

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 29/07/2018.

**IMPACTO DA PROGRAMAÇÃO FETAL POR RESTRIÇÃO
PROTEICA GESTACIONAL E LACTACIONAL SOBRE A
PRÓSTATA VENTRAL DE RATOS: ASSOCIAÇÃO ENTRE O
DESENVOLVIMENTO VASCULAR E MORFOGÊNESE
EPITELIAL**

Ketlin Thassiani Colombelli

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Estrutural e Funcional.

Prof. Dr. Luis Antonio Justulin Jr.



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Júlio de Mesquita Filho"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**IMPACTO DA PROGRAMAÇÃO FETAL POR RESTRIÇÃO
PROTEICA GESTACIONAL E LACTACIONAL SOBRE A
PRÓSTATA VENTRAL DE RATOS: ASSOCIAÇÃO ENTRE O
DESENVOLVIMENTO VASCULAR E MORFOGÊNESE
EPITELIAL**

KETLIN THASSIANI COLOMBELLI

LUIS ANTONIO JUSTULIN JUNIOR

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração Biologia Estrutural e Funcional.

Prof. Dr. Luis Antonio Justulin Jr.

BOTUCATU – SP

2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCN. DE AQUÍ. E TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO – CRB 8/7500

Colombelli, Ketlin Thassiani.

Impacto da programação fetal por restrição proteica gestacional e lactacional sobre a próstata ventral de ratos: associação entre o desenvolvimento vascular e morfogênese epitelial / Ketlin Thassiani Colombelli. -Botucatu 2016

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Biociências de Botucatu

Orientadora: Luis Antonio Justulin Jr

CAPES: 20603002

1. Feto – Desenvolvimento. 2. Desnutrição Fetal. 3. Próstata. 4. Neovascularização

Palavras-chave: Angiogênese; Programação fetal; Próstata; Restrição Proteica

É por todo amor, carinho, ensinamento, saudade, apoio incondicional, exemplo de esforço e determinação que dedico aos meus queridos pais.

AGRADECIMENTOS

“É preciso que eu suporte duas ou três larvas se quiser conhecer as borboletas”

São necessárias mudanças, desafios e coragem para desbravar o desconhecido, além do apoio e incentivo das pessoas mais próximas, por isso começo agradecendo aos meus Pais!!

Estes foram os grandes responsáveis por eu ter chegado até aqui, sempre tive apoio incondicional, incentivo e exemplo para lutar pelos meus sonhos, aliás, “Mais importante do que correr atrás dos sonhos é nunca desistir deles”, e o melhor, é você saber que se algo der errado sempre vou poder voltar e ter o apoio deles, que embora eu não possa voltar no começo poderei fazer um novo fim.

Ainda falando de mudanças, uma pessoa que me viu crescer, amadurecer e se tornar a pequena grande mulher de hoje, é o meu namorado Joshua. Muito obrigado por tantas vezes e em diferentes etapas da minha vida ter sempre me apoiado.

Ao meu orientador Dr. Luis Antonio Justulin Jr.

Que aceitou o desafio de orientar uma pessoa que nunca tinha pegado nas mãos nem se quer um roedor na vida. Muito obrigado por toda paciência, ensinamento, apoio e incentivo. Além de ter oferecido a grande oportunidade de poder crescer profissionalmente e cientificamente em uma equipe em que literalmente “A união faz a força”.

Aliás devo agradecer ao Pro. Dr. Sergio Luis Felisbino, por ter me indicado ao Prof. Justulin, sem sua indicação talvez hoje não estaria aqui completando mais uma importante fase da minha vida.

A toda equipe do Laboratório de Matriz Extracelular.

Caros amigos, Jaqueline, Sérgio, Flávia, Ana Carolina, Carol Barquilha, Nilton, Suelen, Luiz, Bruno, Helga, Maira, Isabela (Pipoca), Isabela (Poli), Bianca, Samara, Kely, Elian... Enfim, à todos que de alguma maneira contribuíram para que este trabalho se realizasse.

Aliás, gostaria de agradecer às pessoas que conviveram comigo diariamente pois: “Esqueçamos as diferenças, juntos somos mais fortes”. Aprendi muito... Aprendi a viver mais, tolerar, respeitar, ajudar, trabalhar em equipe, ensinar e muitas outras coisas o qual sou muito grata e vou levar para o resto da vida.

Em especial para Sérgio Alexandre (Pei), que me ajudou e ensinou muito. Você é uma pessoa muito boa e especial para o nosso grupo. E sim acredite você faz falta. Às meninas, Ana Carolina e Flávia,

vocês também contribuíram muito, apesar de sermos um pouco diferente, aprecio e tenho muito respeito por vocês.

Além de toda a equipe LABMEC, os agradecimentos são direcionados para os agregados do laboratório: Bruno (Pira), Vivian, Bruno Fantinatti e Veridiana. Além de todas as pessoas do corredor do Departamento de Morfologia, que com certeza fizeram algum almoço, alguma tarde mais feliz.

À Carolina Barquilha, pelos abraços que você ofereceu nos momentos que eu precisei. Mostrando que não é necessário falar muitas coisas, um gesto/abraço vale muito mais que palavras!

Jaqueline, por ter me acolhido quando vim fazer estágio e depois ao assumir temporariamente o seu lugar no “predinho 481”. Poucas pessoas fazem o que você fez, de colocar uma pessoa totalmente desconhecida no seu lugar para morar. Sou muito grata pela confiança que você depositou em mim, além de todo apoio científico.

E foi neste lugar, no predinho “481” que conheci as pessoas que mais conviveram comigo fora do laboratório. Às minhas grandes amigas Patrícia, Priscila e Talita. Muito obrigado por vocês terem me aturado todo esse tempo. Agradeço pelos infinitos segredos trocados, dicas, conselhos e conversas jogadas fora.

Às minhas amigas, Priscila e Talita, vocês sempre me apoiaram e ajudaram muito. Sou infinitamente grata pelos vários conselhos trocados. Quem diria que iríamos formar uma amizade tão forte e verdadeira. Que ela continue assim por mais uns 100 anos!

À minha amiga Talita que esteve ao meu lado, e que nos últimos meses aguentou por muitas vezes o meu mau humor matinal. Muito obrigado por ter me ajudado, você foi muito importante principalmente na minha fase de qualificação.

À minha amiga Priscilanga, que também fez parte desta trajetória. Muito obrigado pelos inúmeros conselhos e conversas, pelas nossas comemorações que sempre ficarão na memória. Aliás a pensão Mello Colombelli sempre estará aberta para você!

Ao meu amigo Anderson, que conheci no finalzinho desses dois anos, porém muito me ajudou tanto quanto nas ‘perfumarias’ das tabelas quanto nos momentos de distração que foram proporcionadas pelos nossos vários passeios, além das comidas maravilhosas que a nossa amizade nos proporcionou. Aos amigos do Departamento de Anatomia, Karina, Marília e Ana que mais no finalzinho do mestrado melhoraram e muito a hora do meu almoço com várias estórias e fofocas.

À minha amiga Greyce que foi “semi” moradora do “predinho 481”, muito obrigado pelas nossas conversas, e pelos vários rolês, que no final sempre nos perdíamos em Botucatu!

Além dos meus amigos em Botucatu, gostaria de lembrar e agradecer dos meus companheiros de Foz: Mariana, Daniela, Amanda, Paulo e Raul. Apesar de encontrá-los duas a três vezes por ano vocês são muito especiais. Aliás, a frase “Conquiste amigos novos e conserve os velhos”, é muito importante para mim!

À minha amiga Luana, que mesmo distante toda vez que nos falávamos era como se tivesse visto ela ontem, isso é característica de uma amizade 20 anos. Amizades assim são difíceis de encontrar.

Aos Professores Profe. Dr. Wellerson Rodrigo Scarano, Prof. Dra. Raquel Domeninconi e o Prof. Dr Willian Zambuzzi pelas colaborações oferecidas ao trabalho na fase da qualificação.

Aos Prof. Dr. Sérgio Luis Felisbino e Pro. Dr. Sérgio Pereira que aceitaram o convite para formar a banca examinadora desta dissertação. Muito obrigado pelos ensinamentos que serão passados e pelas contribuições que serão feitas para este trabalho.

Aos Professores do Departamento de Morfologia, Instituto de Biociências (IB) da UNESP pelo acolhimento, dicas e oportunidades que foram proporcionados.

Aos funcionários do Departamento de Morfologia, aos técnicos Vivian, Ricardo e José Eduardo por sempre estarem dispostos a auxiliar. Em especial a Dna Tera, que faz o Santo café de todos os dias, além das várias “gordices” que são feitas por ela.

À instituição Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Biociências e Programa de Pós-Graduação Biologia Geral e Aplicada por toda estrutura oferecida para que este projeto fosse desenvolvido.

Aos meus animais experimentais, os quais foram tratados com muito respeito.

Enfim, agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram para que esta fase se realizasse.

*“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades,
lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram
conquistadas do que parecia impossível.”*

Charles Chaplin

RESUMO

Condições gestacionais adversas podem acarretar alterações morfofuncionais irreversíveis no embrião/feto, condição conhecida como Programação Fetal (PF). Dentre os modelos de estudos sobre PF, a restrição proteica intrauterina tem sido o mais utilizado. Considerando os resultados recentes que evidenciaram o atraso no desenvolvimento prostático de ratos submetidos à restrição proteica intrauterina, além do importante papel do suprimento vascular para a morfogênese prostática, o objetivo deste trabalho foi investigar os impactos da programação fetal induzida por restrição proteica materna sobre a próstata ventral da prole de ratos, com ênfase ao processo de angiogênese associado ao desenvolvimento glandular. Para tanto, foram utilizados ratos *Sprague Dawley* (n=15/grupo) nascidos de mães alimentadas com ração padrão (grupo controle-CTR, 23% de proteína) ou com ração hipoproteica (6% de proteína) durante a gestação (grupo RPG), ou durante a gestação e lactação (grupo RPGL). Após o período experimental, os animais foram pesados, eutanasiados e os complexos urogenitais (CUG) ou lobos prostáticos ventrais (PV) coletados nos dias pós-natal (DPN) 10 e 21, sendo ambos processados para análises histológicas e bioquímicas. Nossos resultados demonstraram redução do peso corpóreo, da distância ano-genital, além de atraso no desenvolvimento prostático na prole dos animais RPG e RPGL. Este atraso foi relacionado ao menor índice de proliferação e diferenciação celulares na próstata dos animais restritos. Além disso, observamos redução no processo de angiogênese prostático, especialmente na região subepitelial. Este resultado foi associado à diminuição na expressão de AQP-1, VEGF e VEGFR na prole de animais restritos. Assim, concluímos que a redução da microvascularização prostática afeta o fluxo bidirecional de moléculas entre o sangue e o tecido prostático, contribuindo para o atraso no desenvolvimento da próstata ventral dos animais submetidos à restrição proteica perinatal.

ABSTRACT

Adverse gestational conditions can result in morphological and metabolic alterations in the embryo/fetus during development. This condition is known as Fetal Programming (FP). The maternal protein malnutrition (MPM) during gestation and/or lactation is the most used model to study the FP. Recent studies have shown that MPM impairs the prostate development of male pups. It is also known the important role of vascular supply for prostate morphogenesis, maturation and function. In this sense, the aim of our study was to investigate the impact of MPM on rat ventral prostate, emphasizing the association between angiogenesis and glandular development. For this purpose, were used *Sprague Dawley* male rats (n= 15/group) whose mothers were fed with control diet (CTR group, 23% protein) or low protein diet (6% protein) during the gestational (gestational low protein group - GLP) or during gestational and lactation period (gestational and lactation low protein diet - GLLP). At post-natal day (PND) 10 and 21, the animals were weighed, euthanized and the urogenital complex (UGC) or ventral prostate lobes (PV) were collected. All UGC and VP were processed for histological and biochemical analysis. The body weight and ano-genital distance was reduced in GLP and GLLP in relation to CTR group. It was also observed a delay on prostate development and an important imbalance between proliferation/differentiation rates in the prostate of GLP and GLLP animals. The angiogenic process was impaired and the prostate of GLP and GLLP animals presented lower microvascular density in relation to CTR animals, especially in the subepithelial region. This result was associated with a decrease in the expression of AQP-1, VEGF signaling pathway. In conclusion, the reduction of prostate microvascularization impairs the bidirectional flow of molecules between blood and prostate tissue, and this reduction contributes to delay on prostate ventral development.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANG= Angiogenina
AQP= Aquaporina
AR= Receptor de Andr6geno
AVC= Acidente Vascular Cerebral
BMPs= (Proteína Morfogenética Óssea
CO₂= Dióxido de carbono
COUPTFII= Fator de transcriç3o COUP II
CTR= Grupo Controle
CUG= Complexo Urogenital
DHT= Dihidrotestosterona
DPN= Dia Pós-Natal
FAO= Organizaç3o das Naç3es Unidas da Alimentaç3o e Agricultura
FGF- α = Fator de Crescimento Fibroblástico Alfa
FGF- β = Fator de Crescimento Fibroblástico Beta
G-CSF= Fator de Estimulaç3o de Col3nia de Granulócito
HGF= Fator de Crescimento de Hepatócitos
HIF- 1 α - Fator de Induç3o de Hip3xia 1 Alfa
IGF= Fator de Crescimento de Insulina
IL-8= Interleucina-8
MUG= Mesênquima Urogenital
OMS= Organizaç3o Mundial da Saúde
ON= Óxido nítrico
PF= Programaç3o fetal
PLGF= Fator de Crescimento Placentário
PV= Próstata Ventral
RPG= Grupo Restriç3o Proteica Gestacional
RPGL= Grupo Restriç3o Proteica Gestacional e Lactacional
RPI= Restriç3o Proteica Intrauterina
Shh= Sonic Hedgehog
SM= Síndromes Metabólicas
SUG= Seio Urogenital
TGF- α = Fator de Crescimento Transformante Alfa
TGF- β = Fator de Crescimento Transformante Beta
TNF- β = Fator de Necrose Tumoral beta

TNF- α = Fator de Necrose Tumoral-alfa

UNICEF= Fundo das Nações Unidas para a Infância

VEGF- Fator de Crescimento do endotélio vascular

VEGF-R= Receptor do Fator de Crescimento do Endotélio Vascular

ABBREVIATIONS LIST

AGD= Ano-Genital Distance

AQP= Aquaporin

AR= Androgen Receptor

CHIP 28= Channel-like Integral Protein of 28 kDa

CTR= Control Group

DOHaD= Developmental Origin of Health and Disease

ECM= Extracellular Matrix

FGF-2= Fibroblast Growth Factor 2

GD= Gestational day

GLLP= Gestational and Lactational Low Protein Group (GLLP)

GLP= Gestational Low Protein Group

HE= Hematoxylin-Eosin

MMP= Matrix Metalloproteinases

MPM= Maternal Protein Malnutrition

MVD= Determination of Microvascular Density

PDGFR= Platelet-Derived Growth Factor Receptor

PLGF = Placental Growth Factor

PND= Post-Natal Day

UGC= Urogenital Complex

VEGF= Vascular Endothelial Growth Factor

VEGFR= Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

VP= Ventral Prostate

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
1.1 PROGRAMAÇÃO FETAL E RESTRIÇÃO PROTEICA	16
1.2 PRÓSTATA: ESTRUTURA E FISIOLOGIA	18
1.3 PRÓSTATA: MORFOGÊNESE.....	22
1.4 DESENVOLVIMENTO VASCULAR.....	24
1.4.1 Desenvolvimento vascular e restrição proteica	30
2 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA	31
3 OBJETIVOS.....	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
ARTIGO.....	41

1 INTRODUÇÃO

A desnutrição é um problema mundial que afeta principalmente mulheres em idade reprodutiva, recém-nascidos e crianças (Morgane et al., 2002). Embora seja apontada como a causa da mortalidade de mais da metade de crianças menores de 5 anos de idade (UNICEF, 2016), atualmente estima-se que 793 milhões de pessoas no mundo sejam afetadas pela desnutrição (FAO, 2015). Entre a década de 90 e o ano de 2016, houve redução de 21,4% no número de pessoas desnutridas no mundo, o que corresponde a aproximadamente 200 milhões de pessoas (FAO, 2015). Esta diminuição foi mais acentuada em países em desenvolvimento, com renda média ou baixa que apresentam crescimento econômico lento e instabilidade política (Wu et al., 2012; FAO, 2015). As principais regiões afetadas correspondem à parte da África, sudeste da Ásia, América Latina, América do Sul e Caribe (FAO, 2015) (Figura 01).

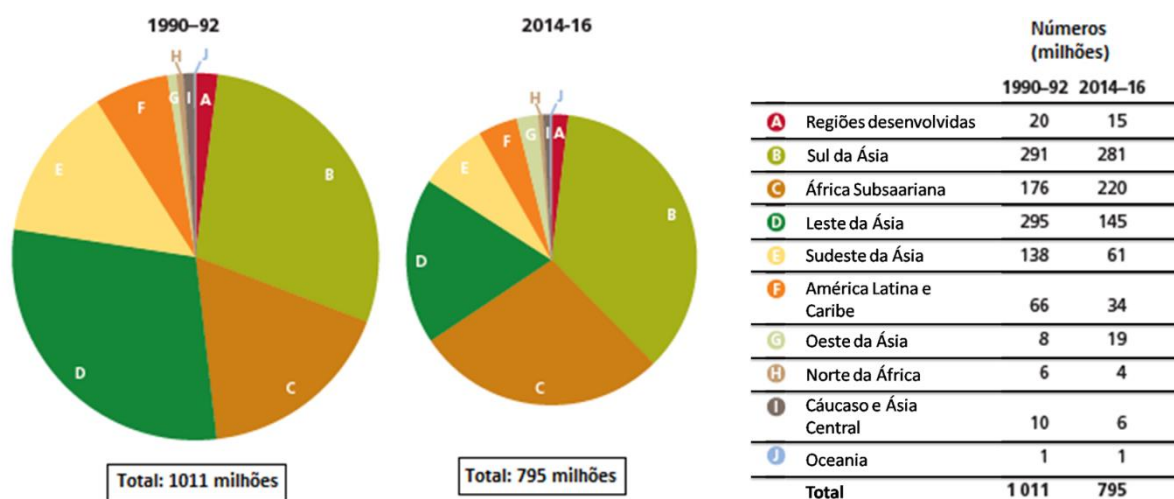


Figura 01- Gráficos representativos da diminuição da desnutrição em diferentes locais do mundo (Fonte: FAO, 2015).

Contudo, a desnutrição monitorada pela Organização das Nações Unidas da Alimentação e Agricultura (FAO) e a prevalência de baixo peso em crianças de até 5 anos de idade, monitoradas pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) nem sempre demonstram os motivos reais deste problema mundial, uma vez que a falta de saneamento básico e doenças associadas também estão relacionadas à perda de peso, especialmente em crianças (FAO, 2015).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRE, P. The Aquaporin Water Channels. *Proceedings of the American Thoracic Society*, v. 3, n. 1, p. 5–13, 2006.
- ANTIWI, S. Malnutrition: Missed Opportunities for Diagnosis. *Ghana Med J.*, v. 42, p. 101- 104, 2008.
- AUMÜLLER, G.; SEITZ, J. Protein secretion and secretory process in male accessory Sex gland. *Int Rev Citol.*, v. 121, p. 127-231, 1990.
- BARKER, D.J. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med.*, v. 2661, p. 412- 417, 2007.
- BARKER, D.J. The developmental origins of well-being. *B Biol Sci.*, v. 359, p. 1359-1366, 2004.
- BARKER, D.J. The long-term outcome of retarded fetal growth. *ClinObstet Gynecol.*, v. 40, p. 853-863, 1997.
- BARKER, D.J.; HALES, C.N.; FALL, C.H.D.; OSMOND, C.; PHIPPS, K.; CLARCK, P.M.S. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): Relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*, v. 36, p. 62- 67, 1993.
- BARKER, D.J.; OSMOND, C.; GOLDING, J.; KUH, D.; WADSWORTH, M.E.J. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ.*, v. 298, p. 564- 567, 1989.
- BAUTCH, V.L. VEGF-Directed Blood Vessel Patterning: From Cells to Organism. *Harb Perspect Med*, v.2, p. 6452, 2012.
- BENNIS-TALEB, N.; REMACLE, C.; HOET, J.J.; REUSENS, B. A low-protein isocaloric diet during gestation affects brain development and alters permanently cerebral cortex blood vessels in rat offspring. *J Nutr.*, v. 129, p.1613-9, 1999.
- BERRY, P. A.; MAITLAND, N. J.; COLLINS, A. T. Androgen receptor signalling in prostate: Effects of stromal factors on normal and cancer stem cells. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 288, n. 1-2, p. 30–37, 2008.
- BLACK, R. E.; Victora, C.G.; Walker, S.P.W.; Bhutta, Z.A.; Christian, P.; Onis, M.; Ezzati, M. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*, v. 382, n. 9890, p. 427–451, 2013.
- BRINKMANN, A.O. Molecular mechanisms of androgen action- a historical perspective. *Methods Mol Biol.*, v. 776, p. 3-24, 2011.
- BRY, M.; KIVELÄ, R.; LEPPÄNEN, V.M.; ALITALO, K. Vascular Endothelial Growth Factor-B. *Physiol Rev*, v. 94, p. 779–794, 2014.
- BURNS, S.P.; DESAI, M.; COHEN, R.D.; HALES, C.N.; ILES, R.A.; GERMAIN, J.P.; GOING, T.C.; BAILEY, R.A. Gluconeogenesis, glucose handling, and structural changes in livers of the adult offspring of rats partially deprived of protein during pregnancy and lactation. *J Clin Invest.*, v. 100, p. 1768-1774, 1997.

CARBREY, J. M.; AGRE, P. Discovery of the aquaporins and development of the field. *Handbook of Experimental Pharmacology*, v. 190, p. 3–28, 2009.

CARMELIET, P. Angiogenesis in life, disease and medicine. *NATURE*, v. 438, p. 932- 936, 2005.

COLLINS, A. T.; Fouad, k.h.; Maitaland, N.J.; Neal, D.E. Identification and isolation of human prostate epithelial stem cells based on alpha(2)beta(1)-integrin expression. *J Cell Sci*, v. 114, n. Pt 21, p. 3865–3872, 2001.

COOPER, C.; BARKER, D. (1938-2013). *Nature.*, v. 502, p. 304, 2013.

CUNHA, G.R.; ALARID, E.T.; TURNER, T.; DANJACOUR, A.A.; BOUTIN, E.L.; FOSTER, B.A. Normal and abnormal development of the urogenital tract: role of androgens, mesenchymal-epithelial interactions, and growth factors. *J Androl.*, v. 13, p. 465-475, 1992.

CUNHA, G.R.; ALARID, E.T.; TURNER, T.; DONJACOUR, A.; BOUTIN, E.L.; FOSTER, B.A. Normal and abnormal development of the male urogenital tract: Role of androgens, mesenchymal-epithelial interactions, and growth factors. *Journal of Andrology*. 13, 465-75, 1995.

CUNHA, G.R.; DONJACOUR, A.A.; COOKE, P.S.; MEE, S.; BIGSBY, R.M.; HIGGINS, S.J.; SUGIMURA, Y. The endocrinology and developmental biology of the prostate. *Endocr Rev.*, v. 8, p. 338- 362, 1987.

DAHRI, S.; SNOECK, A.; REUSENS-BILLEN, B.; REMACLE, C.; HOET, J.J. Islet function in offspring of mothers on low-protein diet during gestation. *Diabetes.*, v. 40, p. 115-20, 1991.

DE BOO, H.A.; HARDING J.E. The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*, v. 46, p. 4-14, 2006.

DE MARZO, A.M.; NAKAI, Y.; NELSON, W.G. Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. *Urol Oncol.*, v. 25, p. 398-400, 2007.

DOR, Y.; PROAT, R.; KESHET, E. Vascular endothelial growth factor and vascular adjustments to perturbations in oxygen homeostasis. *American Journal of Physiology and Cell Physiology*, v.280, p.1367–1374, 2001.

The State of Food Insecurity in the World 2015. Disponível em: <<http://www.fao.org/hunger/key-messages/en/>>. Acesso em: 01 mar. 2016.

FAO; IFAD; WFP. The State of Food Insecurity in the World: Meeting the 2015 international hunger targets: taking stock of uneven progress. [s.l: s.n.].

FARID, S.A.; MAHMOUD, O.M.; SALEM, N.A.; ABDEL-ALRAHMAN, G.; HAFEZ, G.A. Long term effects of maternal protein restriction on postnatal lung alveoli development of rat offspring. *Folia Morphol (Warsz)*., v.74, p.479-85, 2015.

FÁVARO, W.J.; CAGNON, V.H., Effect of combined hormonal and insulin therapy on the steroid hormone receptors and growth factors signalling in diabetic mice prostate, *Int. J. Exp. Pathol.*, v. 91, p. 537–545, 2010.

FERRARA, N.; HENZEL, W.J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. 1989. *Biochem Biophys Res Commun.*, v.25, p. 540-7, 2012.

- FERRARA N.; KERBEL, R.S. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature*. v. 15, p. 967-74, 2005.
- FERRARA, N.; GERBER, H.P.; COUTER, L.E.J. The biology of VEGF and its receptors. *J. Nat Med*, v.9, p.669- 676, 2003.
- FOLKMAN, J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med.*, v.1, p. 27-31, 1995.
- GLAZIER, J.D.; CETIN, I; PERUGINO, G; RONZONI, S.; GREY, A.M.; MAHENDRAN, D.; MARCONI, A.M.; PARDI, G.; SIBLEY, C.P. Association between the activity of the system A amino acid transporter in the microvillous plasma membrane of the human placenta and severity of fetal compromise in intrauterine growth restriction. *Pediatr Res.*, v. 42, p.514–519, 1997.
- GOEL, H.L.; MERCURIO, A.M. VEGF targets the tumour cell. *Nat Rev Cancer*, v. 13, p. 871-882, 2013.
- GLUCKMAN, P.D.; HANSON, M.A. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, v. 305, p.1733–1736, 2004.
- GUZMÁN, C.; GARCÍA-BECERRA, R.; AGUILAR-MEDINA, M.A.; MÉNDEZ, I.; MERCHANT-LARIOS, H.; ZAMBRANO, E. Maternal protein restriction during pregnancy and/or lactation negatively affects follicular ovarian development and steroidogenesis in the prepubertal rat offspring. *Arch Med Res.*, v.45, p. 294-300, 2014.
- HABIB, S.; ZHANG, Q.; BAUM, M. Prenatal programming of hypertension in the rat: Effect of postnatal rearing. *Nephron Extra.*, v. 1, p. 157-165, 2011.
- HALES, C.N.; BARKER, D.J. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Int J Epidemiol.*, v. 42, p. 1215-1222, 2013.
- HAYASHI, N.; SUGIMURA, Y.; KAWAMURA, J.; DONJACOUR, A.A.; CUNHA, G.R. Morphological and functional heterogeneity in the rat prostatic gland. *Biol Reprod.*, v. 45, p. 308-21,1991.
- HEINLEIN, C. A.; CHANG, C. Androgen receptor in prostate cancer. *Endocrine Reviews*, v. 25, n. 2, p. 276–308, 2004.
- HEPPOLETTE, C. A.A.; CHEN, J.H.; CARR, S.K.; PALMER, D.B.; OZANNE, S.E. The effects of aging and maternal protein restriction during lactation on thymic involution and peripheral immunosenescence in adult mice. *Oncotarget*, v. 7; p. 6398- 6409, 2016.
- HOEBEN, A.; LANDUYT, B.; HIGHLEY, M.S.; WILDIERS, H.; OOSTEROM, A. T. V.; DE BRUIJN, E. A. Vascular Endothelial Growth Factor and Angiogenesis. *Pharmacol Rev.*, v. 56, p.549–580, 2004.
- HOU, Y.; YIN, Y.; WU, G. Dietary essentiality of “nutritionally non-essential amino acids” for animals and humans. *Experimental Biology and Medicine*; v.0, p.1–11, 2015.
- HROUDA, N.; NICOL, D.L.. GARDINER, R.A. The role of angiogenesis in prostate development and the pathogenesis of prostate cancer. *Urol Res*, v.30, p.347, 2003.

HUANG, L.; PU, Y.; HU, W.Y.; BIRCH, L.; LUCCIO-CAMELO, D.; YAMAGUCHI, T.; PRINS, G.S. The role of Wnt5a in prostate gland development. *Dev Biol.* 328:188-99, 2009.

HUEBERT, R. C.; JAGAVELU, K.; HENDRICKSON, H.I.; VASDEV, M.M.; ARAB, J.P.; SPLINTER, P.L.; TRUSSONI, C.E.; LARUSSO, N.F.; SHAH, V.H. Aquaporin-1 promotes angiogenesis, fibrosis, and portal hypertension through mechanisms dependent on osmotically sensitive MicroRNAs. *American Journal of Pathology*, v. 179, n. 4, p. 1851–1860, 2011.

IBRAHIM, M.I.; AMMAR, E.M.; RAMY, A.; ELLAITHY, M.I.; ABDELRAHMAN, R.M.; ELKABARITY, R. The association between pentraxin 3 in maternal circulation and pathological intrauterine fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*, v.185, p.1-8, 2014.

IMAMOV, O.; MORANI, A.; SHIN, G.J.; OMOTO, Y.; THULIN-ANDERSSON, C.; WARNER, M.; GUSTAFSSON, J.A. Estrogen receptor β regulates epithelial cellular differentiation in the mouse ventral prostate. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 101, p. 9375-9380, 2004.

JAHAN-MIHAN, RODRIGUES, J.; CHRISTIE, C.; SADEGHI, M.; ZERBE, T. A. et al. The role of maternal dietary proteins in development of metabolic syndrome in offspring. *Nutrients*, v. 7, n. 11, p. 9185–9217, 2015.

JI, Y.; WU, Z.; DAI, Z.; SUN, K.; WANG, J. WU, G. Nutritional epigenetics with a focus on amino acids: implications for the development and treatment of metabolic syndrome. *The Journal of nutritional biochemistry*, v. 27, p. 1–8, 2015.

JOBGEN, W. S.; FRIED, S.K.; FU, W.J.; MEININGER, C.J.; WU, G. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *Journal of Nutritional Biochemistry*, v. 17, n. 9, p. 571–588, 2006.

JOHANSSON, A.; RUDOLFSSON, S.H.; WIKSTRÖM, P.; BERGH, A. Altered levels of angiopoietin 1 and tie 2 are associated with androgen-regulated vascular regression and growth in the ventral prostate in adult mice and rats. *Endocrinology.*, v. 146, p. 3463-3470, 2005.

JUNG, S.I. H.S.; LEE, H.S.; KIM, K.; AHN, K.; PARK, Effects of castration on the expression of aquaporins and apoptosis in the ventral prostate, *J. Mens Health*, v.9, p. 238–244, 2012.

JUSTULIN, L.A.Jr.; DELELLA, F.K.; TABOGA, S.R.; FELISBINO, S.L. Matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 activity and localization during ventral prostate atrophy and regrowth. *Int J Androl.*, v. 33, p. 696-708, 2010.

KANEKO, K.; YAGUI, K.; TANAKA, A.; YOSHIHARA, K.; ISHIKAWA, K.; TAKAHASSHI, K.; BUJO, H.; SAKURAI, K. SAITO, Y. Aquaporin 1 is required for hypoxia-inducible angiogenesis in human retinal vascular endothelial cells. *Microvascular Research*, v. 75, n. 3, p. 297–301, 2008.

KARR, J.F.; KANTOR, J.A.; HAND, P.H.; EGGENSPERGER, D.L.; SCHOLM, J. The presence of prostate-specific antigen-related genes in primates and the expression of recombinant human prostate-specific antigen in a transfected murine cell line. *Cancer Res.*, v. 55, p. 2455-2462, 1995.

KHORRAM, O.; KHORRAM, N.; MOMENI, M.; HAN, G.; HALEM, J.; DESSAI, M.; ROSS, M.G. Maternal undernutrition inhibits angiogenesis in the offspring: a potential mechanism of programmed hypertension. *J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 293, p.745–753, 2007.

LAI, K.-P.; YAMASHITA, S.; VITKUS, S.; SHYR, C-R; YEH, S.; CHANG, C. Suppressed prostate epithelial development with impaired branching morphogenesis in mice lacking stromal fibromuscular

- androgen receptor. *Molecular endocrinology* (Baltimore, Md.), v. 26, n. January 2012, p. 52–66, 2012.
- LANGLEY-EVANS, S.C.; MC MULLEN, S. Developmental origins of adult disease. *Med PrincPract.*, v. 19, p. 87- 98, 2010.
- LANGLEY-EVANS, S.C. Nutrition in early life and the programming of adult disease: a review. *J Hum Nutr Diet.*, v. 28, p. 1–14, 2014.
- LANGLEY-EVANS, S. C. Nutrition in early life and the programming of adult disease: A review. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, v. 28, n. s1, p. 1–14, 2015.
- LEE, C. H.; AKIN-OLUGBADE, O.; KIRSCHENBAUM, A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 40, n. 3, p. 565–575, 2011.
- LEUNG, D.W.; CACHIANES, G.; KUANG, W.J.; GOEDDEL, D.V.; FERRARA, N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*, v. 246, p. 1306-1309, 1989.
- LISSBRANT, I.F.; HAMMARSTEN, P.; LISSBRANT, E.; FERRARA, N.; RUDOLFSSON, S.H.; BERGH, A. Neutralizing VEGF bioactivity with a soluble chimeric VEGF-receptor protein flt (1-3) IgG inhibits testosterone- stimulated prostate growth in castrated mice. *Prostate*, v. 58, p. 57-65, 2004.
- LISSBRANT, I.F.; LISSBRANT, E.; DAMBER, J.E.; BERGH, A. Blood vessels are regulators of growth, diagnostic markers and therapeutic targets in prostate cancer. *Scand J UrolNephrol.*, v. 35, p. 437- 452. 2001.
- LOPES, G. A. D.; RIBEIRO, V.L.B.; BARBISAN, L.F.; RODRIGUES, M.A.M. Fetal developmental programming: insights from human studies and experimental models. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 7058, n. May, p. 1–7, 2016.
- LUCAS, A. Programming by early nutrition in man. *Ciba Found. Symp.*, v.156, p. 38–50, 1991.
- MA, T.; SONG, Y.; GILLESPIE, A.; CARLSON, E.J.;VERKMAN, A.S. Defective secretion of saliva in transgenic mice lacking aquaporin-5 water channels. *J. Biol. Chem.*, v. 274, p. 20071–20074, 1999.
- MA, T.; YANG, B.; GILLESPIE, A.; EPSTEIN, C.J.; VERKMAN, A.S. Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels. *J. Biol. Chem.*, v. 273, p. 4296–4299, 1998.
- MACCIONI, M.; CABEZAS, L.E.; RIVERO, V.E. Effect of prostatein, the major protein produced by the rat ventral prostate, on phagocytic cell functions. *Am J Reprod Immunol*, v. 50, p. 473-480, 2003.
- MAEDA, N., HIBUSE, T.; FUNAHASHI, T. Role of aquaporin-7 and aquaporin-9 in glycerol metabolism; involvement in obesity. *Handb. Exp. Pharmacol.*, p.233–249, 2009.
- MARKER, P.C.; DONJACOUR, A.A.; DAHIYA, R.; CUNHA, G.R. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Dev Biol.*, v. 253, p. 165-174, 2003.
- MC MILLEN, I.C.; ROBINSON, J.S. Developmental origins of the metabolic syndrome: prediction, plasticity, and programming. *Physiol Rev.*, v. 85, p. 571-633, 2005.
- MC NEAL. The prostate gland: morphology and pathobiology. *Monogr.Urol.*, v. 4, p. 1-37, 1983.

- MIHAN, A.J.; RODRIGUEZ, J.; CHRISTIE, C.; SADEGHI, M.; ZERBE, T. The Role of Maternal Dietary Proteins in Development of Metabolic Syndrome in Offspring. *Nutrients*, vol, 7, p.9185–9217; 2015.
- MORGANE, P.J.; MOKLER, D.J.; GALLER, J.R. Effects prenatal protein malnutrition on the hippocampo formation. *Neurosci Biobehav Rev.*, v. 26, p. 471-483, 2002.
- NEGRATO, C.A.; GOMES, M.B. Low birth weight: causes and consequences. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 5, p.49, 2013.
- NIETO, C. M.; RIDER, L. C.; CRAMER, S. D. Influence of stromal-epithelial interactions on androgen action. *Endocrine-Related Cancer*, v. 21, n. 4, 2014.
- NORIEGA, N.C.; HOWDESHELL K.L.; FURR, J.; LAMBRIGHT, C.R.; WILSON, V.S.; GRAY, L.E, Jr. Pubertal administration of DEHP delays puberty, suppresses testosterone production, and inhibits reproductive tract development in male Sprague-Dawley and Long-Evans rats. *Toxicol Sci.*, v. 111, p. 163-178, 2009.
- OLSEN, J. David Barker (1938-2013) - A giant in reproductive epidemiology. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, v. 93, n. 11, p. 1077–1080, 2014.
- PAPATHAKIS, P. C.; SINGH, L. N.; MANARY, M. J. How maternal malnutrition affects linear growth and development in the offspring. *Molecular and Cellular Endocrinology*, p. 1–8, 2016.
- PARDALI, E.; GOUMANS, M.J.; DIJKE, P. Signaling by members of the TGF- β family in vascular morphogenesis and disease. *Trends in Cell Biology*, v. 20, p. 556-567, 2010.
- PEEHL, D. M. Primary cell cultures as models of prostate cancer development. *Endocrine-Related Cancer*, v. 12, n. 1, p. 19–47, 2005
- PÉREZ-GARCÍA, G.; GUZMÁN-QUEVEDO, O.; DA SILVA ARAGÃO, R.; BOLAÑOS-JIMÉNEZ, F. Early malnutrition results in long-lasting impairments in pattern-separation for overlapping novel object and novel location memories and reduced hippocampal neurogenesis. *Sci Rep.*, v. 17, p. 6:2, 2016.
- PETRY, C.J.; DORLING, M.W.; PAWLAK, D.B.; OZANNE, S.E.; HALES, C.N. Diabetes in old male offspring of rat dams fed a reduced protein diet. *Int J Exp Diabetes Res.*, v. 2, p.139-143, 2001.
- PINHO, C.F.; RIBEIRO, M.A.; RINALDI, J.C.; FELISBINO, S.L.; PINHEIRO, P.F.; DOMENICONI, R.F.; FOCHI, R.A.; BOER, P.A.; SCARANO, W.R. Gestational protein restriction delays prostate morphogenesis in male rats. *Reprod Fertil Dev.*, v. 26, p. 967-73, 2013.
- PLAGEMANN, A.; HARDER, T.; RAKE, A.; MELCHIOR, K.; ROHDE, W.; DÖRNER G. Hypothalamic nuclei are malformed in weanling offspring of low protein malnourished rat dams. *J Nutrition.*, v. 130, p. 2582-2589, 2000.
- PRICE, D. Comparative aspects of development and structure in the prostate. *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, v. 12, p. 1–27, 1963.
- PRINS, G.S.; BIRCH, L.; GREENE, G.L. Androgen receptor localization in different cell types of the adult rat prostate. *Endocrinology.*, v. 129, p. 3187-3199, 1991.
- PRINS, G. S.; PUTZ, O. Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. *Differentiation*, v. 76, n. 6, p. 641–659, 2008.

RAMOS, C.D.A.F.; BABINSKI, M.A.; COSTA, W.S.; SAMPAIO, F.J. The prostate of weaned pups is altered by maternal malnutrition during lactation in rats. *Asian J Androl.*, v. 12, p. 180- 185, 2010.

REYNOLDS, A.R.; KYPRIANOU, N. Growth factor signaling in prostatic growth: significance in tumour development and therapeutic targeting. *Br J Pharmacol*, v. 147, p.144-52, 2006.

RIBATTI, D.; FRIGERI, A.; NICO, B.; NICCHIA, G.P.; DE GIORGIS, M.; RONCALI, L.; SVELTO, M. Aquaporin-1 expression in the chick embryo chorioallantoic membrane. *Anat Rec.*, v. 268, p. 85-9, 2002.

RINALDI, J.C.; JUSTULIN, L.A. Jr; LACORTE, L.M.; SAROBO, C.; BOER, P.A.; SCARANO, W.R.; FELISBINO, S.L. Implications of intrauterine protein malnutrition on prostate growth, maturation and aging. *Life Science.*, v. 92, p. 763-764, 2013.

RINI, B. I.; SMALL, E. J. Biology and Clinical Development of Vascular Endothelial Growth Factor–Targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma. *J ClinOncol.*, v.23, p.1028-1043, 2005.

RISAU, W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature*, v. 386, p. 671-674, 1997.

RODRIGUEZ- GONZÁLEZ, G.L.; VIGUERAS-VILLA SEÑOR, R.M.; MILLÁN, S.; MORAN, N.; TREJO, R.; NATHANIELSZ, F.; ZAMBRANO, E. Maternal protein restriction in pregnancy and/or lactation affects seminiferous tubule organization in male rat offspring. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, v. 3, p. 321-326, 2012.

ROY-BURMAN, P.; WU, H.; POWELL, W.C.; HAGENKORD, J.; COHEN M.B. Genetically defined mouse models that mimic natural aspects of human prostate cancer development. *Endocrinol. Relat. Cancer*, v. 11, p. 225-254, 2004.

RUHRBERG C. Growing and shaping the vascular tree: multiple roles for VEGF. *Bioessays.*, v. 25, p.1052-60, 2003.

SAADOUN, S.; PAPADOPOULOS, M.C.; DAVIES, D.C.; BELL, B.A.; KRISHNA, S. Increased aquaporin 1 water channel expression in human brain tumours. *Br J Cancer.*, v. 87, p. 621-3, 2002.

SAADOUN, S.; PAPADOPOULOS, M.C.; HARA-CHIKUMA, M.; VERKMAN, A.S. Impairment of angiogenesis and cell migration by targeted aquaporin-1 gene disruption *Nature*, v. 434, p.789-792, 2005.

SANTOS, A.M.; FERRAZ, M.R; TEIXEIRA, C.V.; SAMPAIO, F.J. Effects of undernutrition on serum and testicular testosterone levels and sexual function in adult rats. *HormMetab Res.*, v. 36, p. 27-33, 2004.

SAWAYA, A.L. Desnutrição: conseqüências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. *Estudos Avançados.*, v. 1, p. 20- 58, 2008.

SEMENSA, G.L. Targeting HIF-1 for cancertherapy. *Nature Reviews.Cancer*, v. 3, p. 721–732, 2003.

SHABSIGH, A.; TANJI, N.; D'AGATI, V.; BURCHARDT, M.; RUBIN, M.; GOLUBOFF, E.T.; HEITJAN, D.; KISS, A.; BUTTYAN, R. Early effects of castration on the vascular system of the rat ventral prostate gland. *Endocrinology.*, v. 140, p. 1920- 1926, 1999.

- SHIBUYA, M. Vascular endothelial growth factor and its receptor system: physiological functions in angiogenesis and pathological roles in various diseases. *J. Biochem.*, v.153, p.13- 19, 2013.
- SHIRAI, T.; TAKAHASHI, S.; CUI, L.; FUTAKUCHI, M.; KATO, K.; TAMANO, S.; IMAIDA, K. Experimental prostate carcinogenesis - rodent models. *Mutat Res.*, v. 462, p. 219-226, 2000.
- SONG, Y.; VERKMAN, A. S. Aquaporin-5 dependent fluid secretion in airway submucosal glands. *J. Biol. Chem.*, v. 276, 41288–41292, 2001.
- SNOECK, A.; REMACLE, C.; REUSENS, B.; HOET, J.J. Effect of a low protein diet during pregnancy on the fetal rat endocrine pancreas. *J. Biol Neonate*, v.57, p.107- 118, 1990.
- SUGIMURA, Y.; CUNHA, G.R.; DONJACOUR, A. A. Morphogenesis of ductal networks in the mouse prostate. *Biol Reprod.*, v. 34, p. 961-971, 1986.
- SZOSTAK-WEGIEREK D. Intrauterine nutrition: long-term consequences for vascular health. *Int J Womens Health.*, v. 6, p. 647-656, 2014.
- TAIMEH, Z.; LOUGHRAN, J.; BIRKS, E. J.; BOLLI, P. Vascular endothelial growth factor in heart failure. *Nat. Rev. Cardiol.*, v.10, p. 519–530, 2013.
- TAKAHASHI, Y.; NISHIOKA, K. Therapeutic approaches targeting tumor vasculature in gastrointestinal cancers. *Front Biosci.*, v. 1, p.541-8, 2011.
- TAPLIN, M.E.; HO, S.M. Clinical review 134: The endocrinology of prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* v. 86, p.3467-77, 2001.
- TEIXEIRA, C.V.; SILANDRE, D.; SOUZA, S.A.M.; DELALANDE, C.; SAMPAIO, F.J.; CARREAU, S.; FONTER.C. Effects of maternal undernutrition during lactation on aromatase, estrogen, and androgen receptors expression in rat testis at weaning. *J Endocrinol.*, v. 92, p. 301-311, 2007.
- TIE, L.; LU, N.; PAN, X.Y.; PAN, Y.; ANJ, Y.; GAO, W., Hypoxia-induced up-regulation of aquaporin-1 protein in prostate cancer cells in a p38-dependent manner, *Cell. Physiol. Biochem.*, v. 29, p. 269–280, 2012.
- TIMMS, T.L.; TRUONG, L.D.; MERZ, V.W.; KREBS, T.; KADMON, D.; FLANDERS, K.C.; PARK, S.H.; THOMPSON, T.C. Mesenchymal-epithelial interactions and transforming growth factor- β expression during mouse prostate morphogenesis. *Endocrinology*, v. 134, p. 1039-1045, 1994.
- UNTERGASSER, G.; MADERSBACHER, S.; BERGER, P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. *Exp Gerontol.*, v. 40, p. 121-128, 2005.
- VAN, W.M.M.; ENGELBREGT, M.J.; VEENING, M.A.; VAN, W.H.A. Fetal nutrition and timing of puberty. *Endocr Dev.*, v. 8, p. 15-33, 2005.
- VERKMAN, A. Aquaporin water channels and endothelial cell function. *Journal of anatomy*, v. 200, n. 6, p. 617–627, 2002.
- VERKMAN, A. S.; ANDERSON, M. O.; PAPADOPOULOS, M. C. Aquaporins: important but elusive drug targets. *Nature reviews. Drug discovery*, v. 13, n. 4, p. 259–77, 2014.
- VERZE, P.; CAI, T.; LORENZETTI, S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews Urology*, 2016.

VILAMAIOR, P. S. L.; TABOGA, S. R.; CARVALHO, H. F. Modulation of smooth muscle cell function: Morphological evidence for a contractile to synthetic transition in the rat ventral prostate after castration. *Cell Biology International*, v. 29, n. 9, p. 809–816, 2005.

VILAMAIOR, P. S. L.; FELISBINO, S.L.; TABOGA, S.R.; CARVALHO, H.F. Collagen fiber reorganization in the rat ventral prostate following androgen deprivation: A possible role for smooth muscle cells. *Prostate*, v. 45, n. 3, p. 253–258, 2000.

WELSH, M.; SAUNDERS, P.T.; FISKEN, M.; SCOTT, H.M.; HUTCHISON, G.R.; SMITH, L.B. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *Clin Invest.*, v. 118, p. 1479-1490, 2008.

WEN, S.; CHANG, H-C; TIAN, J.; SHANG Z.; NIU, Y.; CHANG, C. Stromal androgen receptor roles in the development of normal prostate, benign prostate hyperplasia, and prostate cancer. *American Journal of Pathology*, v. 185, n. 2, p. 293–301, 2014.

WILHELM, D.; KOOPMAN, P. The makings of maleness: towards an integrated view of male sexual development. *Nature Review Genetics*, v. 7, p.620-31, 2006.

WILSON, J. D. The Critical Role of Androgens in Prostate Development. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, v. 40, n. 3, p. 577–590, 2011.

WONG, L.; GIPP, J.; CARR, J.; LOFTUS, C.J.; BENCK, M.; LEE, S.; MEHTA, V.; VEZINA, C.M.; BUSHMAN, W. Prostate Angiogenesis in Development and Inflammation. *The Prostate*, v. 74, p. 346-358, 2014.

WU, G.; IMHOFF-KUNSCH, B.; GIRARD, A.W. Biological Mechanisms for Nutritional Regulation of Maternal Health and Fetal Development *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, v. 26, p. 4–26, 2012.

WU, G. Dietary protein intake and human health. *Food & Function*, v. 7, n. 3, p. 1251–1265, 2016.

XUE, L.; YANG, K.; NEWMARK, H.; LIPKIN M. Induced hyperproliferation in epithelial cells of mouse prostate by a Western-style diet. *Carcinogenesis*, v. 18, n. 5, p. 995–999, 1997.

ZAMBRANO, E.; RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, G.L.; GUZMÁN, C.; GARCÍA-BECERRA, R.; BOECK, L.; DÍAZ, L.; MENJIVAR, M.; LARREA, F.; NATHANIELSZ, P.W. A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. *J Physiol.*, v. 563, p. 275-284, 2005.

ZANA-TAIEB, E.; BUTRUILLE, L.; FRANCO-MONTOYA, M.L.; LOPEZ, E.; VERNIER, F.; GRANDVUILLEMIN, I.; EVAIN-BRION, D.; DERUELLE, P.; BAUD, O.; DELACOURT, C.; JARREAU, P.H. Effect of two models of intrauterine growth restriction on alveolarization in rat lungs: morphometric and gene expression analysis., *PLoS One*, v. 21, p. 1-11, 2013.

ZHANG, D., VETRIVEL, L.; VERKMAN, A. S. Aquaporin deletion in mice reduces intraocular pressure and aqueous fluid production. *J. Gen. Physiol.*, v. 119; p. 561–569, 2002.