید سرطان 19/3 میلیون نفر بوده است، که همچنان در حال افزایش است و پیش‌بینی می‌شود از این تعداد 10 میلیون مورد به مرگ منجر شود. بیش‌ترین میزان بروز سرطان در هر دو جنس مردان و زنان را سرطان پستان و ریه و کشنده‌ترین آن‌ها را سرطان‌های

مؤلف مسئول: فرشته طالب پور - ساری: کیلومتر 17 جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی E-mail: ftalebpour@mazums.ac.ir

1. دانشیار، گروه آموزشی پزشکی هسته‌ای، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

2. استادیار، مرکز تحقیقات پزشکی مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

3. کارشناس رادیولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

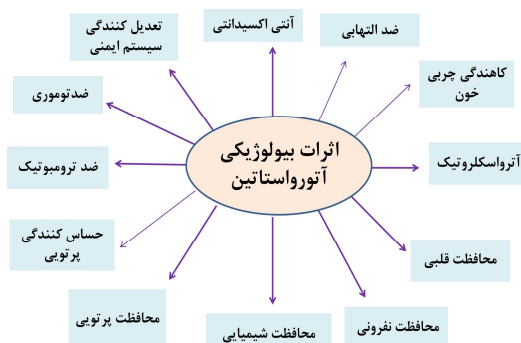
4. استادیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق، گروه قلب و عروق، بیمارستان حشمت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

5. دانشیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

© تاریخ دریافت: 1401/1/29 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1401/4/20 تاریخ تصویب: 1401/6/6

methyglutaryl coenzyme (HMG-CoA) reductase در کبد می‌شوند (16). این ترکیبات همزمان با کاهش LDL-C با ویژگی ضد التهابی خود می‌توانند از پیشرفت بیماری آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی - عروقی جلوگیری کنند (17). استاتین‌ها به دلیل دارا بودن اثرات چندانگانه مختلف که مستقل از فعالیت کاهش‌دهنده چربی آن‌هاست، به‌طور بالقوه به‌عنوان یکی از روش‌های درمانی جدید برای شرایط پاتولوژیکی مختلف مانند بهبود زخم، پسوریازیس، آلپسی، سپسیس و سایر بیماری‌های التهابی در نظر گرفته می‌شوند (18). اثرات گسترده استاتین‌ها شامل اثرات ضد التهابی (19)، آنتی اکسیدانی (20)، تعدیل کننده ایمنی (21، 22)، فعالیت‌های ضد باکتریایی (23)، بهبود عملکرد میکروواسکولار، خونرسانی مجدد و ضد آپوپتوزیس است، که با توجه به این اثرات می‌توانند در درمان سرطان نیز مفید باشند (24). از بین استاتین‌های مختلف، داروی آتورواستاتین (Atorvastatin) بیش‌تر از همه در پژوهش‌ها مورد بررسی قرار گرفته است، زیرا علاوه بر اثر کاهش‌دهنده کلسترول و وازودیلاتوری، چندین ویژگی بیولوژیکی و دارویی از قبیل محافظت‌کنندگی پرتویی، حساس‌کنندگی پرتویی، ضدتوموری، محافظت شیمیایی، محافظت قلبی، محافظت نفرونی را نیز دارا می‌باشد (تصویر شماره 1) (25-31). آتورواستاتین دارای کارایی بیش‌تری در کاهش چربی نسبت به سایر استاتین‌هاست، هم‌چنین اثرات آنتی اکسیدانتی و

پرتودرمانی از روش‌های درمان سرطان همراه با اشعه می‌باشد که با به‌کارگیری پرتوهای یونیزان باعث تخریب و از بین رفتن سلول‌های سرطانی می‌گردد. این روش به تنهایی و یا به‌صورت ترکیبی همراه با سایر روش‌های درمانی به عنوان درمان پایه، کمکی و یا تسکینی در درمان سرطان‌های مختلف استفاده می‌شود (5). به‌طور تقریبی حدود 60 درصد از بیماران سرطانی برای درمان خود به پرتو درمانی نیاز پیدا می‌کنند (6). هدف این روش درمانی دادن بیش‌ترین دوز تابشی به بافت سرطانی مورد نظر و کم‌ترین دوز به بافت نرمال می‌باشد (7). اما در این روش درمانی، علاوه بر پرتودهی به سلول‌های سرطانی در بافت مورد هدف، سلول‌های سالم مجاور نیز تحت تابش قرار گرفته و موجب آسیب‌های بافتی و اثرات زیان‌آوری بر روی بافت سالم نرمال می‌شود (8). چالش دیگری که در این روش درمانی وجود دارد مقاومت سلول‌های توموری نسبت به اثرات کشندگی پرتوهای یونیزان می‌باشد. پس از پرتودهی و ایجاد آسیب‌های حیاتی به سلول سرطانی، سلول‌ها تمام تلاش خود را جهت ترمیم انجام می‌دهند و برای این منظور بیان بیوملکول‌های مختلف مانند آنزیم‌ها و پروتئین‌ها افزایش یافته و مسیرهای پیام‌دهی مرتبط فعال می‌شوند (9، 10). از این‌رو، سعی بر طراحی استراتژی‌های نوین یا عواملی در رادیوتراپی می‌باشد تا میزان آسیب به بافت سالم و غیر توموری به حداقل کاهش یابد (11، 12) و از سویی دیگر ویژگی‌های سمیت مربوط به مدالیت‌ه درمانی در بافت توموری حفظ یا افزایش یابد. بدین منظور از عواملی با خاصیت محافظت و حساس‌کنندگی پرتویی در طی رادیوتراپی استفاده می‌گردد تا با کاهش اثرات زیانبار و خطرناک پرتوهای یونیزان بر روی بافت‌های سالم از یک سو و افزایش سمیت پرتوها بر سلول‌های سرطانی از سویی دیگر منجر به افزایش کارایی رادیوتراپی در طی درمان سرطان شود (13-15). استاتین‌ها از داروهای کاهش‌دهنده چربی خون هستند که موجب مهار بیوسنتز کلسترول از طریق مهار آنزیم 3-hydroxy-3-



تصویر شماره 1: اثرات بیولوژیکی آتورواستاتین

ضد التهابی آن نسبت به سایر استاتین‌ها قوی‌تر است. این ویژگی‌ها باعث شده است که به عنوان یکی از استاتین‌های پرکاربرد طی درمان سرطان با روش پرتو درمانی مورد توجه محققان قرار گیرد (35-32)، بنابراین در این مقاله مروری قصد داریم به مطالعات انجام شده درخصوص اثرات حفاظتی و درمانی آتورواستاتین در طی رادیوتراپی بپردازیم.

فارماکولوژی استاتین‌ها

استاتین‌ها را می‌توان به دو گروه طبقه‌بندی کرد: گروه اول ترکیباتی با منشأ طبیعی است که از محصولات تخمیر مشتق می‌شوند و شامل مواستاتین (mevastatin)، لوواستاتین (lovastatin)، پراواستاتین (pravastatin) و سیمواستاتین (simvastatin) است. گروه دوم، داروهایی با منشأ سنتزی هستند و شامل فلوواستاتین (fluvastatin)، آتورواستاتین (atorvastatin)، سریواستاتین (cerivastatin)، پیتاواستاتین (pitavastatin)، وروزواستاتین (rosuvastatin) می‌باشد (36). این دو گروه از نظر قدرت مهار آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کو آنزیم آردوکتاز (HMGCR) و خاصیت چربی دوستی با هم متفاوت هستند. از میان استاتین‌ها، لوواستاتین، سیمواستاتین، آتورواستاتین و فلوواستاتین چربی دوست، در حالی که پراواستاتین و وروزواستاتین آبدوست‌ترند. فعالیت فارماکولوژیک استاتین‌ها براساس ساختار شیمیایی، خاصیت چربی دوستی/آب دوستی، پروفایل کنتیکتی، سرعت متابولیسم و شکل متابولیت‌های فعال و غیرفعال آن‌ها تعیین می‌شود (37). استاتین‌های چربی دوست (مانند سیمواستاتین) در مقایسه با استاتین‌های آبدوست (مانند پراواستاتین و وروزواستاتین)، توانایی بیش‌تری برای نفوذ به غشای سلولی و ورود به سلول‌های کبدی و غیرهپاتوسیت‌ها از طریق انتشار غیرفعال نشان می‌دهند. علاوه بر این، استاتین‌های چربی دوست نسبت به استاتین‌های آبدوست دارای فعالیت پرو آپوپتوتیکی بالاتری هستند. استاتین‌های چربی دوست، مانند سیمواستاتین، مواستاتین، لوواستاتین و پیتاواستاتین می‌توانند به راحتی

از طریق انتشار از غشای سلولی عبور نمایند، در حالی که استاتین‌های آب دوست، یعنی پراواستاتین، به انتقال‌دهنده‌های غشایی خاصی نیاز دارند. تفاوت دیگر بین استاتین‌های دو گروه، تفاوت در ساختار مولکولی آن‌هاست (38-44). براساس همین تفاوت‌هاست که استاتین‌های مختلف، ویژگی‌ها و اثرات متفاوتی از خود بروز می‌دهند که در ادامه به آن خواهیم پرداخت.

آتورواستاتین (ساختار و کاربرد)

آتورواستاتین (ATV) به صورت نمک تری‌هیدرات کلسیم با نام شیمیایی $[R-(R^*,R^*)-2-(4\text{-fluorophenyl})-\beta, \delta\text{-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-hepatanoic acid}]$ و نام تجاری لپیپتور (Lipitor)، وجود دارد (تصویر شماره 2).

Error! Objects cannot be created from editing field codes.

تصویر شماره 2: ساختار شیمیایی آتورواستاتین کلسیم تری هیدرات

فرمول تجربی آن $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)2Ca.3H_2O$ می‌باشد. این ترکیب سنتزی لیپوفیل، یک مهارکننده رقابتی آنزیم Hydroxymethyl Glutaryl CoA Reductase (HMG-CoA reductase) است که اصلی‌ترین ارگان مورد هدف آن کبد است، اما اثرات متوسطی بر طحال و آدرنال دارد. بعد از مصرف خوراکی به سرعت جذب می‌گردد (45) و نهایتاً به کاهش لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و تری‌گلیسیریدها و افزایش لیپوپروتئین با چگالی زیاد (HDL) منجر می‌شود (46، 47). مکانیسم عمل کاهندگی آن به این صورت است که LDL از VLDL با کمک آنزیم پروتئین لیپازی ترشح شده از کبد و اندوتلیال تشکیل می‌شود. بیش‌ترین مقدار LDL توسط کبد از طریق اتصال به گیرنده‌های LDL از گردش خون خارج می‌شود. بیان این گیرنده‌ها با میزان کلسترول در سلول‌های کبدی رابطه عکس دارد. تبدیل HMG-CoA به اسید مولونیک که یک مرحله ضروری در بیوسنتز کلسترول درون

زاست، توسط آنزیم HMG-CoA ردوکتاز صورت می گیرد، که عامل محدودکننده سرعت این فرایند است و به عنوان یکی از اهداف درمانی در هایپرلیپیدمی است (45). آتورواستاتین با مهار تشکیل کلسترول توسط مهار HMG-CoA ردوکتاز، ذخایر کلسترول داخل سلولی را کاهش می دهد. این امر منجر به تنظیم گیرنده های LDL می شود که به نوبه خود باعث افزایش کلیانس کلسترول LDL از پلاسما می شود. بنابراین آتورواستاتین با مهار HMG-CoA ردوکتاز در محل سنتز کلسترول، باعث کاهش سنتز کلسترول کبدی و افزایش جبرانی گیرنده های LDL کبدی می شود. این فرایند به افزایش کلیانس ذرات LDL از پلاسما و اندوسیتوز آن ها در سلول های کبدی برای تخریب و پردازش مجدد کلسترول آن ها منجر خواهد شد. افزایش جذب و کاتابولیسم LDL-C و سایر ذرات حاوی apoB که در پی این فرایندها رخ می دهد به بروز سطوح پایین تر LDL-C در پلاسما منجر می گردد (48-51). داروی آتورواستاتین معمولاً بصورت قرص های 10، 20، 40 و 80 میلی گرم برای درمان هایپرلیپیدمی تجویز می شود و در پیشگیری از بیماری های قلبی - عروقی موثر بوده و دارای حداقل عوارض جانبی است. این دارو که یک استاتین نسل سوم در نظر گرفته می شود، دارای اثربخشی بیش تری در کاهش چربی (LDL-C (TC, TG, VLDL نسبت به سایر استاتین ها است (53، 52، 49، 27).

اثرات ضد التهابی آتورواستاتین

اشعه موجب افزایش بیان مولکول های چسبندگی و فاکتورهای بافتی می شود که فرآیندهای التهابی را تقویت می نمایند (53-57)، بنابراین یک راهکار منطقی برای غلبه بر آسیب بافتی مرتبط با التهاب ناشی از پرتو، مهار فرآیندهای پیش التهابی و ترومبوتیک است. پژوهش های مختلفی نشان داده است که استاتین ها از ارگان های مختلف بدن مانند روده (58)، پوست (59) و ریه در مقابل آسیب های ناشی از اشعه محافظت می کنند (60). بر اساس این پژوهش ها، مکانیسم هایی که استاتین ها از طریق آن

خواص ضد التهابی خود را اعمال می کنند شامل کاهش تعداد سلول های التهابی و سیتوکین ها، مهار مولکول های چسبندگی، تنظیم افزایشی اکسید نیتریک اندوتلیال (NO) و مهار آزادسازی سوپراکسید است (20). سیتوکین ها پروتئین های واکنش التهابی هستند که توسط بافت های پرتو دیده آزاد می شوند و در پاسخ فاز حاد به پرتوهای یونیزان نقش دارند (61، 62). آسیب ناشی از پرتو منجر به ایجاد یک پاسخ التهابی می شود که در پی آن سیتوکین های التهابی، مانند اینترلوکین 1 (IL-1)، اینترلوکین 6 (IL-6)، فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α) و اینترلوکین 8 (IL-8) و فاگوسیت های تک هسته ای ایجاد و منتشر شده و در نهایت باعث افزایش نفوذ سلولی و آسیب بافت می شود (63). IL-1 و TNF- α به گیرنده های روی لکوسیت ها و سلول های اندوتلیال متصل می شوند تا پاسخ التهابی را فعال کنند (64). آتورواستاتین پاسخ های سلولی به میتوژن ها، سیتوکین های التهابی و همچنین استرس اکسیداتیو را تنظیم می کند. Nuclear Factor Kappa B (NF-kB) و COX-2 cyclooxygenase-2 نقش به سزایی در التهاب، تمایز و تکثیر سلولی و سرطان زایی دارند که منجر به اختلال در روند پرتو درمانی خواهد شد. این دارو فعال سازی پروتئین های تنظیم کننده ایمنی مانند پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPkinases)، فاکتور هسته ای تقویت کننده زنجیر سبک کاپا از لنفوسیت های بی فعال شده (NF-kB) و فاکتور رونویسی 1 transcription factor 1 (AP-1) را تعدیل و واسطه های ایمنی (IL-6، E-selectin، ICAM، COX-2) را از طریق مسیر پیام دهی Rho nitric oxide (را از طریق مهار مسیر پیام دهی Rho سرکوب می کند (65، 66). بنابراین آتورواستاتین موجب کاهش کینازهای مسیرهای سلولی و در نتیجه موجب کاهش پاسخ های التهابی ناشی از اشعه می شود و به طور گسترده فعالیت فاکتور هسته های کاپایی (NF-kB) و ژن های پیش التهابی را سرکوب می کند (20، 67). این دارو می تواند باعث سرکوب مهار انقباض کننده های عروقی و نیز تنظیم نیتریک اکسید شده و به همین دلیل موجب

بهبود اکسیژن‌رسانی به بافت و میکروسیرکولیشن گردد (68). مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که استاتین‌ها آپوپتوز را القا کرده و پاسخ‌های التهابی ناشی از عفونت ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال را کاهش می‌دهند (69-71).

مطالعاتی در سال 2008 توسط Nachtigal و همکاران به منظور بررسی اثرات کاهندگی چربی خون و ضدالتهابی آتورواستاتین در موش‌های فاقد رسپتور apoE-LDL انجام شد، اثرات کاهندگی چربی خون و ضد التهابی بسیار قوی در موش‌ها مشاهده گردید (72). طبق پژوهشی که در آن اثر آتورواستاتین را روی موش‌های دارای آترواسکلروز بررسی می‌کردند، مشخص شد استفاده از این دارو باعث خواص ضد التهابی علیه اترواسکلروزیس می‌شود (73). همچنین در مطالعه انجام شده توسط Suresh و همکاران، نشان داده شد که داروی آتورواستاتین خاصیت ضد التهابی بر روی بیماران مبتلا به پریدونتیت مزمن دارد (74). مطالعات متعدد بالینی انجام شد که در آن‌ها درمان با استاتین‌ها توانست به طور قابل توجهی سطح CRP را که یکی از بیومارکرهای التهابی است، در مقایسه با دارونما کاهش دهد (75-77). براساس مکانیسم‌های گفته شده آتورواستاتین التهاب ناشی از پرتو را کاهش داده و این اثر ضدالتهابی آن مستقل از خاصیت کاهندگی چربی آن است (78). هم‌چنین آتورواستاتین اثر ضد التهابی قوی‌تری نسبت به سایر استاتین‌ها دارد (79).

خواص آنتی اکسیدانی آتورواستاتین

به منظور کاهش سمیت استرس اکسیداتیو ناشی از رادیوتراپی، آنتی اکسیدان‌هایی مانند آتورواستاتین ممکن است نقش مهمی در درمان سرطان داشته باشند (80). از شاخصه‌های آنتی اکسیدانی می‌توان به سوپر اکسید دیسموتاز (Superoxide Dismutase: SOD)، کاتالاز (Catalase: CAT)، گلوکاتیون پراکسیداز (Glutathioneperoxidase: GPx) و گلوکاتیون

(Glutathione: GSH) اشاره نمود (81،82). هم‌چنین پراکسیداسیون لیپیدی یک مکانیسم تثبیت شده آسیب سلولی است و اندازه‌گیری مالون دی‌آلدهید (MDA) به عنوان محصول فرایند پراکسیداسیون لیپیدی به طور گسترده‌ای به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو در سلول‌ها و بافت‌ها استفاده می‌شود (26). آتورواستاتین باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتیون پراکسیداز، کاتالاز و کاهش نشانگر اکسیداتیو مانند مالون دی‌آلدهید می‌شود (83). عدم تعادل بین پرواکسیدان‌ها و آنتی اکسیدان‌ها منجر به تولید بیش از حد گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر می‌شود (84). رادیکال‌های آزاد به صورت گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) مانند آنیون سوپراکسید (O_2^-)، هیدروژن پراکسید (H_2O_2) و نیتروژن (رادیکال نیتريت) نقش مهمی را در ایجاد حالت استرس اکسیداتیو ایفا می‌کنند (85). NADPH oxidase ها (NOX) برای تولید ROS درون زا ضروری می‌باشند. NOX-1 تا NOX-5 ایزوفرم‌های اصلی این خانواده هستند (75). مطالعات نشان می‌دهد که آتورواستاتین از طریق مهار آنزیم‌های (NOX) با اثرات رادیکال‌های آزاد و استرس اکسیداتیو مقابله می‌کند و به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی در سلول‌ها ایفای نقش می‌نماید (86).

Wassmann و همکاران نشان دادند که آتورواستاتین دارای اثرات آنتی اکسیدانی سلولی بر روی سلول‌های ماهیچه صاف عروق در شرایط برون تنی (invitro) می‌باشد و این اثر را از طریق مهار بیان NOX و افزایش بیان کاتالاز در این سلول‌های عروقی اعمال می‌کند (52). نتایج مطالعه Goettsch و همکاران نشان داد که آتورواستاتین می‌تواند از بیان زیاد NOX4 در سلول‌های اندوتلیال جلوگیری نماید (87). این دارو نقش مهمی در کاهش تغییرات مورفولوژیک و بیوشیمیایی ناشی از استرس اکسیداتیو در بافت قلبی و سلول‌های خونی ایفا می‌نماید (88). همچنین در پژوهشی که Crevar و همکاران درباره موش‌های هایپرکلسترومیک انجام دادند مشخص شد که

داروی آتورواستاتین بر روی استرس اکسیداتیو تاثیر گذار بوده و باعث کاهش استرس اکسیداتیو می شود (26).
Takemoto و همکاران طی پژوهشی نشان دادند که استاتین ها می توانند هیپرتروفی قلب را از طریق اثرات آنتی اکسیدانی خود مهار کنند (89). در مطالعه دیگری قریشی و همکاران نشان دادند که آتورواستاتین با کاهش بیان ژن های تولید کننده رادیکال های آزاد مانند NOX1, Rac1-GTP, Rac1 و کاهش استرس اکسیداتیو در بافت های کبدی موش باعث بهبود فیروز کبدی می شود (90). زمانی و همکاران بیان کردند که آسیب اکسیداتیو و التهاب در سمیت کبدی ناشی از اتانول به طور چشمگیری توسط آتورواستاتین مهار می شود. بنابراین نتیجه گرفتند که آتورواستاتین نقش حفاظتی در برابر سمیت کبدی ناشی از اتانول ایفا می نماید (91). هم چنین Pignatelli و همکاران گزارش کردند که این دارو می تواند به طور مستقیم باعث مهار فعالیت NOX2 در پلاکت های خون شود و منجر به اثرات آنتی اکسیدانی و ضد پلاکتی فوری در بیماران مبتلا به هیپرکلسترولمی شود (92). داروی آتورواستاتین همچنین قادر به مهار پاسخ های التهابی و استرس اکسیداتیو بوده و مانع خونریزی و کاهش اتساع عروق و ادم می شود (93). اثرات آنتی اکسیدانی آتورواستاتین مانند اثرات ضد التهابی مستقل از خاصیت کاهندگی چربی آن است (78). این دارو تا حدی به دلیل نیمه عمر طولانی تر آن در مقایسه با سایر مولکول های همان گروه، اثرات آنتی اکسیدانی قوی تری دارد (94).

اثرات محافظت شیمیایی (chemo protective) آتورواستاتین

دارو درمانی سرطان (شیمی درمانی) که با استفاده از مواد طبیعی، مصنوعی یا بیولوژیک انجام می شود، با عوارض متعددی همراه است، که مهم ترین آنها عبارت از تهوع، استفراغ، ریزش مو، خستگی، ضعف سیستم ایمنی و هجوم عوامل عفونی و تنگی نفس است (95). از این رو، بعضی از ترکیبات به عنوان محافظت کننده های

شیمیایی (Chemoprotector) برای کاهش و یا حذف اثرات سو و زیانبار این داروهای شیمیایی مورد استفاده قرار می گیرند (96). داروی آتورواستاتین از جمله ترکیباتی است که دارای اثرات محافظت شیمیایی است (97) و مطالعات متعددی این اثر آن را تایید کرده اند.

در مطالعه ای که توسط حمزه و همکاران در سال 2018 انجام گرفت، نشان داده شد که آتورواستاتین می تواند سمیت کبدی ناشی از سیکلوفسفامید را در رت هایی که تحت شیمی درمانی با سیس پلاتین در دوز خاصی طی بازه زمانی معینی قرار گرفته اند، کاهش دهد. نتایج این مطالعه نشان داد که داروی آتورواستاتین از طریق کاهش بیومارکرهای استرس اکسیداتیو، یافته های هیستوپاتولوژی و آپوپتوزیس منجر به کاهش آسیب کبدی ناشی از داروی سیکلوفسفامید می گردد. فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی آتورواستاتین مهم ترین مکانیسم های پیشنهادی در گیر در اثرات حفاظت کبدی آن در برابر سیکلوفسفامید است (98).

مطالعه دیگری توسط کرمی و همکاران جهت بررسی تاثیر آتورواستاتین بر روی سمیت کلیوی ناشی از کادمیوم کلراید در رت های نر از طریق روش های بیوشیمیایی و هیستوپاتولوژی انجام شد. نتایج این مطالعه نشان داد که درمان با آتورواستاتین (20 میلی گرم بر کیلوگرم) به طور قابل توجهی تمام پارامترهای بیوشیمیایی را بهبود بخشیده و نقش حفاظتی در برابر استرس اکسیداتیو و تغییرات بافتی در ارگان کلیه رت ها که ناشی از کادمیوم کلراید است، ایفا می نماید (99). در مطالعه ای توسط Tu و همکاران مشاهده شد که آتورواستاتین در برابر آسیب ناشی از ایسمی / پرفیوژن مجدد مغزی از طریق مکانیسم های ضد التهابی و آنتی اکسیدانی اثرات حفاظتی را نشان می دهد (100). در مطالعه ای توسط حمزه و همکاران مشخص شد که آتورواستاتین آسیب تخمدان ناشی از سیکلوفسفامید را از طریق فعالیت آنتی اکسیدانی و آنتی آپوپتوزیس (کاسپاز-3) کاهش می دهد (101).

اثرات محافظت پرتویی آتورواستاتین

یکی از اثرات مهم و کلیدی آتورواستاتین که در درمان سرطان طی رادیوتراپی بسیار کمک کننده می باشد، اثرات محافظت پرتویی آن است. آتورواستاتین اثرات محافظت پرتویی خود را از طریق مکانیسم های متعددی اعمال می کند (102). آتورواستاتین از طریق تحت تاثیر قرار دادن مکانیسم های DDR (پاسخ های سلولی به آسیب DNA) و کاهش این پاسخ های سلولی (کاهش فعال سازی مکانیسم های DDR)، میزان آسیب DNA ناشی از اشعه را کاهش می دهد. به نظر می رسد آتورواستاتین این عمل را از طریق تداخل در عملکرد Rho GTPases و مهار مسیر پیام دهی NF- κ B و RhoA/ROCK انجام می دهد (103، 104). آتورواستاتین ترمیم شکستگی های دو رشته ای DNA را با استفاده از پروتئین سندروم شکافت نایمگن یک (NBS-1) و human double minute 2 (Hdm2) تسریع می کند که این امر در سلول های ماهیچه صاف عروق تحت اشعه نیز رخ می دهد (105). علاوه بر این، آتورواستاتین بیان mRNA عوامل ترمیم DNA را در داخل بدن افزایش می دهد (103، 104). مطالعات پیش بالینی مختلفی به بررسی اثرات محافظت پرتویی آتورواستاتین پرداخته اند. اثر محافظت کننده گي پرتویی آتورواستاتین در محیط برون تنی در لنفوسیت های عادی انسان توسط حسینی مهر و همکاران در سال 2014 گزارش شد، که کاهش قابل توجهی در میزان ریزهسته ها در لنفوسیت های انسانی پرتو دهی شده و تحت درمان با آتورواستاتین در مقایسه با لنفوسیت های مشابه پرتو دهی شده بدون درمان با آتورواستاتین نشان داد (106). آتورواستاتین از طریق مسیر پیام دهی MAPK و مهار فعال سازی JNK ناشی از پرتو، مهار انتقال هسته ای c-Jun و مهار بیان PAI-1 سلول های اندوتلیال پرتو دیده، منجر به افزایش فعالیت رگزایی و کاهش اختلال عملکرد اندوتلیال ناشی از پرتو شده و قادر است سلول های اندوتلیال را از آسیب ناشی از پرتوهای یونیزان محافظت

نماید (114-107). آتورواستاتین هم چنین آسیب اندوتلیال ناشی از تشعشع را از طریق تنظیم PAI-1 در سلول های اندوتلیال ورید ناف انسانی (HUVECs) و مدل موشی کاهش می دهد (115). همچنین در مطالعه ای توسط Yu و همکاران، تاثیر آتورواستاتین بر روی میزان گونه های فعال اکسیژن در سلول های سرطانی پروستات PC-3 در اثر پرتو در شرایط برون تنی بررسی گردید. بر اساس نتایج این مطالعه استفاده از این دارو موجب کاهش سطح ROS درون زا و NOX در سلول های مورد مطالعه می شود (116). کاهش قابل توجهی در میزان ریزهسته ها در لنفوسیت های انسانی پرتو دیده درمان شده با آتورواستاتین در مقایسه با گروه مشابه فاقد آتورواستاتین مشاهده شد (117). تجویز آتورواستاتین قبل از پرتو دهی موش ها، کلیه ها را از استرس اکسیداتیو و آسیب بافتی ایجاد شده توسط اشعه، محافظت و تغییرات بافتی را کاهش می دهد (67). پیش درمان با آتورواستاتین به طور چشمگیری موجب کاهش شدت تغییرات توبولار در موش های پرتو دیده می شود (118). هم چنین می تواند باعث حفظ ضخامت اپی تللیال بیضه های موش ها شود (29). آتورواستاتین باعث کاهش آسیب های ناشی از پرتو در ارگان های گوناگون مانند مغز (65)، سلول اندوتلیال عروقی (119) و بیضه نیز خواهد شد (120). در مطالعه ای آتورواستاتین توانست تا حد زیادی میزان فعالیت آنزیم ها و آسیب ساختار بافتی عضله قلب را کاهش داده، تعداد سلول های خونی را حفظ و نیز روی فیبروز قلبی موثر باشد (31). آتورواستاتین از طریق فعال کردن مسیر سیگنالینگ Akt، مهار فعال سازی ERK و JNK در مسیر سیگنالینگ MAPK، مهار کاسپاز-3 به عنوان یک نشانگر آپوپتوزیس، کاهش فیبروز و آپوپتوز در میوکاردا منجر به اثرات حفاظتی در قلب و بهبود عملکرد قلب می شود (121).

در یک مطالعه برون تنی، موش های ویستار نر ابتدا با یک تک دوز (25 گرمی) پرتو دهی شده و سپس با داروی آتورواستاتین با غلظت 0/25 میلی گرم در روز

به مدت شش هفته تیمار شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که درمان با آتورواستاتین از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، افزایش بیان پروتئین Cx43 میوکارد و miR-21 را در بطن چپ و راست رت‌های نر جوان پرتودیده مهار می‌نماید (122). این دارو می‌تواند خارش، ادم سینه و درد را در بیماران طی پرتودرمانی به‌طور قابل توجهی کاهش داده و ژل آن نیز موجب کاهش تورم سینه و اثرات پوستی ناشی از پرتوگیری بیماران می‌شود (123).

اثرات حساس‌کنندگی پرتویی آتورواستاتین

امروزه مطالعات وسیعی در سطح جهانی برای شناسایی و کشف روش‌هایی جهت غلبه بر مقاومت سلول‌های توموری طی درمان سرطان در حال انجام است. مکانیسم‌های مختلفی برافزایش حساسیت پرتویی سلول‌های سرطانی نقش دارند (124). اتوفازای یا خودخوری نوعی مرگ سلولی است، که در سلول‌های سرطانی تحت درمان با رادیوتراپی فعال می‌شود (125). طی مطالعه‌ای، Apel و همکاران گزارش نمودند که مهار اتوفازای در طی رادیوتراپی منجر به افزایش سمیت در سلول‌های سرطانی مقاوم به درمان و افزایش کارایی رادیوتراپی می‌شود (126). استاتین‌ها را به عنوان القاکننده‌های اتوفازای در نظر می‌گیرند. مطالعات نشان دادند که آتورواستاتین مرگ سلولی اتوفازای را در سلول‌های سرطان پروستات PC-3 و پستان MCF-7 القا می‌کند و دارای اثرات ضد سرطانی است (127، 128). در مطالعه‌ای توسط He و همکاران نشان داده شد که آپوپتوزیس ناشی از فعال‌سازی اتوفازای عامل ایجاد اثرات حساس‌کنندگی پرتویی و کشندگی آتورواستاتین در ایجادکننده سلول‌های سرطانی پروستات PC-3 است. همچنین درمان ترکیبی شامل پرتو و یک القاکننده اتوفازای مانند آتورواستاتین منجر به اثرات سینرژیستیک و هم‌افزایی در کشتن سلول‌های سرطانی پروستات PC-3 می‌شود (127). هم‌چنین، Kang و همکاران نشان دادند که مهار اتوفازای در سلول‌های سرطانی مثانه منجر به ایجاد اثرات کشندگی آتورواستاتین از طریق

مسیر آپتوزیس می‌شود (129). در پژوهش Jones و همکاران، آتورواستاتین از طریق القای آپوپتوز، اتوفازای، استرس سلولی و توقف چرخه سلولی در مرحله G1 از طریق مهار AKT/mTOR و فعال شدن مسیرهای MAPK منجر به اثرات ضد متاستازی و ضد توموری در سلول‌های سرطانی تخمدان شد و توانست یک رویکرد درمانی در درمان این بیماری باشد (130). همچنین در مطالعه Chen و همکاران مشخص شد که آتورواستاتین از طریق مهار HIF-1 α منجر به افزایش حساسیت پرتویی در سلول‌های سرطان پروستات هایپو کسی شده، می‌شود (131).

Toepfer و همکاران نیز نشان دادند که آتورواستاتین از طریق فعال‌سازی فاکتور رونویسی LC3 منجر به القای اتوفازای در سلول‌های سرطان پروستات خواهد شد (132).

بحث

آتورواستاتین به واسطه داشتن خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، تعدیل‌کنندگی ایمنی، از آسیب ناشی از استرس اکسیداتیو جلوگیری می‌کند و دارای اثرات محافظت پرتویی و حساس‌کنندگی پرتویی می‌باشد. این ترکیب نسبت به سایر استاتین‌ها نیمه عمر بیش‌تری دارد، لذا اثرات ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی آن که مستقل از اثرات کاهندگی چربی است، نسبت به سایر استاتین‌ها قوی‌تر می‌باشد (۹۴، ۴۹). به همین دلیل می‌تواند با کاهش سمیت‌های ناشی از استرس اکسیداتیو در طی رادیوتراپی و افزایش کارایی آن، نقش مهمی را در درمان سرطان ایفا نماید (133). مطالعات متعددی به بررسی این اثرات آتورواستاتین پرداخته و آن را تایید نموده‌اند. علاوه بر آتورواستاتین برای سایر اعضای خانواده استاتین‌ها نیز خواصی مشابه آتورواستاتین گزارش شده و در مطالعاتی نیز با آتورواستاتین مقایسه شده است. از جمله این استاتین‌ها می‌توان به فلوواستاتین، لوواستاتین، پاراواستاتین، روزوواستاتین و سیمواستاتین اشاره نمود.

Liu و همکاران در طی مطالعه‌ای نشان دادند که لوواستاتین و آتورواستاتین از طریق فعال‌سازی JNK و افزایش بیان Bim باعث القا آپتوزیس در سلول‌های سرطان تخمدان و مهار رشد تومور می‌شوند (134). آسیب روده‌ای ناشی از پرتو را می‌توان با استفاده از داروهایی مانند سیموواستاتین و پاراواستاتین بهبود بخشید (60).

Li و همکاران نشان دادند که سیموواستاتین و آتورواستاتین از طریق سرکوب فاکتور رونویسی DNA به نام MCM7 منجر به مهار قابل توجه رشد تومور رتینوبلاستوما در موش‌های زئوگرافت شده با سلول‌های سرطانی می‌شوند (135).

در مطالعه‌ای که توسط kurcer و همکاران انجام شد، به اثربخشی استاتین‌های مختلف روی آسیب هیستوپاتولوژی بیضه‌های موش در اثرایسکمی/رپر فیوژن ناشی از پرتو، پرداخته شد و مشاهده شد که آتورواستاتین در دوز 10mg/kg و پاراواستاتین در دوز 5mg/kg هیچ اثری روی این آسیب هیستوپاتولوژی بیضوی ندارند؛ در حالی که سیموواستاتین با دوز 5mg/kg موثر بود (136). در پژوهش دیگری توسط Işeri و همکاران نشان داده شد که سیموواستاتین آسیب کلیوی و کبدی ناشی از سیس پلاتین را در رت‌هایی که با تک دوز تزریقی سیس پلاتین به میزان 2.5mg/kg(-1) تیمار شدند، کاهش داد و این فرایند را، از طریق جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی و فیبروز بافتی، حفظ و افزایش آنتی اکسیدان گلوکوتایون و مهار انفیلتراسیون نوتروفیل (سرکوب نفوذ نوتروفیل) انجام می‌دهد (137). نتایج مطالعه دیگری بیان کرد که آتورواستاتین، سیموواستاتین و پاراواستاتین بیش‌ترین اثر درمانی را در بین تمام استاتین‌ها بر بهبود زخم داشتند (138). براساس آنچه ذکر شد، آتورواستاتین با داشتن خواص منحصر به فرد، نقش ویژه‌ای را در درمان سرطان ایفا می‌نماید. درمان‌های ترکیبی از دیگر مدل‌های درمانی مورد توجه محققان در ارتباط با آتورواستاتین بود. این درمان‌ها با بروز اثرات سینرژیستیک و هم افزایی، در

پژوهش‌های مختلف به منظور بهبود پاسخ به درمان و به حداقل رساندن ایجاد مقاومت توموری مورد بررسی قرار گرفته‌اند (139). نتایج این پژوهش‌ها نشان داد که درمان‌های ترکیبی با استفاده از داروهای هدفمند کم هزینه و کم خطر در طی شیمی درمانی برای بهبود اثربخشی به صورت هم افزایی، می‌تواند از استراتژی امیدوارکننده در این زمینه باشد، که نیاز به پژوهش‌های بیش‌تری دارد. اخیراً محققان اثرات سینرژیستی آتورواستاتین با سایر عوامل ضد سرطانی برای درمان بیماری سرطان را بررسی نموده و مطالعات بسیاری در این زمینه در شرایط درون تنی و برون تنی انجام شده است. نتایج این مطالعات نشان داد که ترکیب آتورواستاتین با سایر عوامل ضد سرطان برای درمان این بیماری مفید بوده و می‌تواند به عنوان یک روش درمانی آلترناتیو باشد. آتورواستاتین سمیت کم‌تری نسبت به سایر سیتو استاتیک‌ها دارد و در نتیجه، مطالعه دقیق اثرات این دارو بر روی انواع مختلف سلول‌های سرطانی، به پیشرفت در درمان سرطان منجر شده و توانسته عوارض جانبی را که معمولاً در درمان‌های ضد سرطان مشاهده می‌شود را کاهش دهد. مطالعات متعددی دستاوردهای مثبت حاصل از ترکیب آتورواستاتین با سایر عوامل درمانی را در درمان‌های ضد توموری گزارش کرده‌اند (140، 141). در یک مطالعه آزمایشگاهی که توسط Ding و همکاران طراحی شد، ترکیبی از داروهای آتورواستاتین، سلکو کسب و تیپی فارنایب (Tipifarnib) اثر مهار چشگیری بر رشد سلول‌های سرطانی پانکراس انسانی و هم چنین اثر تحرکی پر قدرت تری بر آپوپتوزیس نسبت به زمانی که این داروها به تنهایی یا به صورت ترکیبی از دو دارو استفاده گرفت، نشان دادند (142). تجویز همزمان یک استاتین (آتورواستاتین، پیتاواستاتین) و یک مهارکننده تیروزین کیناز مانند جفیتینیب (Gefitinib)، ارلوتینیب (Erlotinib) و یا سورافینیب (Sorafenib)، موجب افزایش فعالیت ضد توموری در سلول‌های سرطانی کبدی مقاوم به تیروزین کیناز و سلول‌های غیر کوچک LC گردید (147)-

143). هم‌چنین در مطالعه‌ای بالینی، اثرات آتورواستاتین و فلوواستاتین بر روی 9135 فرد مبتلا به ویروس هپاتیت C مزمن (HCV) مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج این پژوهش نشان داد که استفاده از استاتین‌ها موجب کاهش پیشرفت فیروز شده و بروز کارسینوم سلول‌های کبدی را 49 درصد کاهش می‌دهد. پژوهشگران بر این باورند این اثر به دلیل مهار تیوردوکسین که در تومور پیش بدخیم کبدی افزایش می‌یابد، ایجاد می‌شود (148). از نظر مکانیسمی، اثرات حساس‌کنندگی و محافظت‌کنندگی پرتویی آتورواستاتین از طریق مدولاسیون اهداف مولکولی مختلفی که در تکثیر، رگ زایی، آپوپتوزیس و متاستاز سلول‌های سرطانی نقش دارند، ایجاد می‌شود. مکانیسم‌های مولکولی مختلف اثرات محافظت‌کنندگی و حساس‌کنندگی پرتویی آتورواستاتین باید به‌طور کامل درک شوند تا بتوان به یک استراتژی ترکیبی پرتودرمانی جدید برای بیماران سرطانی دست یافت (138، 149، 150). براساس آنچه که بدان اشاره شد، آتورواستاتین با داشتن خواص منحصر به فرد، می‌تواند نقش ویژه‌ای را در درمان سرطان ایفا نماید.

مطالعات متعددی نشان داده است که آتورواستاتین به‌عنوان یک حساس‌کننده پرتویی در سلول‌های سرطانی و نیز به‌عنوان محافظ‌کننده پرتویی برای سلول‌های طبیعی عمل می‌کند. در این مطالعه مروری سعی نمودیم تا به بررسی جدیدترین یافته‌ها در اثبات فعالیت ضد سرطانی آتورواستاتین بپردازیم. آتورواستاتین از پرمصرف‌ترین

استاتین‌هاست که توسط سازمان غذا و داروی امریکا (FDA) مورد تایید قرار گرفته است. از این رو به خوبی تحمل می‌شود و به‌عنوان داروی ژنریک در دسترس می‌باشد. بنابراین می‌توان آن را به‌عنوان یک داروی ایمن، کم‌خطر و ارزان برای درمان بیماری‌ها در نظر گرفت. خاصیت حساس‌کنندگی پرتویی آتورواستاتین نه تنها به نتایج بالینی بهتر منجر می‌شود بلکه با کاهش میزان دوز درمانی پرتو، باعث کاهش شدت و میزان عوارض جانبی ناشی از رادیوتراپی و شیمی درمانی می‌گردد. هم‌چنین اثر محافظت پرتویی آتورواستاتین که از ماهیت ضد التهابی این ترکیب نشأت می‌گیرد، قادر است اثرات نامطلوب مربوط به رادیوتراپی یا پرتودرمانی مانند درماتیت، موکوزیت دهان و پنومونیت ماهیت التهابی را تعدیل و یا کاهش دهد. ما در مطالعات پیش بالینی مشاهده کردیم که آتورواستاتین در تعدیل تکثیر سلول‌های سرطانی و آپوپتوزیس نقش دارد. اگرچه برخی از مطالعات اثر ضد توموری آتورواستاتین را بیان کردند، اما پژوهش‌های بیش‌تری برای کشف مکانیسم‌های ملکولی دقیق آتورواستاتین مورد نیاز است. پژوهش‌های درون‌تنی و برون‌تنی نیز اثرات جالبی را در برابر انواع مختلف سرطان نشان داده‌اند که منجر به کاهش یا توقف رشد تومور شده است. علاوه بر این، براساس برخی از مطالعات، آتورواستاتین در صورت تجویز همراه با سایر داروهای ضدسرطان قادر است، پاسخ به درمان را به‌صورت سینرژستیک افزایش دهد.

References

1. Ribatti D. Cancer as a genetic or epigenetic disease? Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression 2021; 31(5): 1-5.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a Cancer Journal for Clinicians 2021; 71(3): 209-249.
3. Smith RA, Oeffinger KC. The Importance of Cancer Screening. Med Clin 2020; 104(6): 919-938.
4. Walton M, Wade R, Claxton L, Sharif-Hurst S, Harden M, Patel J, et al. Selective internal radiation therapies for unresectable early-

- intermediate-or advanced-stage hepatocellular carcinoma: systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2020; 24(48): 1-264.
5. Martin OA, Martin RF. Cancer radiotherapy: understanding the price of tumor eradication. *Front Cell Dev Biol* 2020; 8: 261.
 6. Kowalczyk L, Deutschmann C, Crevenna R, Konrad S, Singer CF, Farr A. Radiotherapy-induced fatigue in breast cancer patients. *Breast Care* 2021; 16(3): 236-342.
 7. Mendel JT, Jaster AW, Yu FF, Morris III LC, Lynch PT, Shah BR, et al. Fundamentals of radiation oncology for neurologic imaging. *Radiographics* 2020; 40(3): 827-858.
 8. Abdel-Magied N, Shedid SM. Impact of zinc oxide nanoparticles on thioredoxin-interacting protein and asymmetric dimethylarginine as biochemical indicators of cardiovascular disorders in gamma-irradiated rats. *Environ Toxicol* 2020; 35(4): 430-442.
 9. Ahmad SS, Crittenden MR, Tran PT, Kluetz PG, Blumenthal GM, Bulbeck H, et al. Clinical Development of Novel Drug–Radiotherapy Combinations Clinical Development of Novel Drug–Radiotherapy Combinations. *Clin Cancer Res* 2019; 25(5): 1455-1461.
 10. Kabiljo J, Harpain F, Carotta S, Bergmann M. Radiotherapy as a backbone for novel concepts in cancer immunotherapy. *Cancers* 2019; 12(1): 79.
 11. Shaghaghi Z, Hosseini-mehr SJ. Synergistic effect of epidermal growth factor receptor inhibitors and ionization radiation in cancer treatment. *Recent Pat AntiCancer Drug Discov* 2017; 12(4): 323-339.
 12. Duffton A, Li W, Forde E. The pivotal role of the therapeutic radiographer/radiation therapist in image-guided radiotherapy research and development. *Clin Oncol* 2020; 32(12): 852-860.
 13. Asghari M, Shaghaghi Z, Farzipour S, Ghasemi A, Hosseini-mehr SJ. Radioprotective effect of olanzapine as an anti-psychotic drug against genotoxicity and apoptosis induced by ionizing radiation on human lymphocytes. *Mol Biol Rep* 2019; 46(6): 5909-5917.
 14. Pouri M, Shaghaghi Z, Ghasemi A, Hosseini-mehr SJ. Radioprotective effect of gliclazide as an anti-hyperglycemic agent against genotoxicity induced by ionizing radiation on human lymphocytes. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2019; 17(1): 40-46.
 15. Shaghaghi Z, Alvandi M, Nosrati S, Hadei SK. Potential utility of peptides against damage induced by ionizing radiation. *Future Oncol* 2021; 17(10): 1219-1235.
 16. Brown MS, Goldstein JL. Multivalent feedback regulation of HMG CoA reductase, a control mechanism coordinating isoprenoid synthesis and cell growth. *J Lipid Res* 1980; 21(5): 505-517.
 17. Ratchford EV, Martin SS. Statins. *Vas Med* 2017; 22(5): 442-445.
 18. Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, Folco E. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010; 74(2): 213-220.
 19. Diomedea L, Albani D, Sottocorno M, Donati MB, Bianchi M, Fruscella P, et al. In vivo anti-inflammatory effect of statins is mediated by nonsterol mevalonate products. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2001; 21(8): 1327-1332.
 20. Adam O, Neuberger HR, Böhm M, Laufs U. Prevention of atrial fibrillation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Circulation* 2008; 118(12): 1285-1293.

21. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, De Teresa E, Farsang C, Gaw A, Gensini G, et al. Atorvastatin decreases elevated soluble CD40L in subjects at high cardiovascular risk. Atorvastatin on inflammatory markers study: a substudy of ACTFAST: New strategies to prevent cardiovascular risk in chronic kidney disease. *Kidney International* 2008;74: S60-S63.
22. Mach Fo. Statins as immunomodulatory agents. *Circulation* 2004;109(21_suppl_1): II 15-II 7.
23. Jerwood S, Cohen J. Unexpected antimicrobial effect of statins. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(2): 362-364.
24. Merx MW, Liehn EA, Janssens U, Lütticken R, Schrader Jr, Hanrath P, et al. HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin profoundly improves survival in a murine model of sepsis. *Circulation* 2004; 109(21): 2560-2565.
25. Cai J, Yu X, Zhang B, Zhang H, Fang Y, Liu S, et al. Atorvastatin improves survival of implanted stem cells in a rat model of renal ischemia-reperfusion injury. *Am J Nephrol* 2014; 39(6): 466-475.
26. Crevar-Sakač M, Vujić Z, Kotur-Stevuljević J, Ivanišević J, Jelić-Ivanović Z, Milenković M, et al. Effects of atorvastatin and artichoke leaf tincture on oxidative stress in hypercholesterolemic rats. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73(2): 178-187.
27. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation* 2004; 109(23_suppl_1): III 39-III 43.
28. Jaikumkao K, Pongchaidecha A, Thongnak L-o, Wanchai K, Arjinajam P, Chatsudthipong V, et al. Amelioration of renal inflammation, endoplasmic reticulum stress and apoptosis underlies the protective effect of low dosage of atorvastatin in gentamicin-induced nephrotoxicity. *PLoS One* 2016; 11(10): e0164528.
29. Svvs R, Trivedi P, Kushwaha S, Vikram A, Jena G. Protective role of atorvastatin against doxorubicin-induced cardiotoxicity and testicular toxicity in mice. *J Physiol Biochem* 2013; 69(3): 513-525.
30. Yang PM, Liu YL, Lin YC, Shun CT, Wu MS, Chen CC. Inhibition of autophagy enhances anticancer effects of atorvastatin in digestive malignancies. *Cancer Res* 2010; 70(19): 7699-7709.
31. Zhang K, He X, Zhou Y, Gao L, Qi Z, Chen J, et al. Atorvastatin ameliorates radiation-induced cardiac fibrosis in rats. *Radiat Res* 2015; 184(6): 611-620.
32. Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016; 32(11): 1263-1282.
33. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne CA, Franklin FA, Grillo RB, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results: two-year efficacy and safety follow-up. *Am J Cardiol* 1994; 74(7): 667-673.
34. Grundy SM, Stone NJ. 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol—Secondary Prevention. *JAMA Cardiol* 2019; 4(6): 589-591.
35. Henwood JM, Heel RC. Lovastatin. *Drugs* 1988; 36(4): 429-454.
36. Oryan A, Kamali A, Moshiri A. Potential mechanisms and applications of statins on osteogenesis: Current modalities, conflicts and future directions. *J Control Release* 2015; 215: 12-24.
37. Gazzerro P, Proto MC, Gangemi G, Malfitano AM, Ciaglia E, Pisanti S, et al.

- Pharmacological actions of statins: a critical appraisal in the management of cancer. *Pharmacol Rev* 2012; 64(1): 102-146.
38. Bedi O, Dhawan V, Sharma P, Kumar P. Pleiotropic effects of statins: new therapeutic targets in drug design. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2016; 389(7): 695-712.
 39. Dulak J, Józkwicz A. Anti-angiogenic and anti-inflammatory effects of statins: relevance to anti-cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2005; 5(8): 579-594.
 40. Endres M. Statins and stroke. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2005; 25(9): 1093-1110.
 41. Hamelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol sCI* 1998; 19(1): 26-37.
 42. Kato S, Smalley S, Sadarangani A, Chen-Lin K, Oliva B, Branes J, et al. Lipophilic but not hydrophilic statins selectively induce cell death in gynaecological cancers expressing high levels of HMGCoA reductase. *J Cell Mol Med* 2010; 14(5): 1180-1193.
 43. Kim J, Choi EA, Han YE, Lee JW, Kim YS, Kim Y, et al. Association between statin use and all-cause mortality in cancer survivors, based on the Korean health insurance service between 2002 and 2015. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2020; 30(3): 434-440.
 44. Ling Q, Tejada-Simon MV. Statins and the brain: new perspective for old drugs. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2016; 66: 80-86.
 45. van Leuven SI, Kastelein JJ. Atorvastatin. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6(7): 1191-1203.
 46. Kawahara T, Nishikawa M, Kawahara C, Inazu T, Sakai K, Suzuki G. Atorvastatin, etidronate, or both in patients at high risk for atherosclerotic aortic plaques: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2013; 127(23): 2327-2335.
 47. Kurogi K, Sugiyama S, Sakamoto K, Tayama S, Nakamura S, Biwa T, et al. Comparison of pitavastatin with atorvastatin in increasing HDL-cholesterol and adiponectin in patients with dyslipidemia and coronary artery disease: the COMPACT-CAD study. *Journal of Cardiology* 2013; 62(2): 87-94.
 48. Blum CB. Comparison of properties of four inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Am J Cardiol* 1994; 73(14): D3-D11.
 49. Jose MA, Anandkumar S, Narmadha M, Sandeep M. A comparative effect of atorvastatin with other statins in patients of hyperlipidemia. *Indian J Pharmacol* 2012; 44(2): 261-263.
 50. Rackley CE. Monotherapy with HMG-CoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 1996; 19(9): 683-689.
 51. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin. *Drugs* 2001; 61(12): 1835-1881.
 52. Wassmann S, Laufs U, Müller K, Konkol C, Ahlbory K, Bäumer AT, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22(2): 300-305.
 53. Hallahan D, Kuchibhotla J, Wyble C. Cell adhesion molecules mediate radiation-induced leukocyte adhesion to the vascular endothelium. *Cancer Res* 1996; 56(22): 5150-5155.
 54. Baluna RG, Eng TY, Thomas Jr CR. Adhesion molecules in radiotherapy. *Radiat Res* 2006; 166(6): 819-831.
 55. Hallahan DE, Virudachalam S. Accumulation of P-selectin in the lumen of irradiated blood vessels. *Radiat Res* 1999; 152(1): 6-13.

56. Richter KK, Fink LM, Hughes BM, Sung CC, Hauer-Jensen M. Is the loss of endothelial thrombomodulin involved in the mechanism of chronicity in late radiation enteropathy? *Radiation Oncology* 1997; 44(1): 65-71.
57. Wondergem J, Wedekind L, Bart C, Chin A, van der Laarse A, Beekhuizen H. Irradiation of mechanically-injured human arterial endothelial cells leads to increased gene expression and secretion of inflammatory and growth promoting cytokines. *Atherosclerosis* 2004; 175(1): 59-67.
58. Wang J, Boerma M, Fu Q, Kulkarni A, Fink LM, Hauer-Jensen M. Simvastatin ameliorates radiation enteropathy development after localized, fractionated irradiation by a protein C-independent mechanism. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1483-1490.
59. Holler V, Buard V, Gaugler M-H, Guipaud O, Baudelin C, Sache A, et al. Pravastatin limits radiation-induced vascular dysfunction in the skin. *J Invest Dermatol* 2009; 129(5): 1280-1291.
60. Williams JP, Hernady E, Johnston CJ, Reed CM, Fenton B, Okunieff P, et al. Effect of administration of lovastatin on the development of late pulmonary effects after whole-lung irradiation in a murine model. *Radiat Res* 2004; 161(5): 560-567.
61. Hong J-H, Chiang C-S, Campbell IL, Sun J-R, Withers HR, McBride WH. Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(3): 619-626.
62. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, McDonald S, Finkelstein JN. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(1): 99-109.
63. Furuta Y, Hunter N, Barkley T, Hall E, Milas L. Increase in radioresponse of murine tumors by treatment with indomethacin. *Cancer Res* 1988; 48(11): 3008-3013.
64. Fraker D, Alexander H, Pass H. Biologic therapy with TNF: systemic administration and isolation-perfusion. *Biologic therapy of cancer: principles and practice*. De Vita V, Hellman S, Rosenberg S, Editors. Biologic Therapy of Cancer. 2nd ed. Philadelphia; Lippincott; 1995: 329-345.
65. Fritz G. Targeting the mevalonate pathway for improved anticancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9(5): 626-638.
66. Zhou Q, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins—Basic Research and Clinical Perspectives. *Circ J* 2010; 74(5): 818-826.
67. Ajamieh H, Farrell GC, McCuskey RS, Yu J, Chu E, Wong HJ, et al. Acute atorvastatin is hepatoprotective against ischaemia-reperfusion injury in mice by modulating eNOS and microparticle formation. *Liver Int* 2015; 35(9): 2174-2186.
68. Wiggers JK, van Golen RF, Verheij J, Dekker AM, van Gulik TM, Heger M. Atorvastatin does not protect against ischemia-reperfusion damage in cholestatic rat livers. *BMC Surgery* 2017; 17(1): 1-8.
69. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. *Circ Res* 1998; 83(5): 490-500.
70. Kothe H, Dalhoff K, Rupp J, Muller A, Kreuzer J, Maass M, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Circulation* 2000; 101(15): 1760-1763.
71. Laufs U, Marra D, Node K, Liao JK. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase

- inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27 Kip1. *Journal of Biological Chemistry* 1999; 274(31): 21926-21931.
72. Nachtigal P, Pospisilova N, Jamborova G, Pospechova K, Solichova D, Andrys C, et al. Atorvastatin has hypolipidemic and anti-inflammatory effects in apoE/LDL receptor-double-knockout mice. *Life Sci* 2008; 82(13-14): 708-717.
 73. Hoving S, Heeneman S, Gijbels MJ, Te Poele JA, Pol JF, Gabriels K, et al. Anti-inflammatory and anti-thrombotic intervention strategies using atorvastatin, clopidogrel and knock-down of CD40L do not modify radiation-induced atherosclerosis in ApoE null mice. *Radiother Oncol* 2011; 101(1): 100-108.
 74. Suresh S, Narayana S, Jayakumar P, Sudhakar U, Pramod V. Evaluation of anti-inflammatory effect of statins in chronic periodontitis. *Indian J Pharmacol* 2013; 45(4): 391-394.
 75. Jain MK, Ridker PM. Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4(12): 977-987.
 76. Sun Y, Ji Q, Mei Y, Wang X, Feng J, Cai J, et al. Role of preoperative atorvastatin administration in protection against postoperative atrial fibrillation following conventional coronary artery bypass grafting. *Int Heart J* 2011; 52(1): 7-11.
 77. Zheng Z, Jayaram R, Jiang L, Emberson J, Zhao Y, Li Q, et al. Perioperative rosuvastatin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2016; 374(18): 1744-1753.
 78. Ludman A, Venugopal V, Yellon DM, Hausenloy DJ. Statins and cardioprotection—more than just lipid lowering? *Pharmacol Ther* 2009; 122(1): 30-43.
 79. Wiklund O, Mattsson-Hulten L, Hurt-Camejo E, Oscarsson J. Effects of simvastatin and atorvastatin on inflammation markers in plasma. *J Intern Med* 2002; 251(4): 338-347.
 80. Zhao W, Robbins ME. Inflammation and chronic oxidative stress in radiation-induced late normal tissue injury: therapeutic implications. *Curr Med Chem* 2009; 16(2): 130-143.
 81. Andjelkovic M, Buha Djordjevic A, Antonijevic E, Antonijevic B, Stanic M, Kotur-Stevuljevic J, et al. Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver, and kidney. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(2): 274.
 82. Hormozi M, Mirzaei R, Nakhaee A, Izadi S, Dehghan Haghighi J. The biochemical effects of occupational exposure to lead and cadmium on markers of oxidative stress and antioxidant enzymes activity in the blood of glazers in tile industry. *Toxicol Ind Health* 2018; 34(7): 459-467.
 83. Zhou S, Zhao P, Li Y, Deng T, Tian L, Li H. Renoprotective effect of atorvastatin on STZ-diabetic rats through attenuating kidney-associated dysmetabolism. *Eur J Pharmacol* 2014; 740: 9-14.
 84. Khan S, Adhikari JS, Rizvi MA, Chaudhury NK. Radioprotective potential of melatonin against ^{60}Co γ -ray-induced testicular injury in male C57BL/6 mice. *Journal of Biomedical Science* 2015; 22(1): 1-15.
 85. Hosseinimehr SJ. The use of angiotensin II receptor antagonists to increase the efficacy of radiotherapy in cancer treatment. *Future Oncol* 2014; 10(15): 2381-2390.
 86. Violi F, Carnevale R, Calvieri C, Nocella C, Falcone M, Farcomeni A, et al. Nox2 up-

- regulation is associated with an enhanced risk of atrial fibrillation in patients with pneumonia. *Thorax* 2015; 70(10): 961-966.
87. Goettsch C, Goettsch W, Muller G, Seebach J, Schnittler H-J, Morawietz H. Nox4 overexpression activates reactive oxygen species and p38 MAPK in human endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 380(2): 355-360.
 88. Dhesi S, Chu MP, Blevins G, Paterson I, Larratt L, Oudit GY, et al. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy: a case report, review, and recommendations for management. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2013; 1(1): 2324709613480346.
 89. Takemoto M, Node K, Nakagami H, Liao Y, Grimm M, Takemoto Y, et al. Statins as antioxidant therapy for preventing cardiac myocyte hypertrophy. *The Journal of Clinical Investigation* 2001; 108(10): 1429-1437.
 90. Zohreh-al-sadat Ghoreishi RK, Khodarahmi A, Karimollah A, Moradi A. The preventive effect of atorvastatin on liver fibrosis in the bile duct ligation rats via antioxidant activity and down-regulation of Rac1 and NOX1. *Iran J Basic Med Sci* 2020; 23(1): 30-35.
 91. Zamani E, Mohammadbagheri M, Fallah M, Shaki F. Atorvastatin attenuates ethanol-induced hepatotoxicity via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. *Res Pharm Sci* 2017; 12(4): 315-321.
 92. Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D, Cangemi R, Napoleone L, Bartimoccia S, et al. Immediate antioxidant and antiplatelet effect of atorvastatin via inhibition of Nox2. *Circulation* 2012; 126(1): 92-103.
 93. Cadirci E, Oral A, Odabasoglu F, Kilic C, Coskun K, Halici Z, et al. Atorvastatin reduces tissue damage in rat ovaries subjected to torsion and detorsion: biochemical and histopathologic evaluation. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 2010; 381(5): 455-466.
 94. Profumo E, Buttari B, Saso L, Rigano R. Pleiotropic effects of statins in atherosclerotic disease: focus on the antioxidant activity of atorvastatin. *Curr Top Med Chem* 2014; 14(22): 2542-2551.
 95. Barnes TA, Amir E, Templeton AJ, Gomez-Garcia S, Navarro B, Seruga B, et al. Efficacy, safety, tolerability and price of newly approved drugs in solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2017; 56: 1-7.
 96. Raymond E. Chemoprotectors. Mechanisms of action and clinical applications. *La Revue de Medecine Interne* 1996; 17(11): 936-944.
 97. Du X, Li D, Wang G, Fan Y, Li N, Chai L, et al. Chemoprotective effect of atorvastatin against benzo (a) pyrene-induced lung cancer via the inhibition of oxidative stress and inflammatory parameters. *Annals of Translational Medicine* 2021; 9(4).
 98. Hamzeh M, Hosseinimehr SJ, Khalatbary AR, Mohammadi HR, Dashti A, Amiri FT. Atorvastatin mitigates cyclophosphamide-induced hepatotoxicity via suppression of oxidative stress and apoptosis in rat model. *Res Pharm Sci* 2018; 13(5): 440-449.
 99. Karami E, Goodarzi Z, Ghanbari A, Bandegi AR, Yosefi S, Dehdashti A. In Vivo Antioxidant And Kidney Protective Potential Of Atorvastatin against cadmium chloride-induced kidney injury in male Wistar rat. *All Life* 2022; 15(1): 1025-1036.
 100. Tu Q, Cao H, Zhong W, Ding B, Tang X. Atorvastatin protects against cerebral ischemia/reperfusion injury through anti-inflammatory and antioxidant effects. *Neural Regen Res* 2014; 9(3): 268-275.

101. Hamzeh M, Hosseinimehr SJ, Mohammadi HR, Beklar SY, Dashti A, Amiri FT. Atorvastatin attenuates the ovarian damage induced by cyclophosphamide in rat: An experimental study. *Int J Reprod Biomed* 2018; 16(5): 323-324.
102. Barbalata CI, Tefas LR, Achim M, Tomuta I, Porfire AS. Statins in risk-reduction and treatment of cancer. *World J Clin Oncol* 2020; 11(8): 573-588.
103. Kriegs M, Kasten-Pisula U, Rieckmann T, Holst K, Saker J, Dahm-Daphi J, et al. The epidermal growth factor receptor modulates DNA double-strand break repair by regulating non-homologous end-joining. *DNA Repair* 2010; 9(8): 889-897.
104. Rodemann HP, Dittmann K, Toulany M. Radiation-induced EGFR-signaling and control of DNA-damage repair. *Int J Radiat Biol* 2007; 83(11-12): 781-791.
105. Mahmoudi M, Gorenne I, Mercer J, Figg N, Littlewood T, Bennett M. Statins use a novel Nijmegen breakage syndrome-1-dependent pathway to accelerate DNA repair in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2008; 103(7): 717-725.
106. Hosseinimehr S, Izakmehr M, Ghasemi A. In vitro protective effect of atorvastatin against ionizing radiation induced genotoxicity in human lymphocytes. *Cell Mol Biol* 2015; 61(1): 68-71.
107. Freeberg MA, Easa A, Lillis JA, Benoit DS, van Wijnen AJ, Awad HA. Transcriptomic analysis of cellular pathways in healing flexor tendons of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1/Serpine1) null mice. *J Orthop Res* 2020; 38(1): 43-58.
108. Guo B, Inoki K, Isono M, Mori H, Kanasaki K, Sugimoto T, et al. MAPK/AP-1-dependent regulation of PAI-1 gene expression by TGF- β in rat mesangial cells. *Kidney Int* 2005; 68(3): 972-984.
109. Kwak S-H, Wang X-Q, He Q, Fang W-F, Mitra S, Bdeir K, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 potentiates LPS-induced neutrophil activation through a JNK-mediated pathway. *Thrombosis and haemostasis*. 2006; 95(05): 829-835.
110. Nakajima K, Yamamoto S, Tohyama Y, Kohsaka S. Close association of p38 and JNK with plasminogen-dependent upregulation of PAI-1 in rat astrocytes in vitro. *Neurosci Lett* 2010; 471(2): 66-69.
111. Paris F, Fuks Z, Kang A, Capodieci P, Juan G, Ehleiter D, et al. Endothelial apoptosis as the primary lesion initiating intestinal radiation damage in mice. *Science* 2001; 293(5528): 293-297.
112. Pontrelli P, Ranieri E, Ursi M, Ghosh-Choudhury G, Gesualdo L, Schena FP, et al. jun-N-terminal kinase regulates thrombin-induced PAI-1 gene expression in proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 2004; 65(6): 2249-2261.
113. Vulin AI, Stanley FM. Oxidative stress activates the plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) promoter through an AP-1 response element and cooperates with insulin for additive effects on PAI-1 transcription. *J Biol Chem* 2004; 279(24): 25172-25178.
114. Wang HC, Lin YL, Hsu CC, Chao YJ, Hou YC, Chiu TJ, et al. Pancreatic stellate cells activated by mutant KRAS-mediated PAI-1 upregulation foster pancreatic cancer progression via IL-8. *Theranostics* 2019; 9(24): 7168-7183.
115. Kwak SY, Park S, Kim H, Lee SJ, Jang WS, Kim MJ, et al. Atorvastatin inhibits endothelial PAI-1-mediated monocyte migration and alleviates radiation-induced enteropathy. *Int J Mol Sci* 2021; 22(4): 1828.

116. Yu H, Sun SQ, Gu XB, Wang W, Gao XS. Atorvastatin prolongs the lifespan of radiation-induced reactive oxygen species in PC-3 prostate cancer cells to enhance the cell killing effect. *Oncol Rep* 2017; 37(4): 2049-2056.
117. Sadler JE. Thrombomodulin structure and function. *Thromb Haemost* 1997; 78(1): 392-395.
118. Talebpour Amiri F, Hamzeh M, Naeimi RA, Ghasemi A, Hosseinimehr SJ. Radioprotective effect of atorvastatin against ionizing radiation-induced nephrotoxicity in mice. *Int J Radiat Biol* 2018; 94(2): 106-113.
119. Naeimi RA, Amiri FT, Khalatbary AR, Ghasemi A, Zargari M, Ghesemi M, et al. Atorvastatin mitigates testicular injuries induced by ionizing radiation in mice. *Reprod Toxicol* 2017; 72: 115-121.
120. Jenrow KA, Liu J, Brown SL, Kolozsvary A, Lapanowski K, Kim JH. Combined atorvastatin and ramipril mitigate radiation-induced impairment of dentate gyrus neurogenesis. *J neurooncol* 2011; 101(3): 449-456.
121. Gao G, Jiang S, Ge L, Zhang S, Zhai C, Chen W, et al. Atorvastatin improves doxorubicin-induced cardiac dysfunction by modulating Hsp70, Akt, and MAPK signaling pathways. *J Cardiovasc Pharmacol* 2019; 73(4): 223-231.
122. Viczenczova C, Kura B, Egan Benova T, Yin C, Kukreja RC, Slezak J, et al. Irradiation-induced cardiac connexin-43 and miR-21 responses are hampered by treatment with atorvastatin and aspirin. *Int J Mol Sci* 2018; 19(4): 1128.
123. Ghasemi A, Ghashghai Z, Akbari J, Yazdani-Charati J, Salehifar E, Hosseinimehr SJ. Topical atorvastatin 1% for prevention of skin toxicity in patients receiving radiation therapy for breast cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol* 2019; 75(2): 171-178.
124. Checker R, Patwardhan RS, Jayakumar S, Maurya DK, Bandekar M, Sharma D, et al. Chemical and biological basis for development of novel radioprotective drugs for cancer therapy. *Free Radic Res* 2021; 55(8): 828-858.
125. Klionsky DJ. Autophagy revisited: a conversation with Christian de Duve. *Autophagy* 2008; 4(6): 740-743.
126. Apel A, Herr I, Schwarz H, Rodemann HP, Mayer A. Blocked autophagy sensitizes resistant carcinoma cells to radiation therapy. *Cancer Res* 2008; 68(5): 1485-1494.
127. He Z, Mangala LS, Theriot CA, Rohde LH, Wu H, Zhang Y. Cell killing and radiosensitizing effects of atorvastatin in PC3 prostate cancer cells. *J Radiat Res* 2012; 53(2): 225-233.
128. Martinez TA, Zeybek ND, Müftüoğlu S. Evaluation of the cytotoxic and autophagic effects of atorvastatin on mcf-7 breast cancer cells. *Balkan Med J* 2018; 35(3): 256-262.
129. Kang M, Jeong CW, Ku JH, Kwak C, Kim HH. Inhibition of autophagy potentiates atorvastatin-induced apoptotic cell death in human bladder cancer cells in vitro. *Int J Mol Sci* 2014; 15(5): 8106-8121.
130. Jones HM, Fang Z, Sun W, Clark LH, Stine JE, Tran AQ, et al. Atorvastatin exhibits anti-tumorigenic and anti-metastatic effects in ovarian cancer in vitro. *Am J Cancer Res* 2017; 7(12): 2478-2490.
131. Chen B, Zhang M, Xing D, Feng Y. Atorvastatin enhances radiosensitivity in hypoxia-induced prostate cancer cells related with HIF-1 α inhibition. *Biosci Rep* 2017; 37(4): BSR20170340.
132. Toepfer N, Childress C, Parikh A, Rukstalis D, Yang W. Atorvastatin induces autophagy in prostate cancer PC3 cells through

- activation of LC3 transcription. *Cancer Biol Ther* 2011; 12(8): 691-699.
133. Lehman TA, Modali R, Boukamp P, Stanek J, Bennett WP, Welsh JA, et al. p53 mutations in human immortalized epithelial cell lines. *Carcinogenesis* 1993; 14(5): 833-839.
 134. Liu H, Liang S-L, Kumar S, Weyman CM, Liu W, Zhou A. Statins induce apoptosis in ovarian cancer cells through activation of JNK and enhancement of Bim expression. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 63(6): 997-1005.
 135. Li J, Liu J, Liang Z, He F, Yang L, Li P, et al. Simvastatin and Atorvastatin inhibit DNA replication licensing factor MCM7 and effectively suppress RB-deficient tumors growth. *Cell Death Dis* 2017; 8(3): e2673.
 136. KURÇER Z, ÖZBAKİŞ-DENGİZ G, Fusun B, BANOĞLU ZN. Statinlerin Testiküler İskemi Reperfüzyon ile Oluşturulan Histopatolojik Hasar Üzerine Etkileri 2017.
 137. İşeri S, Ercan F, Gedik N, Yüksel M, Alican I. Simvastatin attenuates cisplatin-induced kidney and liver damage in rats. *Toxicology* 2007; 230(2-3): 256-264.
 138. Farsaei S, Khalili H, Farboud ES. Potential role of statins on wound healing: review of the literature. *Int Wound J* 2012; 9(3): 238-247.
 139. Aggarwal A, Mehta S, Gupta D, Sheikh S, Pallagatti S, Singh R, et al. Dental students' motivations and perceptions of dental professional career in India. *J Dent Educ* 2012; 76(11): 1532-1539.
 140. Matuszewicz L, Meissner J, Toporkiewicz M, Sikorski AF. The effect of statins on cancer cells--review. *Tumor Biol* 2015; 36(7): 4889-4904.
 141. Matuszewicz L, Podkalicka J, Sikorski AF. Immunoliposomes with simvastatin as a potential therapeutic in treatment of breast cancer cells overexpressing her2—An in vitro study. *Cancers* 2018; 10(11): 418.
 142. Ding N, Cui XX, Gao Z, Huang H, Wei X, Du Z, et al. A triple combination of atorvastatin, celecoxib and tipifarnib strongly inhibits pancreatic cancer cells and xenograft pancreatic tumors. *International Journal of Oncology* 2014; 44(6): 2139-2145.
 143. Ali A, Levantini E, Fhu CW, Teo JT, Clohessy JG, Goggi JL, et al. CAV1-GLUT3 signaling is important for cellular energy and can be targeted by Atorvastatin in Non-Small Cell Lung Cancer. *Theranostics* 2019; 9(21): 6157-6174.
 144. Zhou TY, Zhuang LH, Hu Y, Zhou YL, Lin WK, Wang DD, et al. Inactivation of hypoxia-induced YAP by statins overcomes hypoxic resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells. *Sci Rep* 2016; 6(1): 30483.
 145. Simon TG, Bonilla H, Yan P, Chung RT, Butt AA. Atorvastatin and fluvastatin are associated with dose-dependent reductions in cirrhosis and hepatocellular carcinoma, among patients with hepatitis C virus: results from ERCHIVES. *Hepatology* 2016; 64(1): 47-57.
 146. Otahal A, Aydemir D, Tomasich E, Minichsdorfer C. Delineation of cell death mechanisms induced by Farzipour S, Shaghghi Z, Raeispour M, Alvandi M, Jalali F, Yazdi A. Evaluation the Effect of Chelating Arms and Carrier Agents in Radiotoxicity of TAT Agents. *Current Radiopharmaceuticals* 2022.
 147. Shaghghi Z, Polgardani NZ, Abbasi S, Albooyeh H, Dastranj L, Farzipour S, et al. Etodolac enhances the radiosensitivity of irradiated HT-29 human colorectal cancer cells. *Curr Radiopharm* 2022; 15(3): 242-248.
 148. Otahal A, Aydemir D, Tomasich E, Minichsdorfer Ch. Delineation of cell death mechanisms induced by synergistic effects of

- statins and erlotinib in non-small cell lung cancer cell (NSCLC) lines. *Scientific Reports* 2020; 10(1): 959.
149. Wang Z, Zhang L, Wan Z, He Y, Huang H, Xiang H, et al. Atorvastatin and caffeine in combination regulates apoptosis, migration, invasion and tumorspheres of prostate cancer cells. *Pathol Oncol Res* 2020; 26(1): 209-216.
150. Farzipour S, Shaghaghi Z, Raeispour M, Alvandi M, Jalali F, Yazdi A. Evaluation the Effect of Chelating Arms and Carrier Agents in Radiotoxicity of TAT Agents. *Current Radiopharmaceuticals* 2022.
151. Shaghaghi Z, Polgardani NZ, Abbasi S, Albooyeh H, Dastranj L, Farzipour S, et al. Etodolac enhances the radiosensitivity of irradiated HT-29 human colorectal cancer cells. *Curr Radiopharm* 2022; 15(3): 242-248.