

ESTRESSE OXIDATIVO COMO MECANISMO COMUM A VÁRIAS DOENÇAS VASCULARES: UMA ANÁLISE CRÍTICA

OXIDATIVE STRESS AS A MECHANISM COMMON TO SEVERAL CARDIOVASCULAR DISEASES: A CRITICAL ANALYSIS

RESUMO

Estresse oxidativo é um conceito em evolução. Muito mais do que um simples desbalanço entre oxidantes e antioxidantes, representa um desequilíbrio de vias de sinalização celular redox. Sinalização redox envolve a produção de espécies reativas de oxigênio, radicalares e não radicalares, assim como vias não radicalares de oxidação por dois elétrons. Está claro que essas espécies podem ser produzidas por mecanismos enzimáticos ancestrais e ubíquos e, portanto, não representam acidentes, tendo vários efeitos fisiológicos benéficos. Novas vias de sinalização redox têm sido descritas, com ênfase no papel de peroxiredoxinas, outras tiolproteínas e estados intermediários de oxidação de tióis. Estes fatos levaram à necessidade de reavaliar a definição e a abrangência do conceito de antioxidantes. Apesar da ineficácia dos estudos clínicos com antioxidantes clássicos, há novas perspectivas, que incluem inibidores de enzimas, geradores de geram oxidantes, como NADPH oxidases e vias mitocondriais. Além disso, o uso de flavonóides e compostos relacionados, capazes de ativar vias horméticas de proteção antioxidante, é um caminho importante. Esses fatos indicam que a ciência da área deve entrar em um novo ciclo de estudos para testar novas intervenções clínicas resultantes desses avanços.

Descritores: Estresse oxidativo; Endotélio vascular; Antioxidantes.

ABSTRACT

Oxidative stress is an evolving concept. Much more than a simple imbalance between oxidants and antioxidants, it represents an imbalance of the cellular redox signaling pathways. Redox signaling involves the production of reactive oxygen species, both radical and non-radical, as well as non-radical two-electron oxidation pathways. It is clear that these species can be produced by ancestral and ubiquitous enzymatic mechanisms, therefore they do not represent accidents, and have various beneficial physiological effects. New redox signaling pathways have been described, with emphasis on the role of peroxiredoxins, other protein thiols, and intermediary states of thiol oxidation. These facts have created a need to reassess the definition and scope of the concept of antioxidants. Despite the inefficiency of clinical studies with classic antioxidants, there are new perspectives, which include oxidant-producing enzyme inhibitors, such as NADPH oxidases and mitochondrial pathways. Furthermore, the use of flavonoids and related compounds, capable of activating hormetic pathways of antioxidant protection, is an important route. These facts indicate that the science in the area should enter a new cycle of studies, testing new clinical interventions resulting from these advances.

Keywords: Oxidative Stress; Endothelium, Vascular; Antioxidantes.

Poucos conceitos em ciência tiveram difusão tão rápida e ubíqua como a ideia de estresse oxidativo aplicada à gênese de doenças. O conceito de estresse oxidativo traduz metaforicamente a ideia de que um excesso de oxidantes em relação às defesas antioxidantes induz lesão oxidativa a vários componentes moleculares de sistemas biológicos, incluindo lipídeos, proteínas, açúcares, etc.¹⁻³ No entanto, este conceito está em evolução contínua, em paralelo com

o significativo avanço científico da área, e o termo é hoje questionado quanto à sua capacidade de contextualizar adequadamente a ciência da área.³ O objetivo deste artigo é analisar criticamente o conceito de estresse oxidativo em perspectiva com seu envolvimento em doenças cardiovasculares e com os significativos progressos que ocorreram da área.

O entendimento mais aprofundado dos mecanismos de estresse oxidativo tem sido um avanço relevante, capaz

de explicar as várias dificuldades associadas à ineficácia de estudos prévios com antioxidantes clássicos, porém ao mesmo tempo abrindo perspectivas relevantes para novos conceitos em mecanismos de sinalização celular passíveis de manipulação terapêutica. No sistema vascular, em particular, a biologia da célula reflete de modo muito próximo o comportamento fisiológico do órgão e neste sentido a sinalização redox em células endoteliais, musculares lisas e adventíciais têm fortes implicações na fisiopatologia do sistema. Com efeito, disfunção endotelial é fundamentalmente uma disfunção da sinalização redox.³⁻⁶ Este fato indica que a ineficácia dos estudos clínicos com antioxidantes não decorre da não-importância de vias redox no sistema cardiovascular.

Um ponto de inflexão na área foi a ineficácia dos estudos clínicos com antioxidantes clássicos em doenças cardiovasculares.⁵ Este aspecto não diferiu dos resultados negativos em outras áreas como câncer, doença metabólica e neurodegeneração. Estes estudos negativos indicaram uma inadequação do modelo simplista de que a disfunção celular redox é desequilíbrio plano entre oxidantes e antioxidantes. Estes fatos forçaram um retorno ao estudo de aspectos básicos da bioquímica, biologia celular e fisiologia de processos redox.

O estudo de modelos celulares e animais geneticamente modificados e a melhora dos métodos de detecção de oxidantes mostrou conclusivamente que a produção de oxidantes é um evento fisiológico que não ocorre "por acidente". De fato, em sintonia com esse conceito, foram caracterizados no âmbito fisiológico e molecular vários sistemas enzimáticos geradores de espécies reativas de oxigênio (EROS). Um dos principais, não só do ponto de vista quantitativo mas pela crescente importância em fisiopatologia, é a cadeia transportadora de elétrons mitocondrial. A produção de EROS por este sistema tem sido implicada em vários estágios da aterosclerose,⁷⁻⁹ bem como em doenças metabólicas associadas, inflamação e câncer. EROS geradas por disfunção mitocondrial regulam processos como adaptações metabólicas, sobrevivência celular, apoptose, senescência e autofagia.⁹ Mais recentemente, a proximidade física e interação molecular entre a mitocôndria e o retículo endoplasmático tem sido demonstrada de modo mais evidente. A interação mitocôndria/retículo endoplasmático é relevante à fisiopatologia dos processos envolvendo o retículo endoplasmático, por exemplo, estresse do retículo associado a inflamação e dislipidemia.¹⁰ Outro sistema enzimático relevante à produção de EROS é a família NOX das NADPH oxidases.¹¹⁻¹⁴ Estes complexos enzimáticos são dedicados à produção de EROS localizada em subcompartimentos celulares específicos, com eminente finalidade de promover sinalização celular. Nox(es) estão implicadas na fisiopatologia de várias doenças, inclusive cardiovasculares.¹²⁻¹³ Alguns exemplos incluem complicações da hipertensão arterial e remodelamento vascular.¹⁵ Nox(es) estão também intimamente relacionadas à fisiologia e fisiopatologia do retículo endoplasmático e pelo menos a Nox4 tem evidenciado papel relevante na geração de EROS durante estresse do retículo.¹⁴ Estudos recentes indicam a ancestralidade de Nox NADPH oxidases, com um precursor bem caracterizado em bactérias.¹⁶

A existência de sistemas enzimáticos ancestrais e ubíquos geradores de ROS, bem como de um sistema específico

de antioxidantes enzimáticos, indica um papel fisiológico importante desses intermediários. De fato, inúmeros processos fisiológicos celulares dependem da produção de EROS controlada, em fluxos relativamente baixos e localizada em compartimentos celulares específicos. Alguns exemplos incluem proliferação celular, migração, autofagia e sobrevivência celular, que são processos fundamentais ao desenvolvimento embrionário, reparação tecidual, controle fisiológico da estrutura vascular, eliminação de células irreversivelmente lesadas e muitos outros.³ Um exemplo bem conhecido, dentre os primeiros a serem identificados, é o papel de EROS na defesa antimicrobiana de fagócitos por ação do complexo enzimático hoje conhecido como Nox2.¹¹⁻¹⁴ Outro exemplo importante é o envelhecimento proteico no retículo endoplasmático, no qual peróxido de hidrogênio (H₂O₂) pode ser gerado por alguns sistemas e ao mesmo tempo utilizado por outras enzimas para promover oxidação da proteína nascente, com formação de pontes dissulfeto essenciais à função da maioria das proteínas.^{14,17} Assim, o envolvimento de EROS em doenças não decorre simplesmente do fato de estas espécies terem sido produzidas, mas de um desequilíbrio na sua produção, i.e., excesso localizado, via metabólica não fisiológica, ou a natureza química da espécie. Quanto a esta última, deve-se ressaltar que o termo EROS é uma abstração que denota essencialmente um desconhecimento da real espécie a ser designada, mas de fato envolve intermediários com características físico-químicas e reatividades bastante distintas, que não podem ser enxergados como uma "espécie única" do ponto de vista fisiológico.^{18,19} Por exemplo, o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) é uma espécie não radicalar e não eletricamente carregada, essencialmente permeável a membranas celulares, com propriedades pró-oxidantes geralmente fracas no cenário da biologia celular. Superóxido (O₂⁻) é uma espécie radicalar (isto é, tem um elétron desemparelhado na última camada), geralmente um redutor fraco, pobremente oxidante e não permeável a membranas exceto por canais aniônicos, já que em pH fisiológico é um ânion. Óxido nítrico (NO), um radical livre de grande importância na regulação vascular, é também pouco reativo para biomoléculas, no entanto tem reatividade muito rápida e favorável com superóxido, gerando espécies bastante reativas como peroxinitrito (ONOO⁻) e o radical NO₂, capazes de oxidar e/ou nitrar biomoléculas.

Estes fatos, em conjunto, levaram ao desenvolvimento e caracterização do conceito de sinalização redox.^{1-3,18,19} Esta pode ser entendida como a transdução de sinais de processos celulares nos quais os elementos integrativos são reações de transferência de elétrons envolvendo radicais livres ou espécies relacionadas, metais ativos em sistemas redox (ex: ferro, cobre, etc) ou equivalentes redutores. Um exemplo de equivalente redutor é o átomo de hidrogênio (que tem um próton e um elétron) doado por substratos redutores como o NADPH, glutatona reduzida (GSH) ou tiol-proteínas (RSH). Um atributo primário da sinalização redox é sua estreita dependência da cinética e termodinâmica da transferência de elétrons. Ao mesmo tempo, fatores biológicos como a natureza das fontes enzimáticas de radicais livres, a subcompartimentalização celular das mesmas e interação com outras proteínas são determinantes cruciais dos sinais redox efetores. A distinção entre processos redox

sinalizadores e tóxicos nem sempre é óbvia e vários efeitos benéficos de oxidantes têm sido cada vez mais descritos, conforme comentado acima. Desta forma, estresse oxidativo pode ser redefinido como um desbalanço pró-oxidante capaz de induzir essencialmente um desequilíbrio da sinalização redox, acompanhado ou não de lesão a biomoléculas.^{2,3} Uma outra forma de entender estresse oxidativo é enxergá-lo como a perda da modularidade da sinalização redox, como proposto por nosso grupo.³ Estudos recentes têm também identificado uma nova situação denominada *estresse redutor*, no qual o acúmulo de compostos reduzidos (por exemplo glutatona reduzida, GSH) é tóxico à célula, por exemplo, por induzir estresse do retículo endoplasmático ao dificultar o enovelamento proteico em ambiente redutor. Estresse redutor é responsável por miocardiopatia em certos tipos de mutação gênica.²⁰

AVANÇOS RECENTES EM SINALIZAÇÃO REDOX

A ineficácia dos estudos clínicos com antioxidantes clássicos e o avanço da investigação na área levaram ao estudo aprofundado de mecanismos de sinalização redox. Neste sentido, serão comentados resultados envolvendo duas frentes de estudo.

Um progresso significativo na área tem sido a caracterização de vias não radicalares de sinalização redox. Estas envolvem espécies capazes de exercer oxidação por dois elétrons (não formando, assim, um radical livre intermediário). Estas vias podem envolver o próprio peróxido de hidrogênio, mas incluem também hidroperóxidos lipídicos, aldeídos, quinonas, peroxinitrito e dissulfetos.^{2,3,18,19,21} Estas vias convergem para alvos regulatórios em tiol-proteínas (isto é proteínas contendo grupos tiol SH, geralmente associadas ao aminoácido cisteína) e são controladas por tioredoxinas, glutatona (GSH) e pela própria cisteína. Vias não-radicalares têm sido cada vez mais implicadas em sinalização redox e é importante notar que estas vias provavelmente não são sensíveis a antioxidantes dirigidos especificamente a vias radicalares, como p.ex. as vitaminas antioxidantes.²¹ Neste sentido, tiolproteínas têm sido cada vez estudadas pela sua capacidade de apresentar modificações redox reversíveis em sua estrutura.²⁰ Tiolproteínas, ao lado de metaloproteínas (não discutidas aqui) são verdadeiros “receptores redox” destinados à transdução fisiológica de sinais celulares. Estas famílias de proteínas conferem especificidade à sinalização redox e os exemplos incluem proteínas-alvo incluem como quinases, fosfatases, fatores de transcrição, receptores, moléculas de adesão e proteases. Neste contexto, foram caracterizados novos estados intermediários de oxidação de tióis (por exemplo, ácido sulfênico - SOH), sugerindo uma especificidade bioquímica até então não comprovada.⁶ (Figura 1) Juntamente com os tióis não proteicos, por exemplo o sistema glutatona (presente em grande concentração no citosol, cerca de 1-2 milimolar), formam uma rede integrada de sinalização que pode ser modificada por intermediários radicalares, mas não necessariamente os envolve. Dentre as tiolproteínas mais estudadas recentemente, destacam-se as peroxiredoxinas, que têm como particularidade uma alta concentração intracelular e uma alta reatividade para peróxido de hidrogênio, ao contrário da maioria das outras

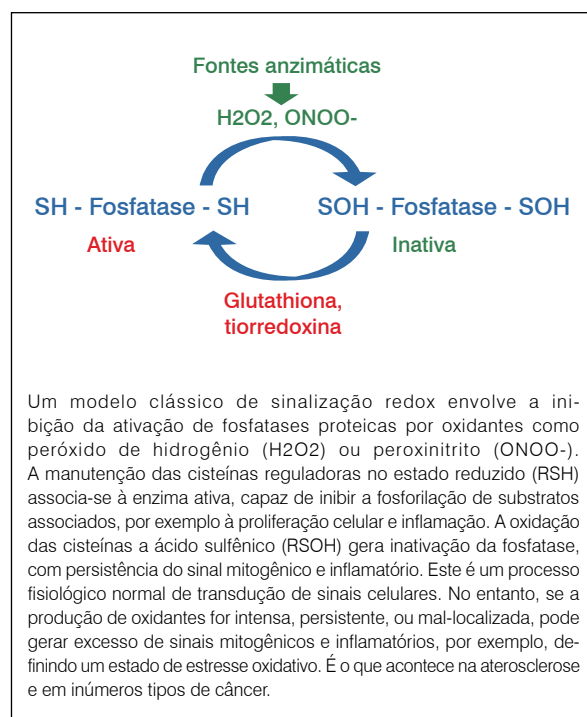


Figura 1. Modelo de sinalização redox.

tiolproteínas.^{20,22} Muito mais do que simples “sequestradores de peróxido de hidrogênio”, peroxiredoxinas são propostas como sensores redox capazes de sofrerem oxidação pelo peróxido e transferir tais equivalentes oxidantes a outras proteínas-alvo - um novo conceito de grande importância fisiopatológica.²⁰ Outra família importante é a tioredoxina, que inclui subfamílias como as dissulfeto isomerase proteicas (PDIs), bastante estudadas em nosso grupo e envolvidas em enovelamento proteico e sinalização redox, com efeitos importantes na organização do citoesqueleto e remodelamento vascular pós-lesão.^{15,23-25}

Outra frente de estudo importante tem sido a identificação de sistemas moleculares antioxidantes ativados por oxidantes (Nrf2 e FOXO), capazes de gerar sinais celulares protetores antioxidantes. Estes fatores de transcrição são capazes de ativar genes que codificam várias proteínas antioxidantes e geram, assim, a possibilidade de que estímulos pró-oxidantes leves possam induzir defesas antioxidantes.

ANTIOXIDANTES: UMA REAVALIAÇÃO

O uso de antioxidantes na prevenção de doenças, aqui focadas no sistema cardiovascular, é um tópico extremamente controverso. Os avanços discutidos acima, em paralelo, mostram claramente que a definição usual e a aplicabilidade dos antioxidantes clássicos necessita ser reavaliada. Neste sentido, a própria definição de antioxidante¹ deve ser repensada na direção de não ser apenas um grupo de intervenções capazes de prevenir a geração ou remover intermediários oxidantes. Antioxidantes devem antes de mais nada ser capazes de restaurar o equilíbrio da sinalização redox.³ Pode-se imaginar que esta última tarefa é bem mais complexa e dependente de mecanismos finos de controle e hoje não é mais surpreendente

que a estratégia envolvendo os antioxidantes clássicos tenha sido pouco eficaz.

Está claro que os resultados dos melhores estudos bem controlados e conduzidos têm sido uniformemente negativos quanto ao uso de vitaminas, compostos sequestradores de ROS em geral e suplementos alimentares relacionados.^{5,6} As razões para a negatividade desses estudos clínicos com antioxidantes incluem: a) efeitos benéficos de vários processos oxidantes; b) os antioxidantes disponíveis são pouco específicos, pouco biodisponíveis no local de geração do oxidante e são dirigidos em boa parte para antagonizar intermediários radicalares, que não necessariamente estão envolvidos em todas as vias redox patológicas; c) processos redox dependem tanto de oxidação como, em alguns casos, redução; d) certos antioxidantes exibem um efeito pró-oxidantes dependente da concentração; e) os estudos clínicos com antioxidantes podem ter selecionado pacientes com doença vascular estabelecida, pouco responsiva a tratamentos. É relevante acrescentar que o remodelamento vascular *strictu sensu* tem se mostrado um fenômeno bastante responsivo a intervenções redox e nosso grupo propôs um modelo “biomecânico-redox” de remodelamento vascular.¹⁵

É particularmente importante notar que o uso indiscriminado de suplementação antioxidante não parece ser isento de riscos e pelo menos dois recentes estudos experimentais bem conduzidos^{26,27} mostraram que antioxidantes comuns podem acelerar o crescimento e metastatização do câncer.

É importante enfatizar que esta discussão diz respeito apenas à suplementação farmacológica de antioxidantes e não à modulação do equilíbrio redox proporcionada por alimentação, exercício moderado e estilos de vida saudáveis. Para estes, existe substancial evidência indicativa de efeito protetor. No entanto, este mecanismo protetor é multifatorial e não dependente apenas da melhora da sinalização redox. O estudo de novas intervenções antioxidantes tem mostrado várias possibilidades. Uma das principais estratégias é tentar inibir a produção enzimática de oxidantes, mediante intervenções farmacológicas ou moleculares destinadas a inibir NADPH oxidases ou, em particular, na modulação da função mitocondrial, incluindo antioxidantes dirigidos especificamente à mitocôndria. Outra linha de estudo é centrada em compostos doadores de óxido nítrico.

Ainda, há grande interesse no desenvolvimento de fármacos que mimetizam produtos naturais como flavonoides e outros compostos. Neste sentido, um conceito emergente é o da *hormese redox*, que consiste na indução de defesas antioxidantes endógenas mediante um desafio oxidante não-letal.²⁸ Este parece ser o mecanismo de ação de vários produtos naturais tidos como antioxidantes flavonoides, porém cuja ação *in vivo* não é antioxidante direta e sim via mecanismo hormético. Este é o caso do resveratrol, ácido lipóico, sulforafane e inúmeros outros produtos relacionados.²⁸ O treinamento físico é sob vários ângulos uma via de *hormese redox*. De fato, a administração maciça de antioxidantes imediatamente antes de uma sessão de treinamento

físico abole os efeitos condicionantes desse treinamento.²⁹ Assim, o consumo de flavonoides ou exercício físico ativam, respectivamente por vias diretas ou por meio de um desafio oxidante, vias moleculares antioxidantes protetoras, causando um efeito final antioxidante. Estas vias protetoras incluem os fatores de transcrição Nrf2 e FOXO, discutidos acima, que se ligam a seqüências promotoras em genes que codificam várias proteínas antioxidantes.

CONCLUSÃO

Apesar da aparente estagnação do campo de estudo de processos redox em doença cardiovascular, proporcionada pela ineficácia dos estudos clínicos com antioxidantes, a área continua extremamente dinâmica e tem apresentado progressos notáveis no entendimento dos mecanismos de sinalização. Estes avanços têm forçado a redefinições básicas e reavaliação de conceitos. (Figura 2) Após um período de retorno à bancada e estudos básicos, é possível prever um novo ciclo de desenvolvimentos que deverão gerar estudos clínicos visando utilizar o importante efeito biológico de processos redox como arma terapêutica.

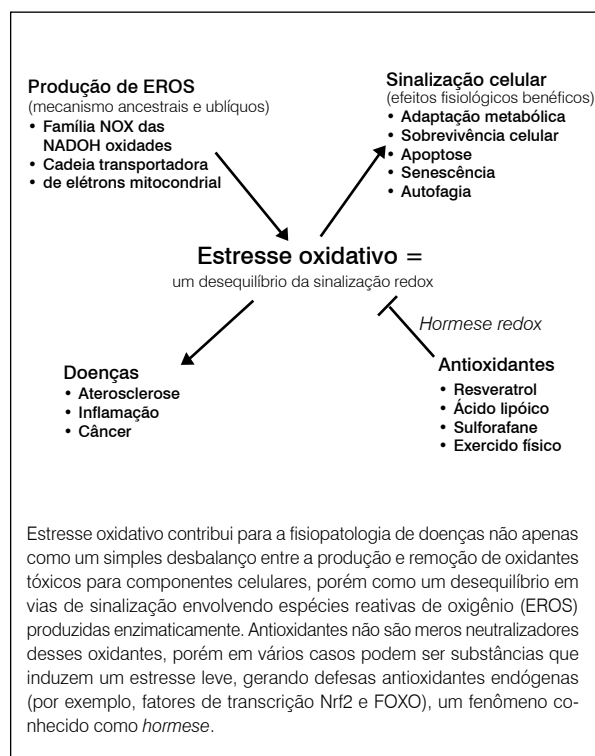


Figura 2. Sumário dos principais conceitos discutidos nesta revisão.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse na realização deste trabalho.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: CGF e FRML: cada autor participou efetivamente da revisão bibliográfica, organização e discussão dos dados, desenho das figuras e escrita do trabalho.

REFERÊNCIAS

- Halliwell B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press., 2nd ed., 1999.
- Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2006;8(9-10):1865-79.
- Fernandes DC, Bonatto D, Laurindo FRM. The evolving concept of oxidative stress. Em: *Oxidative stress in clinical practice: Cardiovascular Diseases*. Sauer H, Shah A, Laurindo FR (eds.). Springer, New York, 2010, pp. 1-41.
- Sawamura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki H, Hoshikawa H, Aiba Y, et al. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature*. 1997;386(6620):73-7.
- Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative stress and cardiovascular injury: Part II: animal and human studies. *Circulation*. 2003;108(17):2034-40.
- Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(7):831-42.
- Wang Y, Tabas I. Emerging roles of mitochondria ROS in atherosclerotic lesions: causation or association? *J Atheroscler Thromb*. 2014;21(5):381-90.
- Figueira TR, Barros MH, Camargo AA, Castilho RF, Ferreira JC, Kowaltowski AJ, et al. Mitochondria as a source of reactive oxygen and nitrogen species: from molecular mechanisms to human health. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18(16):2029-74.
- Shadel GS, Horvath TL. Mitochondrial ROS signaling in organismal homeostasis. *Cell*. 2015;163(3):560-9.
- López-Crisosto C, Bravo-Sagua R, Rodríguez-Peña M, Mera C, Castro PF, Quest AF, et al. ER-to-mitochondria miscommunication and metabolic diseases. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(10 Pt A):2096-105.
- Lassègue B, San Martín A, Griendling KK. Biochemistry, physiology, and pathophysiology of NADPH oxidases in the cardiovascular system. *Circ Res*. 2012;110(10):1364-90.
- Brandes RP, Weissmann N, Schröder K. NADPH oxidases in cardiovascular disease. *Free Radic Biol Med*. 2010;49(5):687-706.
- Konior A, Schramm A, Czesnikiewicz-Guzik M, Guzik TJ. NADPH oxidases in vascular pathology. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(17):2794-814.
- Laurindo FR, Araujo TL, Abrahão TB. Nox NADPH oxidases and the endoplasmic reticulum. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(17):2755-75.
- Tanaka LY, Laurindo FRM. Vascular remodeling: A redox-modulated mechanism of vessel caliber regulation. *Free Radic Biol Med*. 2017;109:11-21.
- Hajjar C, Cherrier MV, Dias Mirandela G, Petit-Hartlein I, Stasia MJ, Fontecilla-Camps JC, et al. The NOX Family of Proteins Is Also Present in Bacteria. *MBio*. 2017;8(6). pii: e01487-17.
- Santos CX, Tanaka LY, Wosniak J, Laurindo FR. Mechanisms and implications of reactive oxygen species generation during the unfolded protein response: roles of endoplasmic reticulum oxidoreductases, mitochondrial electron transport, and NADPH oxidase. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11(10):2409-27.
- Forman HJ, Augusto O, Brigelius-Flohe R, Dennerly PA, Kalyanaram B, Ischiropoulos H, et al. Even free radicals should follow some rules: a guide to free radical research terminology and methodology. *Free Radic Biol Med*. 2015;78:233-5.
- Winterbourn CC. Reconciling the chemistry and biology of reactive oxygen species. *Nat Chem Biol*. 2008;4(5):278-86.
- Narasimhan M, Rajasekaran NS. Reductive potential - a savior turns stressor in protein aggregation cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(1):53-60.
- Jones DP. Radical-free biology of oxidative stress. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295(4):C849-68.
- Rhee SG, Woo HA, Kil IS, Bae SH. Peroxiredoxin functions as a peroxidase and a regulator and sensor of local peroxides. *J Biol Chem*. 2012;287(7):4403-10.
- Laurindo FR, Pescatore LA, Fernandes Dde C. Protein disulfide isomerase in redox cell signaling and homeostasis. *Free Radic Biol Med*. 2012;52(9):1954-69.
- Pescatore LA, Bonatto D, Forti FL, Sadok A, Kovacic H, Laurindo FR. Protein disulfide isomerase is required for platelet-derived growth factor-induced vascular smooth muscle cell migration, Nox1 NADPH oxidase expression, and RhoGTPase activation. *J Biol Chem*. 2012;287(35):29290-300.
- Tanaka LY, Araújo HA, Hironaka GK, Araujo TL, Takimura CK, Rodriguez AI, et al. Peri/Epicellular Protein Disulfide Isomerase Sustains Vascular Lumen Caliber Through an Anticonstrictive Remodeling Effect. *Hypertension*. 2016;67(3):613-22.
- Le Gal K, Ibrahim MX, Wiel C, Sayin VI, Akula MK, Karlsson C, et al. Antioxidants can increase melanoma metastasis in mice. *Sci Transl Med*. 2015;7(308):308re8.
- Sayin VI, Ibrahim MX, Larsson E, Nilsson JA, Lindahl P, Bergo MO. Antioxidants accelerate lung cancer progression in mice. *Sci Transl Med*. 2014;6(221):221ra15.
- Howitz KT, Sinclair DA. Xenohormesis: sensing the chemical cues of other species. *Cell*. 2008;133(3):387-91.
- Ristow M, Zarse K, Oberbach A, Klötting N, Birringer M, Kiehn-topf M, et al. Antioxidants prevent health-promoting effects of physical exercise in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(21):8665-70.