

## Protezione antiossidante e patologie prostatiche

### Antioxidant protection and prostatic disease

#### Summary

Diseases of the prostate gland and adenocarcinoma, such as prostatitis and benign prostatic hyperplasia (BPH), seem to be age and diet-related. The importance of dietary factors in prostate health has been shown both by epidemiological and intervention studies. Many trials have related total fat intake with increased risk of prostate cancer (CaP). Moreover a lot of evidence also suggests that certain micronutrients, such as lycopene, zinc, selenium, vitamin E and other antioxidants, especially green-tea ingredients, play a role in prostate health. On this basis, a great deal of effort has been put into studying the associations between antioxidants, trace elements and prostate disease. For this reason dietary micronutrients and antioxidants are under intense scrutiny. This article describes the key signal transduction mechanisms involved in ROS induced effects on prostate cell growth, cell-cycle checkpoints, apoptosis and transcription factors, and the role of potential dietary antioxidants on these mechanisms.

Morgia G. Antioxidant protection and prostatic disease. *Trends Med* 2009; 9(4):179-186.


©2009 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:  
**antioxidants**  
**prostate cancer**  
**prostatic diseases**  
**oncoprevention**  
**prostatitis**

**B**enché di volume modesto e con un peso intorno ai 20-30 grammi, la prostata è sede di un'elevata tendenza a processi di degenerazione, dall'ipertrofia prostatica benigna (IPB) al cancro della prostata (CaP). Se si valuta l'incidenza di CaP nella popolazione adulta e la si correla con quella di altri organi frequentemente colpiti da neoplasia (polmone, colon, fegato, etc), si rileva che il cancro della prostata è non solo la neoplasia più frequente nel maschio dopo i 40 anni ma, in proporzione alla quantità di tessuto potenzialmente interessato, l'incidenza è decine di volte maggiore rispetto a quella di altri organi, *mostrando quindi la particolare propensione della ghiandola alla degenerazione cellulare*<sup>1</sup>.

#### La prostata è sede di intenso stress ossidativo

Questa spiccata suscettibilità al viraggio cellulare sembra essere associata all'intensa attività metabolica androgeno-dipendente cui la ghiandola è sottoposta<sup>2</sup>. All'esasperato metabolismo aerobio si associa inevitabilmente una esagerata produzione di radicali liberi dell'ossigeno (ROS) che, se non prontamente neutralizzati dalla barriera antiossidante, agiscono liberamente su varie componenti cellulari, alterandone la struttura e determinando una precoce risposta compensatoria: *prima di tipo infiammatorio e, successivamente, con l'attivazione di oncogeni e citochine pro-mitotiche, di tipo iperplastico e fibrotico*<sup>3-5</sup>. Che la prostata sia sede

 **Giuseppe Morgia**  
 Dipartimento di Urologia  
 A.O.U. Policlinico G. Martino  
 Via Consolare Valeria  
 98122 Messina

di intenso stress ossidativo e che tale condizione sia un fattore di rischio importante per patologie benigne e maligne è confermato da studi sperimentali e clinici<sup>6,7</sup>. Recentemente inoltre è stato possibile verificare anche la relazione inversa: alla riduzione delle scorte di antiossidanti nel tessuto prostatico, presumibilmente consumate per neutralizzare lo *stress ossidativo e non rimpiazzate con la dieta*, si associa una maggior incidenza di ipertrofia e neoplasie della prostata<sup>8,9</sup>. I risultati di questi studi hanno sollevato quindi il quesito circa la necessità di mantenere elevati livelli circolanti e tissutali di antiossidanti per proteggere la ghiandola dallo stress ossidativo e dalla conseguente flogosi, ponendo un solido *razionale biologico per le strategie di protezione long-term della prostata dalle malattie degenerative, benigne e maligne*. Fra gli antiossidanti più studiati nelle patologie prostatiche, il licopene è certamente quello con la maggiore letteratura a supporto. Esamineremo quindi di segui-

to i dati a favore della supplementazione con licopene ed altri antiossidanti per proteggere la prostata dai danni dello stress ossidativo.

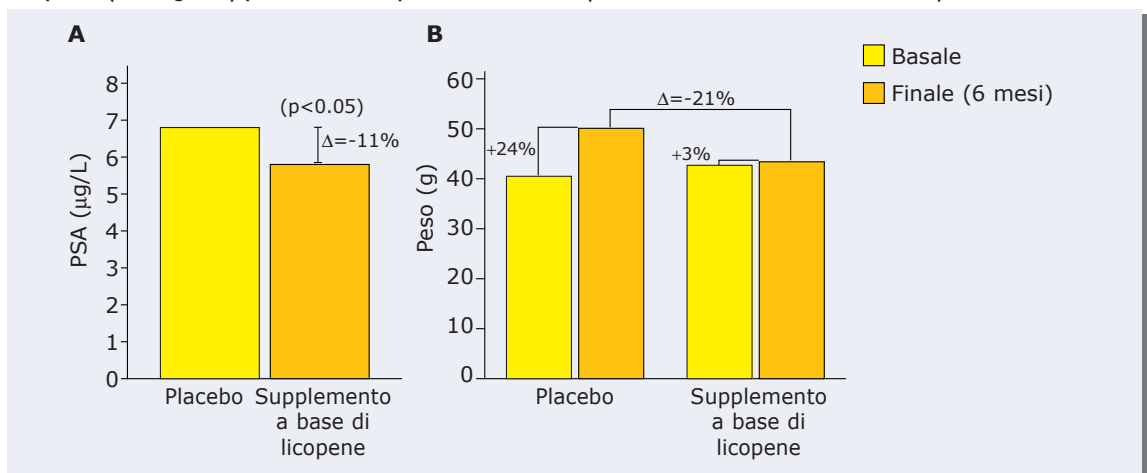
### Licopene ed omeostasi prostatica

Il licopene, un tetraterpene, è l'isomero aciclico, liposolubile del  $\beta$ -carotene, cui può essere convertito ad opera della licopene  $\beta$ -ciclasi. Non è noto se le due molecole siano in equilibrio in relazione alle variabili necessità metaboliche dell'uno o dell'altro isomero. La molecola è presente in numerosi vegetali, cui conferisce la caratteristica pigmentazione rossa (pomodoro, anguria, etc). Somministrata come supplemento è prontamente assorbita e si concentra prevalentemente nel testicolo, nella surrenale e nella prostata. L'efficacia del licopene nel neutralizzare i radicali liberi è stata testata con vari saggi enzimatici. Fra i carotenoidi risulta essere l'antiossidante di gran lunga più potente, e fra i più efficienti in assoluto:

licopene >  $\alpha$ -tocoferolo >  $\alpha$ -carotene >  $\beta$ -carotene > luteina, dove l'attività antiossidante sull'ossigeno singoletto ( $^1O_2$ ) rispetto al  $\beta$ -carotene è quasi tre volte maggiore<sup>10</sup>.

L'IPB colpisce il 40-50% dei maschi ultracinquantenni e la sua associazione con il CaP, per quanto mai provata in modo diretto, è suffragata dall'osservazione incidentale di una maggiore frequenza di focolai neoplastici repertati durante resezione transuretrale per IPB rispetto ai soggetti senza IPB. Con riferimento al CaP, microfocolai neoplastici sono stati scoperti all'esame autoptico già in giovani adulti deceduti per altre cause<sup>11,12</sup>. Quest'ultimo dato sembrerebbe suggerire che se microlesioni neoplastiche sono presenti sin dalla giovane età, ma solo una quota ammalarà negli anni successivi, *una accorta prevenzione, intesa come riduzione dei fattori di rischio di progressione, può procrastinare la comparsa del CaP*. I benefici del licopene nel rallentare la progressione delle forme degenerative del tessuto prostatico sono stati valutati con diversi

**Figura 1.** Variazione rispetto al basale del PSA (A) e del peso prostatico (B) dopo supplementazione con licopene (15 mg/die) per 6 mesi in pazienti con IPB. (Dati da Schwarz S et al. 2008<sup>13</sup>).



tipi di approccio ed in diversi contesti clinici.

### **Effetti del licopene nell'IPB**

I positivi effetti del licopene sono stati recentemente valutati con la somministrazione di un supplemento contenente licopene in 40 pazienti con diagnosi clinica ed ecografica di IPB randomizzati in due bracci: sono state misurate sia le variazioni dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) sia le dimensioni della ghiandola all'ecografia transrettale (TRE) (figura 1).

E' interessante osservare che in questo trial le concentrazioni intraprostatiche di licopene erano circa 1.000 volte maggiori di quelle plasmatiche (0.45  $\mu\text{mol/g}$  vs 0.46  $\mu\text{mol/L}$ ) e che dopo supplementazione sono aumentate nel plasma di solo 2.8 volte, *confermando che la molecola è ben assorbita, diffonde nel plasma, ma tende a concentrarsi nella prostata con un meccanismo di trasporto attivo non meglio identificato, probabilmente attraverso il legame a strutture molecolari tipiche del tessuto prostatico*<sup>13</sup>. I benefici del licopene osservati in questo trial confermano quelli di altri studi osservazionali, nonché l'ipotesi recente che alcuni prodotti dotati anche di attività antiossidante utilizzati per il trattamento dell'IPB, per esempio la doxazosina, possano esercitare la loro azione oltre che inducendo rilassamento della muscolatura liscia *anche* attraverso la riduzione dello stress ossidativo<sup>14</sup>.

### **Effetti del licopene sul rischio di CaP**

I dati a favore di una relazione fra basse concentrazioni di

licopene, circolante ed intraprostatico, ed aumentato rischio di CaP provengono da studi epidemiologici e caso-controllo, con risultati coerenti ed univoci.

### **I dati epidemiologici**

Uno dei primi studi a dimostrare che un elevato introito dietetico di licopene, ma non di altri carotenoidi, riduceva del 21% il rischio relativo (RR) di incorrere in un CaP è stato quello condotto su una popolazione di 47.894 soggetti appartenenti a professioni sanitarie inclusi nell'Health Professionals Follow up Study all'inizio degli anni '90<sup>15</sup>. Questi risultati sono stati confermati da altri studi longitudinali e da diversi studi caso-controllo. Fra questi ultimi è interessante quello condotto su 130 pazienti con diagnosi di CaP comparati a 274 controlli<sup>16</sup>. In questo studio i pazienti sono stati stratificati in 4 gruppi sulla base dell'introito stimato di vari antiossidanti: posto pari ad 1 il rischio di incorrere in un CaP nei pazienti appartenenti al quartile più basso (<1.608  $\mu\text{g}/\text{die}$  di licopene), il rischio si riduceva di 5.5 volte (OR 0.18) in quelli appartenenti al quartile maggiore (>4.9  $\mu\text{g}/\text{die}$  di licopene). In altri studi è stato possibile osservare che gli effetti sono additivi quando il supplemento contiene altre sostanze antiossidanti, come alcuni polifenoli (gallo catechine, acido ellagico, etc) ed alcuni elementi traccia (Zn e Se), indispensabili per il corretto funzionamento di complessi enzimatici coinvolti nella barriera antiossidante, come le superossidodismutasi (SODs) e la glutatione-perossidasi (GPX)<sup>17-19</sup>.

### **Meccanismo d'azione del licopene**

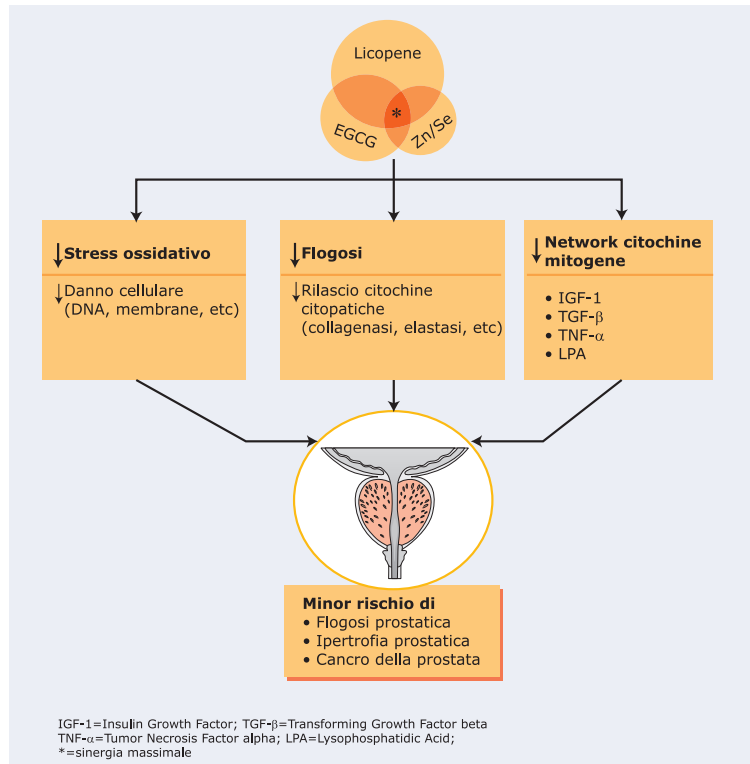
Fino alla fine degli anni '90 si era ritenuto che il meccanismo d'azione prevalente del licopene fosse legato alla sua attività di ROS *scavenger*, ma nel 2001 un lavoro di Mucci ipotizzò che i benefici effetti del licopene nella prevenzione del cancro della prostata, "*l'unico carotenoide chiaramente correlato a questa patologia*", potessero essere associati alla sua capacità di inibire l'Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1)<sup>20</sup>. Il ruolo del network dei fattori di crescita insulino-simili, ed in particolare del IGF-1 nel viraggio in senso tumorale di molte linee cellulari è stato ripetutamente confermato da studi sperimentali e clinici<sup>21,22</sup>. Per questa ragione, dopo la pubblicazione dei risultati di Mucci, molti laboratori studiarono la reale capacità del licopene di interferire con l'azione pro-oncogena di questo fattore di crescita, confermando che esso è un inibitore assai potente e specifico del IGF-1, ma probabilmente non di tutti gli altri IGFs<sup>23,24</sup>. Questo meccanismo non esclude però gli altri e, sulla base di dati provenienti da varie linee di ricerca, i vantaggi di elevati li-

---

**Studi osservazionali e caso-controllo su vaste popolazioni hanno dimostrato che un elevato apporto di licopene si associa ad ampia riduzione del rischio di CaP<sup>15</sup>; inoltre gli effetti protettivi sembrano essere associati prevalentemente a licopene piuttosto che ad altri carotenoidi<sup>20</sup>.**

---

**Figura 2.** Possibili modalità attraverso le quali licopene potrebbe ridurre il rischio di infiammazione del tessuto prostatico e/o di viraggio in senso tumorale. I benefici sembrano essere sinergici in presenza di antiossidanti con meccanismo d'azione complementare o di elementi traccia.



velli circolanti di licopene sembrano associati ad almeno tre distinti meccanismi d'azione (figura 2).

### Licopene in sinergia con altri antiossidanti

La produzione di ROS può essere tenuta sotto controllo con varie modalità ed in differenti siti della cellula (citosol, mitocondri, etc). Inoltre, gli effetti tossici sui tessuti possono essere abrogati o ridotti sia neutralizzando direttamente i ROS sia interferendo con diversi sistemi enzimatici e ciò spiega il motivo per cui la barriera antiossidante è costituita da molte molecole che operano a differenti livelli (idrofile, lipofile, di membrana, intramitocondriali, etc).

### Catechine

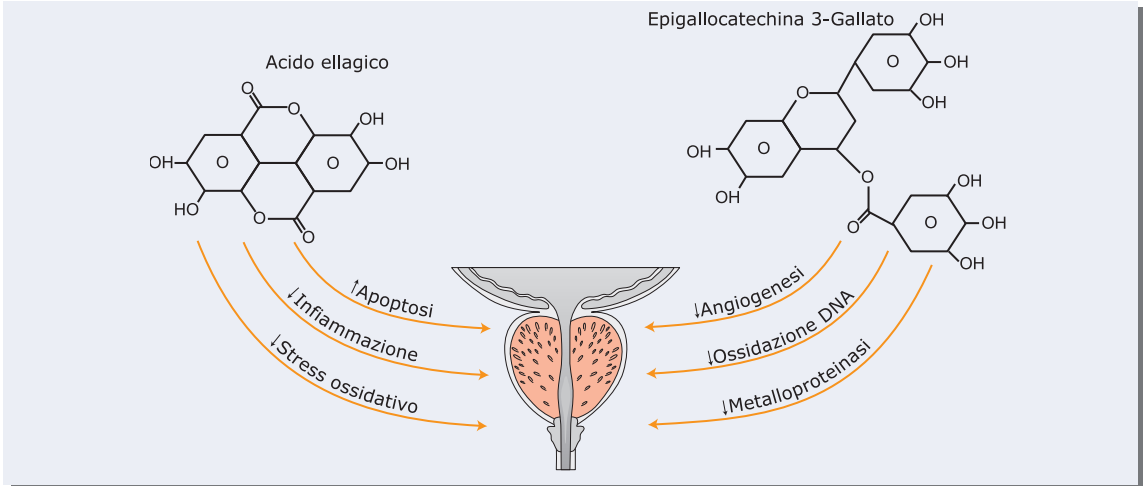
In presenza di stati carenziali di antiossidanti è buona norma quindi reintegrare le scorte con sostanze aventi differente sito di azione cellulare e, possibilmente, differente meccanismo molecolare<sup>25,26</sup>. Negli ultimi anni alcuni polifenoli di origine naturale, come le galocatechine, in particolare la Epigallocatechina-3-gallato (EGCG) presente nel tè verde (*Camelia Sinensis*), o l'Acido ellagico (EA) isolato dal frutto del melograno, sono state sottoposte ad estese valutazioni farmacologiche con risultati interessanti, come testimonia l'aumento esponenziale delle pubblicazioni e dei gruppi di ricerca coinvolti<sup>27-29</sup>. Con riferimento alla chemio-

prevenzione del cancro della prostata, queste due sostanze sono un esempio tipico di sinergia congiunta fra loro e con il licopene e, tutte e tre con alcuni elementi traccia di cui il tessuto prostatico è particolarmente ricco (figura 3).

Somministrate in combinazione, le due molecole innescano infatti una pletera di meccanismi protettivi che vanno dalla disregolazione del ciclo cellulare all'attivazione di geni pro-apoptotici, sino alla desensibilizzazione della cellula prostatica allo stimolo androgenico, un segnale notoriamente promitotico<sup>30</sup>. Infine, nel recente studio di Rettig si è osservato che l'EA interferisce in modo specifico con l'attivazione della subunità B del fattore nucleare κ (nf-κB), un promotore cruciale di trasformazione neoplastica<sup>31</sup>. Alcune delle azioni biologiche dall'acido ellagico sono comuni a quelle espresse dall'EGCG, mentre altre espresse da entrambe sono condivise dal licopene. Questa sovrapposizione deve essere interpretata in modo positivo, giacché la *ridondanza degli effetti biologici* soddisfa bene i requisiti di sinergia prima citati: differenti modalità di azione espresse in differenti siti della cellula sono in grado di abrogare in misura maggiore un effetto biologico indesiderato, anche quando le concentrazioni delle singole molecole non sono elevate come avviene negli integratori che, proprio per tali

**Nelle strategie di prevenzione l'azione su più target metabolici è fondamentale, essendo la neoplasia stessa ad eziopatogenesi multipla.**

**Figura 3.** Sinergia d'azione di acido ellagico ed epigallocatechina-3-gallato sui processi di degenerazione prostatica. Molti meccanismi, pur essendo prevalenti per l'una o l'altra molecola, sono condivisi da entrambe le sostanze e dal licopene.



ragioni, possono essere impiegati in strategie di prevenzione di lungo periodo. Sempre in tema di sinergia è per esempio interessante notare come gli effetti della EGCG siano massimali in presenza di idonee concentrazioni di zinco (Zn), come dimostrato recentemente da Chen e Sun misurando gli effetti inibitori della

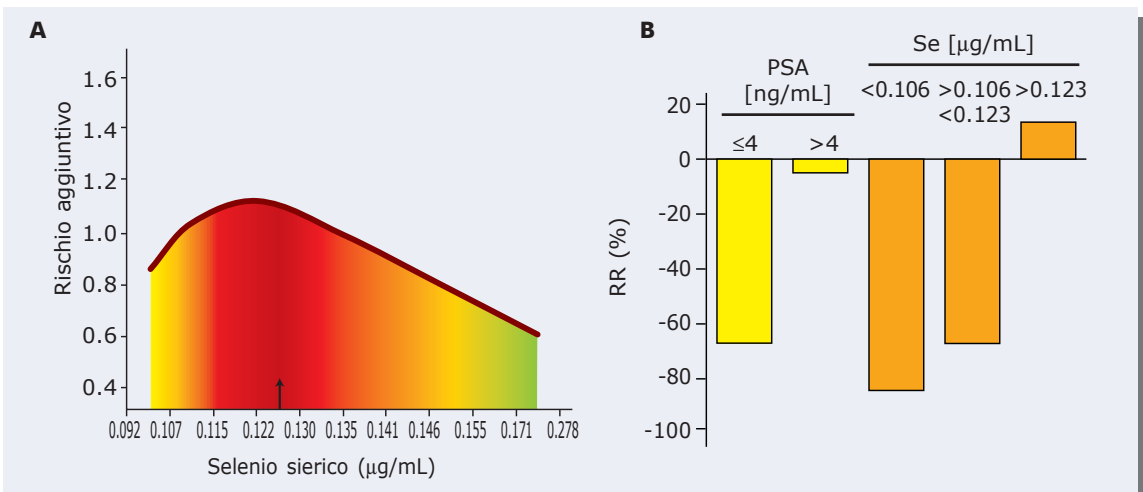
EGCG su cellule prostatiche neoplastiche (PC-3) a diverse concentrazioni di Zn, individuando una soglia precisa del metallo perché si esprima la massima inibizione<sup>17,32</sup>.

**Selenio e Zinco**

Il selenio (Se) è un micronutriente essenziale, essendo utilizzato da vari sistemi enzimati

coinvolti nella regolazione dello stress ossidativo, in particolare la glutatione-perossidasi (GPX)<sup>18</sup>. Le concentrazioni plasmatiche di selenio nella popolazione dipendono da quelle presenti negli alimenti e queste, a loro volta, dalle concentrazioni del minerale nel terreno, sicché vi possono essere variazioni si-

**Figura 4.** Variazione del rischio di incorrere in un CaP in rapporto alle concentrazioni sieriche di Se: la curva ha comportamento bifasico e, a partire da valori di Se >0.135 µg/mL, si apprezza una sensibile e progressiva riduzione del rischio (A). In (B) rischio di CaP in pazienti supplementati con Se (200 µg/die) rispetto al placebo: la riduzione del rischio è massima quando le concentrazioni di Se al basale erano nel range 0.106-0.123 µg/mL e quando i valori di PSA erano al di sotto della soglia massima (≤4 ng/mL), pressochè in linea con i rilevamenti epidemiologici raffigurati nella prima parte della curva del pannello (A). (Dati da Vogt 2003<sup>19</sup> e Duffield-Lillico 2003<sup>34</sup>).



gnificative delle concentrazioni plasmatiche di Se in relazione all'area geografica. Numerosi studi hanno registrato l'esistenza di una relazione inversa fra concentrazioni di Se nel plasma o in tessuti sclerotici (unghie, capelli) e CaP: fra questi è certamente rilevante lo studio caso-controllo (212 casi *vs* 233 controlli) di Vogt che ha individuato il range ottimale di valori plasmatici entro i quali il Se riduce il rischio di CaP (figura 4A).

I risultati di questo studio sono stati ripetutamente confermati dal National Prevention of Cancer study (NPC), un trial di intervento che fra il 1983 ed il 1991 incluse 1.312 pazienti ad elevato rischio di melanoma, supplementati con Se (200 µg/die): al primo follow-up (10 anni) non si osservò riduzione sensibile dei casi di melanoma ma, inattesa, una riduzione del rischio relativo (RR) di CaP del 26% ( $p < 0.05$ )<sup>33</sup>. Ad un successivo controllo a 13 anni è stata registrata una riduzione media di RR pari al 49%, con i benefici maggiori nei soggetti con valori di PSA < 4 ng/mL (RR-67%)<sup>34</sup>: questo studio ha osservato che esiste un valore soglia di Se sierico, *intorno a 0.125 µg/mL, al di sotto del quale non vi è sufficiente protezione dal rischio di CaP*. È infine interessante notare che le dosi usate in questo trial (200 µg/die) erano quasi *triple rispetto alla RDA* (70 µg/die e 55 µg/die rispettivamente nell'uomo e nella donna). Questi dati non sono stati confermati dal recente studio SELECT, in cui giovani adulti sono stati supplementati con Se più vitamina E<sup>35</sup>. La discre-

panza fra questi risultati non è nota.

Le concentrazioni di Zn nella prostata sana sono circa 10 volte maggiori che in qualunque altro tessuto molle<sup>36</sup>. Per mantenere concentrazioni così elevate è necessario un meccanismo di trasporto attivo dal siero e deficit anche modesti dell'introito alimentare (RDA 15 mg/die nell'uomo e 12 mg/die nella donna) determinano rapida deplezione prostatica del metallo. Nell'economia generale che caratterizza la cellula, un gradiente di Zn così elevato nel tessuto prostatico non sembra casuale. In un recente studio è stato osservato che deplezioni anche modeste di Zn nella prostata determinano la rapida attivazione di citochine angiogenetiche, condizione che può essere abrogata ripristinando concentrazioni fisiologiche di Zn<sup>37</sup>. Infine, è stato dimostrato che il deficit di Zn si associa a ridotta risposta delle cellule tumorali al trattamento con paclitaxel, un antitumorale ampiamente utilizzato nel CaP, e che tale effetto è da attribuirsi a minor risposta apoptotica a questo taxano<sup>38</sup>. Ancora una volta, il ruolo di questo micronutriente potrebbe non essere disgiunto da quello di altri antiossidanti.

## Conclusioni

La "protezione" della prostata deve essere considerata una priorità sanitaria, trattandosi di organo le cui alterazioni sono presenti sin dalle prime decadi di vita benché diventino apparenti solo con il progressivo invecchiamento. Lo stress ossidativo cui la ghiandola è sottoposta (anche) a

causa della costante stimolazione androgenica, è certamente fonte di fenomeni infiammatori, cui segue la tipica risposta proliferativa e fibrotica dei tessuti esposti ad infiammazione subclinica persistente. Numerosi reperti biochimici ed istologici sembrano supportare il ruolo della flogosi cronica nella patogenesi sia dell'ipertrofia prostatica benigna che del cancro della prostata. Le misure di prevenzione prevedono l'eliminazione di alcuni fattori di rischio, come il fumo di sigaretta e l'esposizione ad alcuni metalli, nonché un adeguato apporto di antiossidanti e micronutrienti.

Nei soggetti a rischio di deficit della barriera antiossidante, la supplementazione con composti a base di licopene, di altri polifenoli biologicamente attivi nel tessuto prostatico (catechine) e di cofattori enzimatici (Zn, Se) può controbilanciare gli effetti deleteri dell'esaltato stress ossidativo. I soggetti maggiormente inclini al deficit di antiossidanti sono quelli con dieta "povera" di vegetali pigmentati, i fumatori, i soggetti che consumano abbondanti quantità di alcool ed i lavoratori esposti a metalli pesanti e ad altri contaminanti ambientali (diossina, fenoli aromatici, antraceni, etc), nonché i pazienti in trattamento con farmaci ad elevato stress ossidativo (antitumorali, androgeni, citostatici, etc)"<sup>39-46</sup>. *Andrebbe infine ricordato che le concentrazioni nel plasma di antiossidanti ed elementi traccia non solo sono sub-ottimali in molte fasce di soggetti, ma che queste non sempre corrispondono a concentrazioni nel*

tessuto prostatico “realmente protettive”, le uniche che dovrebbero guidare le strategie di prevenzione su vasta scala,

come dimostrato dallo studio NPC precedentemente citato, nel quale solo una supplementazione di Se quasi tripla

rispetto ai “valori ufficiali” RDA si è rivelata realmente protettiva nei confronti del CaP<sup>34</sup>. **TiM**

## Bibliografia

1. **Davis JN, Day ML.** The convergence of hormone regulation and cell cycle in prostate physiology and prostate tumorigenesis. *Mol Biotechnol* 2002; 22:129-138.
2. **Kambhampati S, Ray G, Sen Gupta K, et al.** Growth factors involved in prostate carcinogenesis. *Front Biosci* 2005; 10:1355-1367.
3. **Pathak SK, Sharma RA, Steward WP, et al.** Oxidative stress and cyclooxygenase activity in prostate carcinogenesis: targets for chemopreventive strategies. *Eur J Cancer*. 2005;41:61-70.
4. **Klein EA, Casey G, Silverman R.** Genetic susceptibility and oxidative stress in prostate cancer: integrated model with implications for prevention. *Urology* 2006; 68:1145-1151.
5. **Minelli A, Bellezza I, Conte C, et al.** Oxidative stress-related aging: A role for prostate cancer? *Biochim Biophys Acta* 2009; 1795:83-91.
6. **Lou JG, Dong J, Zheng YC, et al.** Increased oxidative stress and damage in patients with chronic bacterial prostatitis. *Biomed Environ Sci* 2006; 19:481-486.
7. **Aydin A, Arsova-Sarafinovska Z, Sayal A, et al.** Oxidative stress and antioxidant status in non-metastatic prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Clin Biochem* 2006; 39:176-179.
8. **Dahan K, Fennal M, Kumar NB.** Lycopene in the prevention of prostate cancer. *J Soc Integr Oncol* 2008; 6:29-36.
9. **Platz EA, Helzlsouer KJ.** Selenium, zinc, and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001; 23:93-101.
10. **Heber D, Lu QY.** Overview of mechanisms of action of lycopene. *Exp Biol Med* 2002; 227: 920-923.
11. **Bostwick DG, Cooner WH, Denis L, et al.** The association of benign prostatic hyperplasia and cancer of the prostate. *Cancer* 1992; 70(1 Suppl):291-301.
12. **Ornstein DK, Rao GS, Smith DS, et al.** The impact of systematic prostate biopsy on prostate cancer incidence in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia undergoing transurethral resection of the prostate. *J Urol* 1997; 157:880-883.
13. **Schwarz S, Obermüller-Jevic UC, Hellmis E, et al.** Lycopene inhibits disease progression in patients with benign prostatic hyperplasia. *J Nutr* 2008; 138:49-53.
14. **Calò LA, Pagnin E, Davis PA, et al.** Effect of doxazosin on oxidative stress-related proteins in benign prostatic hyperplasia. *Urol Int* 2006; 76:36-41.
15. **Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al.** Intake of carotenoids and retinol in relation to risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87:1767-76
16. **Jian Le, Du Chuan-Jun, Lee HA et al.** Do dietary lycopene protect against prostate cancer? *Int J Canc* 2005; 113:1010-1014.
17. **Sun SL, He GQ, Yu HN, et al.** Free Zn(2+) enhances inhibitory effects of EGCG on the growth of PC-3 cells. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:465-471.
18. **Brown KM, Arthur JR.** Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public Health Nutr* 2001; 4:593-599.
19. **Vogt TM, Ziegler RG, Graubard BI, et al.** Serum selenium and risk of prostate cancer in U.S. blacks and whites. *Int J Canc* 2003; 103:664-670.
20. **Mucci LA, Temimi R, Lagioui P, et al.** Are dietary influences on the risk of prostate cancer mediated through the insulin-like growth factor system? *BJU Int* 2001; 87: 814-820.
21. **Zhu ML, Kyprianou N.** Androgen receptor and growth factor signaling cross-talk in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2008; 15:841-849.
22. **Rowlands MA, Gunnell D, Harris R, et al.** Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124:2416-2429.
23. **Nahum A, Zeller L, Danilenko M, et al.** Lycopene inhibition of IGF-induced cancer cell growth depends on the level of cyclin D1. *Eur J Nutr* 2006; 45:275-282.
24. **Liu X, Allen JD, Arnold JT, Blackman MR.** Lycopene inhibits IGF-I signal transduction and growth in normal prostate epithelial cells by decreasing DHT-modulated IGF-I production in co-cultured reactive stromal cells. *Carcinogenesis* 2008; 29:816-823.
25. **Clinton SK.** The dietary antioxidant network and prostate carcinoma. *Cancer* 1999; 86:1629-1631.
26. **Yilmaz MI, Saglam K, Sonmez A, et al.** Antioxidant system activation in prostate cancer. *Biol Trace Elem Res* 2004; 98:13-19.
27. **Stuart EC, Scandlyn MJ, Rosengren RJ.** Role of epigallocatechin gallate (EGCG) in the treatment of breast and prostate cancer. *Life Sci* 2006; 79:2329-2336.
28. **Malik A, Mukhtar H.** Prostate cancer prevention through pomegranate fruit. *Cell Cycle* 2006; 5:371-373.
29. **Hong MY, Seeram NP, Heber D.** Pomegranate polyphenols down-regulate expression of androgen-synthesizing genes in human prostate cancer cells overexpressing the androgen receptor. *J Nutr Biochem* 2008; 19:848-855.
30. **Gupta S, Ahmad N, Nieminen AL.** Growth inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by green tea constituent(-)epigallocatechin-3-gallate

- in androgen-sensitive and androgen-insensitive human prostate carcinoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 164:82-90.
31. **Rettig MB, Heber D, An J, et al.** Pomegranate extract inhibits androgen-independent prostate cancer growth through a nuclear factor-kappaB-dependent mechanism. *Mol Cancer Ther* 2008; 7:2662-2671.
  32. **Chen X, Yu H, Shen S, Yin J.** Role of Zn<sup>2+</sup> in epigallocatechin gallate affecting the growth of PC-3 cells. *J Trace Elem Med Biol* 2007; 21:125-131.
  33. **Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al.** Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998; 81:730-734.
  34. **Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME; Nutritional Prevention of Cancer Study Group.** Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int* 2003; 91:608-612.
  35. **Lippman SM, Klein EA, Goodman PJ, et al.** Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301:39-51.
  36. **Mawson CA, Fisher MI.** The occurrence of zinc in the human prostate gland. *Can J Med Sci* 1952; 30:336-339.
  37. **Golovine K, Uzzo RG, Makhov P, et al.** Depletion of intracellular zinc increases expression of tumorigenic cytokines VEGF, IL-6 and IL-8 in prostate cancer cells via NF-kappaB-dependent pathway. *Prostate* 2008; 68:1443-1449.
  38. **Killilea AN, Downing KH, Killilea DW.** Zinc deficiency reduces paclitaxel efficacy in LNCaP prostate cancer cells. *Cancer Lett* 2007; 258:70-79.
  39. **Chan R, Lok K, Woo J.** Prostate cancer and vegetable consumption. *Mol Nutr Food Res* 2009; 53:201-216.
  40. **Kirsh VA, Peters U, Mayne ST, et al.** Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial. Prospective study of fruit and vegetable intake and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1200-1209.
  41. **Drasch G, Schöpfer J, Schrauzer GN.** Selenium/cadmium ratios in human prostates: indicators of prostate cancer risk of smokers and nonsmokers, and relevance to the cancer protective effects of selenium. *Biol Trace Elem Res* 2005;103:103-107.
  42. **Krishnadasan A, Kennedy N, Zhao Y, et al.** Nested case-control study of occupational chemical exposures and prostate cancer in aerospace and radiation workers. *Am J Ind Med* 2007; 50:383-390.
  43. **Simůnek T, Stérba M, Popelová O, et al.** Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacol Rep* 2009; 61:154-171.
  44. **Conklin KA.** Coenzyme q10 for prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Integr Cancer Ther* 2005; 4:110-130.
  45. **Li W, Xu B, Xu J, Wu XL.** Procyanidins produce significant attenuation of doxorubicin-induced cardiotoxicity via suppression of oxidative stress. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2009; 104:192-197.
  46. **Lu JP, Monardo L, Bryskin I, et al.** Androgens induce oxidative stress and radiation resistance in prostate cancer cells though NADPH oxidase. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2009 Jun 23. [Epub ahead of print]