

RÔLE DU STRESS OXYDATIF DANS LE CANCER DE LA PROSTATE.

HAMMA S.A.^(1,2).

1) Laboratoire de Biochimie, CHU Benbadis, Faculté de Médecine de Constantine Université Constantine 3.

2) Laboratoire de Biologie et Génétique Moléculaire.
Email : siamhamma@yahoo.fr.

RÉSUMÉ:

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans. Les facteurs de risques potentiels sont l'âge, l'inflammation, les androgènes, l'alimentation et le mode de vie. Le stress oxydatif est l'un des mécanismes candidats reliant ces facteurs au développement du cancer de la prostate. Le stress oxydatif est un déséquilibre, au niveau de l'organisme, entre les molécules oxydantes et les molécules antioxydantes, en faveur des molécules oxydantes. Les molécules oxydantes ou espèces oxygénées réactives sont produites physiologiquement en permanence. Elles sont impliquées dans d'innombrables fonctions cellulaires notamment la phagocytose, la bactéricidie, la signalisation cellulaire et la modulation de l'expression des gènes. La production excessive d'espèces oxygénées réactives est à l'origine de l'oxydation des différentes biomolécules (ADN, protéines, lipides et glucides) aboutissant à la perte de leurs fonctions biologiques. Ces effets néfastes altèrent la structure et la fonction des tissus entraînant apoptose et cancérisation. Le stress oxydatif favorise de nombreux aspects d'initiation et de progression de la tumeur prostatique. Il caractérise les phénotypes les plus agressifs. Une meilleure connaissance des mécanismes impliqués dans la physiopathologie du cancer de la prostate permettrait de développer de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques. A travers cette revue de littérature nous résumons les liens fonctionnels entre le stress oxydatif et le cancer de la prostate.

Mots clés : Cancer de la prostate; Stress oxydatif; Carcinogénèse; Espèce oxygénées réactives; Antioxydants.

ABSTRACT: THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN PROSTATE CANCER.

Prostate cancer is the most common cancer in men over 50 years old. Potential risk factors are age, inflammation, androgens, diet and lifestyle. Oxidative stress is one of the candidate mechanisms linking these factors to the development of prostate cancer. Oxidative stress is an imbalance between the oxidant molecules and the antioxidant molecules, in favor of the oxidant molecules. Oxidant molecules or reactive oxygen species are physiologically produced continuously. They are involved in many cellular functions including phagocytosis, antimicrobial activity, cellular signaling and gene expression modulation. The excessive production of reactive oxygen species causes different biomolecules oxidation (DNA, proteins, lipids and carbohydrates) resulting in the loss of their biological functions. These adverse effects alter the tissues structure and function causing apoptosis and cancerization. Oxidative stress promotes many aspects of initiation and progression of the prostate tumor. It characterizes the most aggressive phenotypes. A better knowledge of the prostate cancer pathophysiology mechanisms would enable the conception of new preventive and therapeutic strategies. Through this literature review we summarize the functional links between oxidative stress and prostate cancer.

Key words: Prostate cancer; Oxidative stress; Carcinogenesis; Reactive oxygen species; Antioxidants.

INTRODUCTION

Le cancer de la prostate est un problème de santé publique majeur. C'est le cancer le plus fréquent chez l'homme de plus de 50 ans. Il constitue la cause majeure de décès dans les pays développés [1] et se situe en France au premier rang des cancers avec une estimation de 71 200 nouveaux cas en 2011 [2] contre 200.000 nouveaux cas chaque année aux États Unis [3]. Les facteurs de risques potentiels du cancer de la prostate sont l'âge, l'inflammation, les androgènes, l'alimentation et le mode de vie. Le stress oxydatif est l'un des mécanismes candidats reliant ces facteurs de risque au développement du cancer de la prostate [4]. Cette revue de littérature résume les principales données actuelles expliquant l'implication du stress oxydatif dans la genèse du cancer de la prostate ainsi que sa relation avec les facteurs de risque potentiels.

LE STRESS OXYDATIF

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre les molécules oxydantes et les molécules antioxydantes, en faveur des molécules oxydantes (espèces réactives), au niveau de l'organisme, appelée stress oxydant [5,6].

1. Espèces réactives

Les molécules oxydantes ou espèces réactives (ER) sont représentées essentiellement par les ROS (pour « Reactive Oxygen Species » ou espèces réactives de l'oxygène) [7-9]. Parmi cette famille se trouve l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$, le radical hydroxyl $OH^{\bullet}$ et le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 [10].

Les ER sont impliquées dans d'innombrables fonctions cellulaires, dont la phagocytose, la bactéricidie [11], la signalisation cellulaire [12], la régulation des métabolismes et aussi la modulation de l'expression des gènes [13].

Bien que leur production soit physiologique, les ER produites en excès, nuisent à la structure et la fonction des tissus [6,14] entraînant apoptose ou nécrose [6]. Ces effets néfastes sont la résultante de l'oxydation des différentes biomolécules (ADN, protéines, lipides et sucres) aboutissant à la perte de leur fonctions biologiques, ce qui altère la structure et la fonction des tissus entraînant apoptose et cancérisation [15].

2. Antioxydants

L'organisme dispose de systèmes de défense antioxydants constitués de nombreuses molécules opérant en synergie pour contrebalancer les effets délétères des espèces réactives [16,17]. Il s'agit d'enzymes (la superoxyde dismutase (SOD), la catalase, les glutathion peroxydases (GPx), la glutathion-S transférase (GST), le système thioredoxine ... [16-18], de protéines (la transferrine, l'haptoglobine...) et de composés de basse masse moléculaire (le glutathion, l' α -tocophérol, l'acide ascorbique, l'acide urique...) [16,17].

ORIGINE DU STRESS OXYDATIF
DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

La défaillance du système de réduction-oxydation (redox) est le résultat d'un déséquilibre redox faisant suite à l'augmentation de la production des ROS et/ou une réduction des défenses antioxydantes (Figure 1).

1. Augmentation de la production des ROS

1.1. Modification de la bioénergétique mitochondriale

Les ROS jouent un rôle primordial dans le maintien de l'homéostasie de survie et mort cellulaire ; toutefois, la plupart des dysfonctionnements émergent lorsque la concentration des ROS dépasse le seuil de normalité [3]. La modification de la bioéner-

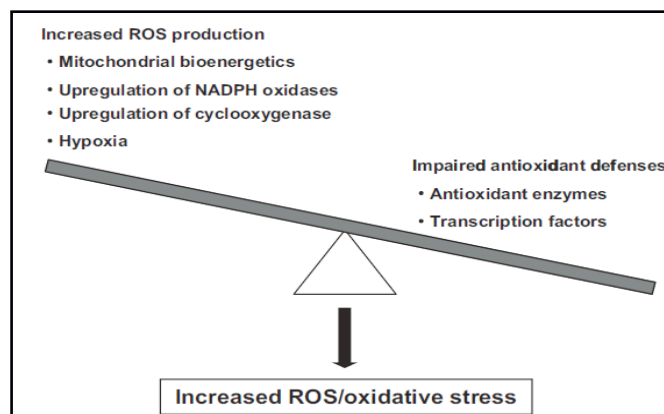


Figure 1. L'augmentation de la production des ROS et/ou la réduction des défenses antioxydantes entraînent un stress oxydatif [19].

gétique mitochondriale est considérée comme étant l'une des principales sources d'augmentation de la production de ROS. Elle constitue une caractéristique commune des tumeurs, y compris le cancer de la prostate [19,20]. L'augmentation de la production mitochondriale de ROS serait due aux taux élevés de mutations de l'ADN mitochondriale (ADNmt) [19].

1.2. Activation des NADPH oxydases (Nox)

La famille des Nox constitue une source importante de ROS dans les cellules cancéreuses, y compris le cancer de la prostate. Il s'agit d'une famille de sept enzymes hétéromériques qui transportent des électrons à travers la membrane et catalysent la réduction de l'oxygène en anion superoxyde [21]. Les Nox (Nox1-5 and Duox) constituent une source potentielle de l'augmentation intracellulaire des ROS [22]. L'activation des Nox contribue à la croissance du cancer de la prostate [22,23] et pourrait être une cible efficace pour une intervention thérapeutique [23].

1.3. Activation des cyclo-oxygénases (COX)

Les COX sont les enzymes catalysant la biosynthèse des prostaglandines qui produisent des ROS au cours de leur catalyse. Elles comprennent deux isoformes, COX-1 et COX-2. L'expression de la COX-2 est inductible, elle est significativement plus élevée dans les tissus cancéreux de la prostate comparé avec des tissus bénins de la prostate, et ceux de plus haut grade tumoral [19].

1.4. Hypoxie

L'hypoxie est une caractéristique inévitable du cancer de la prostate avancé. Elle augmente la production des ROS intracellulaires. Les ROS activent de nombreux composants de signalisation tel que le HIF-1 α «hypoxia-inducible factor-1A» via l'activation des voies de transduction du signal proto-oncogène, y compris la voie de la PI3K/Akt «phosphoinositide 3-kinase» et la MAPK «mitogènes activated protein kinase». HIF-1 α régule de nombreux gènes essentiels dans la régulation du métabolisme cellulaire, de la progression du cycle cellulaire, l'anti-apoptose et l'angiogenèse [19,22]. Dans des conditions hypoxiques, les cellules cancéreuses de la prostate humaine sont caractérisées par l'augmentation des niveaux des ROS et l'accumulation de HIF-1 α . L'hypoxie agit ainsi comme un régulateur du stress oxydatif dans le cancer de la prostate, ce qui entraîne l'activation des voies proto-oncogènes via HIF-1 α [19].

2. Réduction des défenses antioxydantes

2.1. Altération des défenses enzymatiques antioxydantes

L'équilibre antioxydant/oxydant est maintenu grâce au système

glutathion redox impliquant des enzymes dont la glutathion peroxydase (Gpx) et la glutathion S- transférase (GST). Les niveaux d'expression de Gpx et la glutathion S- transférase sont diminués dans les tissus tumoraux prostatiques par rapport aux tissus non tumoraux entraînant un état de stress oxydatif [24].

2.2. Altération des facteurs de transcription redox dépendant

Les facteurs de transcription représentent un autre intervenant dans le système antioxydant. Il s'agit notamment du Nrf2 « NF-E2-related factor 2 » [21], NFκβ « nuclear factor-κβ » et AP-1 « activator protein-1 », qui sont modulés par l'état redox cellulaire. Le facteur de transcription Nrf2 régule l'expression des enzymes antioxydantes. Des études récentes ont indiqué que Nrf2 et plusieurs de ses gènes cibles étaient inhibés dans le cancer de la prostate humaine, contrairement aux facteurs de transcription NFκβ et AP-1. Les facteurs NFκβ et AP-1 régulent l'expression des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, l'anti-apoptose, l'invasion, la métastase et l'angiogenèse [19,25].

RÔLE DU STRESS OXYDATIF DANS LA PATHOGENÈSE DU CANCER DE LA PROSTATE

Le stress oxydatif contribue à la pathogenèse du cancer de la prostate par des voies oncogéniques et anti-apoptotiques. Il favorise également l'angiogenèse dans les cellules cancéreuses (Figure 2).

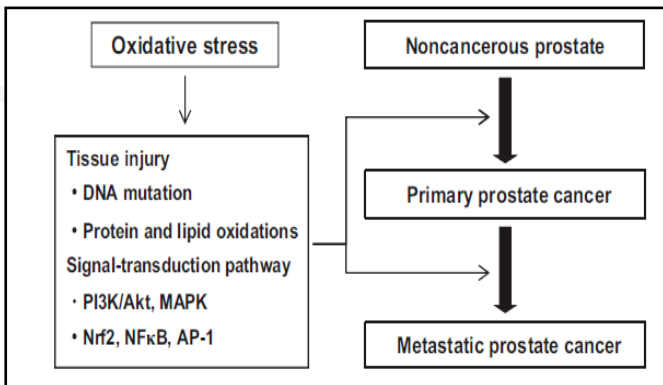


Figure 2. Les mécanismes de la carcinogenèse prostatique et la progression du cancer de la prostate par le stress oxydatif [19].

Le stress oxydatif active les voies de signalisation des récepteurs des androgènes (AR) sous faibles taux d'androgènes via une variété de voies, y compris l'AR surexpression, les cofacteurs AR, et les voies de transduction des signaux. L'activation des AR par le stress oxydatif est impliquée dans la résistance des cellules cancéreuses de la prostate à la castration hormonale [19,26]. Les ROS jouent un rôle dans l'initiation du cancer de la prostate suite à l'altération aussi bien du DNA nucléaire que mitochondrial (mtDNA). L'accumulation des mutations du mtDNA semble être à l'origine de toutes les perturbations liées à l'âge y compris le cancer de la prostate dont l'incidence augmente entre 50 et 70 ans [24].

RELATION DES FACTEURS DE RISQUE DU CANCER DE LA PROSTATE AVEC LE STRESS OXYDATIF

Plusieurs facteurs de risque définitifs du cancer de la prostate ont été identifiés, dont l'âge et les prédispositions génétiques (race et l'histoire de la famille), ainsi que d'autres facteurs de risque possibles, y compris les androgènes, l'inflammation, l'alimentation et le mode de vie. Le stress oxydatif serait le lien fonctionnel entre ces facteurs de risque et le développement de la tumeur prostatique [19,21] (figure 3).

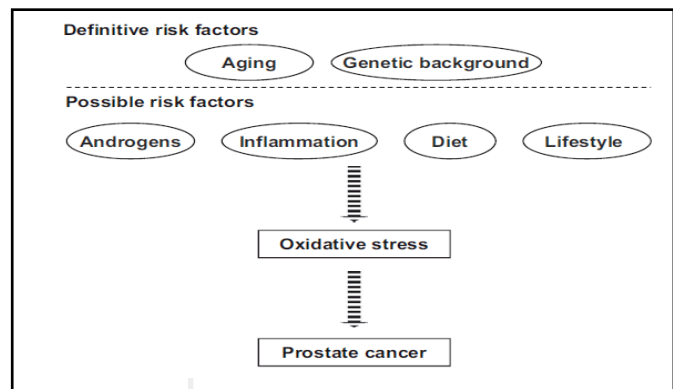


Figure 3. Les relations entre les facteurs de risque affectant le cancer de la prostate et le stress oxydatif [19].

1. Vieillesse

Sur la base de la théorie radicalaire du vieillissement, proposée par Harman en 1956, les ROS induiraient un état de stress oxydatif provoquant des dommages oxydatifs sur les biomolécules qui, en s'accumulant au fil du temps, seraient responsables du vieillissement [27,28]. L'incidence du cancer de la prostate augmente avec l'âge. L'augmentation du stress oxydatif lié au vieillissement contribuerait à la pathogenèse du cancer de la prostate [19,21].

Cette notion est confortée par le constat que tous les hommes, en dépit des facteurs de risque, développent des cancers de la prostate microscopiques s'ils vivent longtemps [21].

2. Prédisposition génétique (Race et antécédents familiaux)

Les hommes afro-américains et caucasiens présentent un risque de développer un cancer de la prostate supérieur aux asiatiques [19]. L'incidence du cancer de la prostate est deux fois supérieure chez les afro-américains comparé aux caucasiens [3].

La différence raciale affecte aussi bien la carcinogenèse de la prostate que la résistance à la castration. Les antécédents familiaux du cancer de la prostate sont également un facteur de risque bien connu [3].

Plusieurs variations génétiques, influençant l'incidence du cancer de la prostate, ont été rapportées tel que les SNPs « single nucleotide polymorphism » portant sur les gènes des enzymes antioxydantes : la superoxyde dismutase 2 (SOD2), la paraoxonase 1 et la catalase [19].

3. Androgènes

Il a été démontré expérimentalement que les androgènes, via leurs récepteurs, induisent un stress oxydatif aussi bien dans les cellules normales que dans les cellules prostatiques cancéreuses [21,29]. Cet effet pro-oxydant serait dû à leurs effets métaboliques mais aussi à l'activation des voies de signalisation pro-oxydatives [21]. La production de ROS induite par les récepteurs aux androgènes est liée à l'augmentation des niveaux de JunD, une protéine appartenant à la famille de facteurs de transcription de la protéine activatrice 1 qui inhibe la prolifération cellulaire et favorise la différenciation cellulaire [24].

Les androgènes modulent également la production des ROS via l'augmentation de l'oxydation mitochondriale des acides gras et l'augmentation de l'activité de la NADPH-oxydase [21].

4. Inflammation

L'inflammation, qui survient généralement en même temps que l'infection, joue un rôle critique dans la genèse du stress oxydatif et peut éventuellement conduire à la cancérogenèse [3]. La production des ROS par les cellules inflammatoires activées

et/ou cytokines inflammatoires sécrétées contribue aux lésions cellulaires et l'accumulation de lésions génomiques, conduisant à la carcinogenèse de la prostate, la progression du cancer de la prostate [21] et la résistance à la castration [19].

5. Régime alimentaire

Les régimes alimentaires de haute teneur en calories et riches en matières grasses peuvent affecter la carcinogenèse prostatique par augmentation de la production des ROS. En revanche, les légumes du fait de leur richesse en antioxydants sont protecteurs contre le cancer de la prostate [19]. Des taux plasmatiques élevés de caroténoïdes diminueraient le risque de survenue du cancer de la prostate. Le lycopène, un antioxydant retrouvé majoritairement dans la tomate aurait le même effet et réduirait en plus la progression du cancer [24]. La vitamine D est essentielle à la synthèse de la NO synthase et l'augmentation du glutathion un antioxydant hydrosoluble majeur. Il a été démontré que l'incidence du cancer de la prostate est supérieure chez les sujets ayant des taux plasmatique de 25(OH)vitamine inférieurs à 16 ng/ml comparés à ceux ayant des taux plasmatique de 25(OH) vitamine plus élevés [24].

6. Mode de vie

L'activité physique, le tabagisme et l'obésité auraient un effet sur l'incidence du cancer de la prostate [19]. Le stress oxydatif est l'un des mécanismes sous-jacents à cette relation. Le taux de tabagisme est plus élevé chez les hommes atteints de cancer de prostate avancés suggérant qu'il pourrait contribuer à la progression du cancer de la prostate [26]. En outre, une méta-analyse de 24 études de cohorte a montré une incidence accrue de du cancer de la prostate chez les gros fumeurs [30].

La fumée de cigarette est composée de 4.000 à 7.000 produits chimiques dont très nombreux sont des composés oxydants. Une bouffée de fumée de cigarette contient 1017 ROS dans la phase de goudron et 1015 dans la phase gazeuse [31]. Le tabagisme induit des effets respiratoires et systémiques délétères suite à l'exposition à cette grande variété de ROS et d'autres composés toxiques. Le stress oxydatif généré par ces ROS est soupçonnés d'être l'un des mécanismes générateurs des lésions inhérente au tabagisme [32].

L'adiponectine est une hormone spécifique du tissu adipeux dont les taux circulants sont inversement corrélés à l'obésité. Il a été démontré que l'adiponectine augmente les défenses antioxydantes dans les cellules du cancer prostatique humaines de manière dose-dépendante. Des niveaux bas d'adiponectine chez les sujets obèses peuvent entraîner des niveaux plus élevés de stress oxydatif prostatique ce qui expliquerait l'association clinique entre l'obésité, l'hypoadiponectinémie et le cancer de la prostate [33].

CONCLUSION

Les espèces oxygénées réactives sont le produit inéluctable de la vie aérobie, elles sont constamment produites. Leur implication dans de nombreuses fonctions cellulaires est bien connue, leurs effets sont modulés par des systèmes antioxydants.

Un déséquilibre de la balance antioxydants/oxydants, qu'il soit la résultante d'une augmentation de la production des ROS et/ou d'une diminution des capacités antioxydantes, est à l'origine d'un stress oxydatif, situation favorisant la survenue du cancer de la prostate. Ce déséquilibre est la conséquence de nombreux facteurs de risque potentiels notamment le vieillissement, l'inflammation, les androgènes, une alimentation hypercalorique et pauvre en antioxydant, l'obésité et le tabagisme.

Le stress oxydatif engendre l'accumulation de lésions cellulaires

notamment génomiques activant certaines voies de signalisation et inhibant d'autres. Ces mécanismes déclenchent la carcinogenèse de la prostate ainsi que sa progression.

Une meilleure connaissance de ces mécanismes physiopathologiques permettrait de développer de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques du cancer de la prostate.

Conflits d'intérêt : Aucun

RÉFÉRENCES

1. Molinié V. Cancer de prostate, le rôle du pathologiste. Médecine Nucl. 2014 Feb;38(1):3–10.
2. HAS. Détection précoce du cancer de la prostate. Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé (EPS). 2013 Mai.
3. Gupta R, Sikka SC. Prostate Cancer and Oxidative Stress. In: Laher I, editor. Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014 [cited 2019 Feb 14]. p. 2835–50. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-30018-9_116
4. Arsova-Saradinovska Z, Eken A, Matevska N, Erdem O, Sayal A, Savaser A, et al. Increased oxidative/nitrosative stress and decreased antioxidant enzyme activities in prostate cancer. Clin Biochem. 2009 Aug;42(12):1228–35.
5. Favier A. Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. Ann Biol Clin. 1997 Jan;55:9–16.
6. Edeas M, Attaf D, Mailfert A-S, Nasu M, Joubet R, Maillard. Reaction, mitochondria and oxidative stress: Potential role of antioxidants. Pathol Biol. 2010 Jun;58(3):220–5.
7. Thannickal V, Fanburg B. Reactive oxygen species in cell signaling. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2000;279:L1005–28.
8. Strobel NA, Fassett RG, Marsh SA, Coombes JS. Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2011 Mar;147(2):191–201.
9. Pérez-Matute P, Zulet MA, Martínez JA. Reactive species and diabetes: counteracting oxidative stress to improve health. Curr Opin Pharmacol. 2009 Dec;9(6):771–9.
10. Fontaine E. Radicaux libres. In: Traité de nutrition. Edition Lavoisier MSF; 2007. p. 251–7.
11. Koechlin-Ramonatxo C. Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. Nutr Clin Métabolisme. 2006 Dec;20(4):165–77.
12. Lenaz G. Mitochondria and reactive oxygen species. Which role in physiology and pathology? Adv Exp Med Biol. 2012;942:93–136.
13. Beaudeau J-L, Peynet J, Bonnefont-Rousselot D, Therond P, Delattre J, Legrand A. Sources cellulaires des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote. Ann Pharm Fr. 2006 Nov;64(6):373–81.
14. Ma Q. Transcriptional responses to oxidative stress: Pathological and toxicological implications. Pharmacol Ther. 2010 Mar;125(3):376–93.
15. Sang A, Baya G, Pamplona R, Leeuwenburgh C. Free radicals and Mammalian Aging. In: Redox Signaling and Regulation in Biology and Medicine. Weinheim: Wiley-VCH; 2009. p. 433–72.
16. Bonnefont-Rousselot D, Théron P, Delattre J. Radicaux libres et anti-oxydants. In: Biochimie pathologique aspects moléculaires et cellulaires. Paris. Lavoisier MSF; 2003. p. 59–81.

17. **Pincemail J, Bonjean K, Cayeux K, Defraigne J-O.** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutr Clin Métabolisme*. 2002 Dec;16(4):233–9.
18. **Madrigal-Matute J, Martinez-Pinna R, Fernandez-Garcia CE, Ramos-Mozo P, Burillo E, Egido J, et al.** Cell Stress Proteins in Atherothrombosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2012;2012:1–10.
19. **Shiota M, Yokomizo A, Naito S.** Chapter 2 - Oxidative Stress and Prostate Cancer. In: Preedy V, editor. *Cancer* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014 [cited 2014 Jul 14]. p. 15–22. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780124052055000027>
20. **Kumar B, Koul S, Khandrika L, Meacham RB, Koul HK.** Oxidative stress is inherent in prostate cancer cells and is required for aggressive phenotype. *Cancer Res*. 2008 Mar 15;68(6):1777–85.
21. **Paschos A, Pandya R, Duivenvoorden WCM, Pinthus JH.** Oxidative stress in prostate cancer: changing research concepts towards a novel paradigm for prevention and therapeutics. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013 Sep;16(3):217–25.
22. **Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, LLeonart ME.** Oxidative stress and cancer: An overview. *Ageing Res Rev*. 2013 Jan;12(1):376–90.
23. **Khandrika L, Kumar B, Koul S, Maroni P, Koul HK.** Oxidative stress in prostate cancer. *Cancer Lett*. 2009 Sep 18;282(2):125–36.
24. **Gupta-Elera G, Garrett AR, Robison RA, O'Neill KL.** The role of oxidative stress in prostate cancer. *Eur J Cancer Prev*. 2012 Mar;21(2):155–62.
25. **Jomova K, Valko M.** Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011 May;283(2–3):65–87.
26. **Shiota M, Yokomizo A, Naito S.** Oxidative stress and androgen receptor signaling in the development and progression of castration-resistant prostate cancer. *Free Radic Biol Med*. 2011 Oct;51(7):1320–8.
27. **El Assar M, Angulo J, Rodríguez-Mañas L.** Oxidative stress and vascular inflammation in aging. *Free Radic Biol Med*. 2013 Dec;65:380–401.
28. **Zhang H, Davies KJA, Forman HJ.** Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radic Biol Med*. 2015 Nov;88:314–36.
29. **Pinthus JH, Bryskin I, Trachtenberg J, Luz J-P, Singh G, Fridman E, et al.** Androgen Induces Adaptation to Oxidative Stress in Prostate Cancer: Implications for Treatment with Radiation Therapy. *Neoplasia*. 2007 Jan;9(1):68–80.
30. **Huncharek M, Haddock KS, Reid R, Kupelnick B.** Smoking as a Risk Factor for Prostate Cancer: A Meta-Analysis of 24 Prospective Cohort Studies. *Am J Public Health*. 2010 Apr;100(4):693–701.
31. **Fischer B, Voynow J, Ghio A.** COPD: balancing oxidants and antioxidants. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015 Feb;261.
32. **Waterman JT, Adler KB.** Chapter 11 Oxidant Stress and Airway Epithelial Function. In: *Current Topics in Membranes* [Internet]. Elsevier; 2008 [cited 2019 Feb 24]. p. 243–55. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063582308002111>
33. **Lu J-P, Hou ZF, Duivenvoorden WC, Whelan K, Honig A, Pinthus JH.** Adiponectin inhibits oxidative stress in human prostate carcinoma cells. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2012 Mar;15(1):28–35.