



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Câmpus de São José do Rio Preto

Tatiane Pereira Scarpelli

EFEITOS DA CURCUMINA E DO EXCESSO DE LIPÍDIOS
SATURADOS NA ALIMENTAÇÃO MATERNA SOBRE A
HISTOFISIOLOGIA DA PRÓSTATA DE RATOS ADULTOS

São José do Rio Preto
2018

Tatiane Pereira Scarpelli

EFEITOS DA CURCUMINA E DO EXCESSO DE LIPÍDIOS
SATURADOS NA ALIMENTAÇÃO MATERNA SOBRE A
HISTOFISIOLOGIA DA PRÓSTATA DE RATOS ADULTOS

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências, na área de Biologia Estrutural e Funcional, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: Capes

Orientador(a): Prof^a. Dr^a. Rejane Maira
Goes

São José do Rio Preto
2018

Scarpelli, Tatiane Pereira.

Efeitos da curcumina e do excesso de lipídios saturados na alimentação materna sobre a histofisiologia da próstata de ratos adultos / Tatiane Pereira Scarpelli -- São José do Rio Preto, 2018
75 f. : il. ; tabs.

Orientador: Rejane Maira Goes

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas

1. Próstata. 2. Curcumina. 3. Ratos. 4. Inflamação. I. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho". Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. II. Título.

CDU – 575

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca do IBILCE
UNESP - Câmpus de São José do Rio Preto

Tatiane Pereira Scarpelli

Efeitos da curcumina e do excesso de lipídios saturados na alimentação materna sobre a histofisiologia da próstata de ratos adultos

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Biociências, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biociências, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de São José do Rio Preto.

Financiadora: Capes

Comissão Examinadora

Prof^a. Dr^a. Rejane Maira Goes
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto
Orientadora

Prof. Dr^a. Ana Paula Girol
FIPA- Faculdades Integradas Padre Albino
Catanduva

Prof. Dr. Ricardo Alexandre Fochi
UNIRP – Centro Universitário de Rio Preto

São José do Rio Preto
07 de agosto de 2018

Dedicatória

*À minha família, em especial minha avó Zulmira que foi
minha primeira alfabetizadora e incentivadora nos estudos.*

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pela graça de me conceder uma família abençoada, sobretudo meus pais, que nunca mediram esforços para qualquer sucesso meu, sempre apoiando e incentivando a minha busca pelo conhecimento.

Agradeço em especial à minha orientadora Rejane, que mais uma vez aceitou me orientar, e me ensinou mais do que nunca a não desistir da ciência e da pesquisa. Obrigada por ter se tornado mais paciente (rsrs) e sempre, sempre, sempre incentivar seus alunos a buscar o melhor de tudo, agora lá vamos nós para mais uma etapa no Doc.

Meus pais e meu irmão que abraçaram e continuam abraçando todas as minhas empreitadas acadêmicas, me dão todo o suporte e carinho sempre. Obrigada, sou eternamente grata por tudo.

Ao Max, que desde o início da minha graduação foi meu melhor amigo, companheiro, e tem muita responsabilidade na minha escolha pela vida acadêmica. Obrigada pela paciência, pelos incentivos, pelas companhias nos finais de semana, feriados e carnavais trabalhando comigo no computador, te amo.

Aos meus amigos e principalmente amigas, além de me aguentarem reclamar de muitas coisas, sempre se esforçaram em me colocar pra cima em qualquer momento ruim e compartilharam muitos momentos bons nesses seis anos.

Aos meus colegas de laboratório, que fazem do ambiente um lugar descontraído, animado e prazeroso. Também às pessoas que sempre me socorreram e me ensinaram muitos macetes nas imunos e nas estísticas, aprendi muito (rsrs)

Ao Luiz, técnico do LMM, sempre brincalhão e prestativo, obrigada Lóis.

À Maysa, e principalmente à Joice que teve toda paciência do mundo com as inúmeras tentativas de extrair RNA, de me explicar centenas de vezes e de organizar os dados bonitinhos (graças a Deus). Obrigada por quebrar a cabeça nos cálculos e pela dedicação com as minhas coisas.

Aos membros das bancas de qualificação (Sebaka, Silvana e Rejane) por todas as sugestões valiosas para este trabalho, e aos membros da banca de defesa (Ana Paula, Ricardo e Rejane),

que aceitaram o convite em avaliar e complementar com nossa dedicação ao trabalho pela ciência.

Agradeço à CAPES pelo imprescindível apoio financeiro com a bolsa de mestrado, sem a qual não seria possível a concretização deste trabalho.

Ao programa de Pós-Graduação em Biociências por proporcionar aos seus alunos um curso de excelente qualidade.

Ao Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas (IBILCE), pela disponibilização do espaço físico e ótima infraestrutura para realização deste trabalho.

RESUMO

O consumo excessivo de lipídios na dieta constitui um problema na alimentação da sociedade atual, contribuindo para o desenvolvimento de doenças e de cânceres como o de mama, de próstata e de cólon. Se tratando da próstata, os lipídios podem ter ação direta, ou por mediadores celulares deles derivados e desequilibrar os níveis de esteroides sexuais. Contudo, alguns componentes dietéticos exercem papel benéfico para a saúde prostática ou mesmo propriedades terapêuticas, como a curcumina. Existe, portanto, interesse crescente na ação da curcumina sobre a próstata, e seus análogos sintéticos vem sendo testados para aplicação no tratamento de doenças prostáticas. Sabendo-se que componentes da dieta materna podem afetar a próstata masculina permanentemente, por programação do desenvolvimento, este estudo avaliou as consequências da dieta materna enriquecida com lipídios saturados da banha de porco, durante a gestação e lactação de ratos Wistar, associada ou não à suplementação alimentar com curcumina, além da ingestão do óleo de milho comercial, sobre a histofisiologia da próstata ventral da prole na idade adulta. Ratos Wistar foram divididos em cinco grupos (n=12 por grupo; 12 semanas de idade), segundo o regime alimentar ao qual as mães foram submetidas da 8ª sem. de idade até o desmame dos filhotes: **C** - dieta padrão; **O**- dieta padrão e óleo de milho (100µL em dias alternados, via gavagem); **Cm** - dieta padrão e óleo de milho contendo curcumina (100mg/kg de peso corporal, em dias alternados, via gavagem); **L**- dieta enriquecida com banha de porco (31% de banha de porco) e **LCm** - dieta enriquecida com banha de porco e óleo de milho/curcumina. Após eutanásia dos animais e realizada coleta dos materiais biológicos, como a próstata ventral e o sangue, realizaram-se análises das quais se obteve aumento nos depósitos de gorduras epididimal e visceral e, conseqüentemente, aumento no índice de adiposidade dos grupos L e O. Os animais dos grupos O e LCm tiveram aumento nos níveis de triglicérides e o grupo O apresentou aumento no nível de colesterol HDL. Os animais de O, L e LCm apresentaram atrofia epitelial, evidenciada tanto pela análise da frequência de ácinos atróficos, pela altura do epitélio e pela diminuição da frequência relativa do epitélio acinar. Ainda, os animais do grupo L apresentaram aumento da frequência relativa do compartimento luminal e de fibras colágenas. Não houve alterações nos níveis de proliferação celular. A expressão de receptores de andrógenos (AR) no epitélio foi maior no grupo L e um pouco menor para os grupos O e LCm. A incidência (número de animais acometidos/número total de animais) de focos inflamatórios aumentou nos grupos O e L (C- 29%; O – 40%; L – 78%) e foi reduzida pelo consumo de curcumina (Cm- 8%; LCm- 38%).

Os dados obtidos indicam que, as dietas maternas enriquecidas com lipídios causam respostas na morfologia e na fisiologia da próstata ventral, em diferentes níveis. A banha pareceu alterar a estrutura e a expressão de AR de maneira acentuada, além de propiciar inflamação na glândula, enquanto o óleo de milho altera em menor grau. Além disso, a curcumina sozinha responde positivamente na próstata.

Palavras-chave: próstata, lipídios, curcumina, atrofia epitelial, inflamação.

ABSTRACT

Excessive consumption of lipids in the diet is a problem in the feeding of current society, contributing to the development of diseases and cancers such as breast, prostate and colon. Lipids can have direct action on the prostate gland, or by cellular mediators derived from them and unbalance levels of sexual steroids. However, some dietary components play a beneficial role in prostate health or even therapeutic properties, such as curcumin. There is, therefore, growing interest in the action of curcumin on the prostate, and its synthetic analogues have been tested for application in the treatment of prostatic diseases. Knowing that components of the maternal diet can permanently affect the male prostate gland by developmental programming, this study evaluated the consequences of the maternal diet enriched with lard saturated lipids during gestation and lactation of Wistar rats, associated or not with dietary supplementation with curcumin, in addition to the commercial corn oil intake, on the histophysiology of the ventral prostate of the offspring in adulthood. Wistar rats were divided into five groups (n = 12 per group, 12 weeks old), according to the diet to which the mothers were submitted from the 8th week of age until the weaning of the pups: C - standard diet; O- standard diet and corn oil (100 μ L on alternate days, via gavage); Cm - standard diet and corn oil containing curcumin (100mg / kg body weight, every other day, via gavage); L - diet enriched with lard (31% of lard) and LCm - diet enriched with lard and corn oil / curcumina. After the euthanasia of the animals and the collection of biological materials, such as the ventral prostate and blood, analyzes were carried out, which resulted in an increase in the deposits of epididimal and visceral fat and, consequently, an increase in the adiposity index of the L and O groups. The animals in the O and LCm groups had an increase in triglyceride levels and the O group had an increase in the level of HDL cholesterol. The O, L and LCm animals presented epithelial atrophy, evidenced both by the analysis of the atrophic acini frequency, by the height of the epithelium and by the decrease of the relative frequency of the acinar epithelium. Still, the animals in the L group presented increased relative frequency of the luminal compartment and collagen fibers. There were no changes in the levels of cell proliferation. The expression of receptor androgen (AR) in the epithelium was higher in the L group and somewhat lower in the O and LCm groups. The incidence (number of affected animals / total number of animals) of inflammatory foci increased in the O and L groups (C - 29%, O - 40%, L - 78%) and was reduced by the consumption of curcumin (C - 8% (LC-38%). The data obtained indicate that maternal diets enriched with lipids cause responses in the morphology and physiology of the

ventral prostate at different levels. The lard appeared to alter the structure and expression of AR very markedly, in addition to providing inflammation in the gland, while the corn oil changes to a lesser degree. In addition, curcumin alone responds positively in the prostate.

LISTA DE ABREVIATURAS

AR - Receptor de andrógeno

Bcl- Célula B de linfoma

BSA - Albumina de soro bovino

C - Grupo de filhos de mães controle

Cm - Grupo de filhos de mães tratadas com suplementação de curcumina

CZ- Zona Central

DHT - Diidrotestosterona

ER α – Receptor de estrógenos alfa

ER β - Receptor de estrógenos beta

EUG – Endoderma do seio urogenital

H&E- Coloração de Hematoxilina e Eosina

HPB – Hiperplasia prostática benigna

HSP – Proteína de choque-térmico

L - Grupo prole de mães alimentadas com dieta rica em banha de porco

LCm - Grupo prole de mães alimentadas com dieta rica em banha e suplementadas com curcumina

MUG – Mesênquima do seio urogenital

O - Grupo prole de mães alimentadas com óleo de milho

PBS - Tampão fosfato-salino

PCa - Câncer de próstata

PCNA - Antígeno nuclear de proliferação celular

PPAR γ - Receptor de ativação da proliferação dos peroxissomos gama

PUFA - Ácidos graxos poli-insaturados

PZ- Zona periférica

SHBG – Globulina de ligação a hormônios sexuais

SM – Síndrome metabólica

TBS - Solução salina de tris

TZ- Zona de transição

SV- Vaso sanguíneo

U- Uretra

AP- Próstata anterior

VP- Próstata ventral

LP- Próstata lateral

DP- Próstata dorsal

FGF- Fator de crescimento de fibroblastos

WHO- Organização Mundial da Saúde

FAO- Organização para a Alimentação e Agricultura das Nações Unidas

LXR α - Receptor X do fígado alfa

Akt- Serina-treonina quinase

PI3k- Fosfatidilinositol 3-quinase

EGFR- Receptor do fator de crescimento epidérmico

HSFD- Dieta rica em gordura saturada

HDL- Lipoproteínas de alta densidade

LDL- Lipoproteínas de baixa densidade

NF- $\kappa\beta$ - Fator de transcrição nuclear capa beta

TNF α - Fator de Necrose Tumoral α

IL6 – Interleucina 6

LPS- Lipolissacarídeos

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1. <i>Morfologia e desenvolvimento prostático</i>	11
1.2. <i>Hormônios esteroides sexuais na próstata</i>	14
1.3. <i>Componentes dietéticos e o desenvolvimento de patologias da próstata</i>	17
2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA	24
3. OBJETIVOS	26
4. MANUSCRITO	27
RESUMO	28
5. INTRODUÇÃO	29
6. MATERIAIS E MÉTODOS	31
6.1. <i>Delineamento experimental</i>	31
6.2. <i>Eutanásia dos animais</i>	32
6.3. <i>Perfil lipídico e Dosagens hormonais</i>	33
6.4. <i>Análises morfológicas e quantitativas</i>	33
6.5. <i>Análises da proliferação celular e das células AR-Positivas</i>	34
7. ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
8. RESULTADOS	36
8.1. <i>Alterações maternas ao desmame</i>	36
8.2. <i>Alterações metabólicas e hormonais na prole adulta</i>	36
8.3. <i>Alterações prostáticas</i>	36
9. DISCUSSÃO	37
9.1. <i>Perfil metabólico materno e modulação do metabolismo da prole</i>	38
9.2. <i>Efeitos da dieta materna na histologia da próstata</i>	40
9.3. <i>Efeitos na expressão de AR e na proliferação celular</i>	41
9.4. <i>Alterações patológicas na próstata</i>	43
10. CONCLUSÕES	46
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
11. TABELAS	53
12. FIGURAS	56
13. ANEXOS	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

1. INTRODUÇÃO

1.1. Morfologia e desenvolvimento prostático

A próstata é uma glândula acessória do sistema reprodutor masculino, responsável pela secreção de vários produtos como eletrólitos (sódio, potássio, cloreto, etc.) (KAVANAGH, 1985), lipídios e aminoácidos, essenciais ao funcionamento, motilidade e sobrevivência dos espermatozoides, aumentando significativamente a fertilidade masculina (BLOOM & FAWCETT, 1993). É encontrada na maioria dos mamíferos, apresentando algumas variações morfológicas significativas dentre os diferentes grupos de animais, podendo ser de organização compacta, multilobular ou difusa (SETCHELL & BREED, 2006).

A próstata está localizada na base da bexiga urinária, envolvendo parte da uretra prostática. No homem, possui uma organização compacta formada de três zonas histologicamente distintas (MARKER et al., 2003), a saber: a zona central (CZ), que corresponde a aproximadamente 25% do volume da glândula, a zona de transição (TZ), e a zona periférica (PZ), mais volumosa, representando 70% da próstata. Além disso, a próstata possui uma região não glandular, constituída de estroma fibromuscular (MCNEAL, 1988). Devido suas particularidades, as zonas possuem predisposições diferenciadas para determinadas patologias como a hiperplasia prostática benigna (HPB) e o câncer de próstata (SHAPPELL, 2004).

No desenvolvimento embrionário humano, a próstata tem origem a partir do mesênquima do seio urogenital (MUG). A ação de andrógenos induz a formação da próstata (KELLOKUMPU-LEHTINEN et al., 1980; THOMSON & CUNHA, 1999; OLIVEIRA et al., 2016) a partir dos brotos epiteliais no endoderma do seio urogenital (EUG) (OLIVEIRA et al., 2016), durante a décima semana de gestação (OLIVEIRA et al., 2016; TOIVANEN & SHEN, 2017). Essa primeira fase de brotamentos, na morfogênese, reflete a divisão posteriormente zonal (TOIVANEN & SHEN, 2017). A sequência da morfogênese progride com as ramificações e diferenciações dos compartimentos secretores, resultando em uma próstata completamente madura na puberdade (MARKER et al., 2003, OLIVEIRA et al., 2016).

A formação da próstata em ratos, a partir dos brotos epiteliais do EUG, por sua vez, ocorre aproximadamente no dia 17,5 depois do coito (dpc) (BHATIA-GAUR et al., 1999). Essa primeira fase de brotamentos na morfogênese reflete os rudimentos lobulares em roedores (TOIVANEN; SHEN, 2017). A sequência da morfogênese nos roedores, apesar de ramificações e diferenciações dos compartimentos prostáticos serem muito semelhantes aos humanos, apresenta uma significativa diferença temporal destes eventos organizacionais, resultando em uma glândula rudimentar ao nascimento dos animais, completando, portanto, o padrão de ramificações, próximo aos vinte dias de idade, processo que leva à formação de quatro conjuntos de lobos prostáticos (MARKER et al., 2003, OLIVEIRA et al., 2016). A morfologia prostática da glândula no rato adulto já é bem descrita, sendo organizada em uma estrutura multilobular, formada por quatro pares de lobos bilateralmente simétricos designados de anteriores, ventrais, laterais e dorsais (CUNHA et al., 1987; HAYASHI et al., 1991; ROCHEL et al., 2007). Além disso, associa-se ao complexo prostático a vesícula seminal e a glândula coaguladora (Fig. 1).

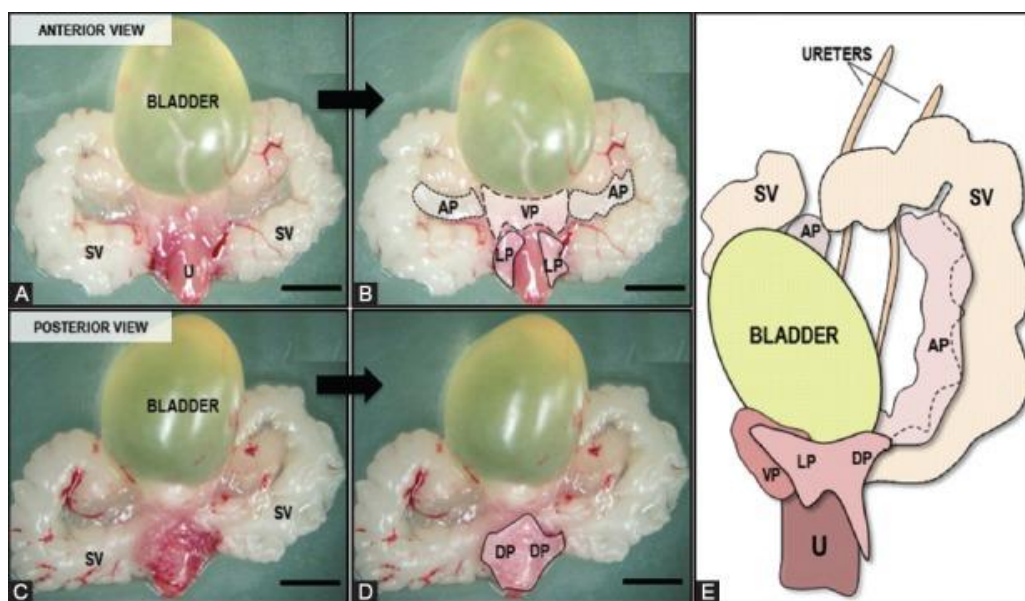


Figura 1 - Imagens do complexo prostático dissecado de rato, incluindo a bexiga urinária e vesículas seminais. Legenda: A-B: Complexo prostático em visão anterior: SV- vesículas seminais; U- uretra; AP- próstata anterior; VP- próstata ventral; LP- próstata lateral. C-D: complexo prostático em visão posterior: DP- próstata dorsal. E- Visão anterolateral (lado esquerdo) dos lóbulos da próstata em relação à bexiga, vesículas seminais e uretra. Fonte: Sugimura et al (1986, modificado) apud Oliveira et al. (2016).

Devido aos processos hormônio-dependentes, a próstata passa a apresentar cordões epiteliais sólidos no seio urogenital, e nesse estágio de desenvolvimento, inicia-

se, por mediação do receptor de andrógeno (AR), a canalização ducto/acinar, com consequente citodiferenciação do epitélio glandular da próstata (MARKER *et al.*, 2003; TOIVANEN & SHEN, 2017). A formação do lúmen acinar e a citodiferenciação do epitélio glandular da próstata, conforme apresentado por Toivanen e Shen (2017), ocorrem por volta de 15 a 20 dias após o nascimento, em ratos.

O epitélio diferenciado possui uma concentração variada de tipos celulares que diferem morfológica e funcionalmente entre si, conforme apresentado na Figura 2. O tecido epitelial é formado por células luminais secretoras, células basais em menor número, células intermediárias, e raras células neuroendócrinas, todas apoiadas na lâmina basal (WANG *et al.*, 2001; TOIVANEN; SHEN, 2017). A lâmina basal é formada de laminina (LM5 e LM10) juntamente com colágenos V e VI, que circundam o epitélio (FRANK & MIRANTI, 2013). As células principais e mais abundantes são as luminais secretoras que expressam as citoqueratinas K 8 e 18 (MCNEAL, 1997; WANG *et al.*, 2001). O tecido estromal subjacente é composto de fibroblastos, neurônios, e vasos sanguíneos, além de uma camada de células musculares lisas que fica próxima à lâmina basal do epitélio (TUXHORN *et al.*, 2002).

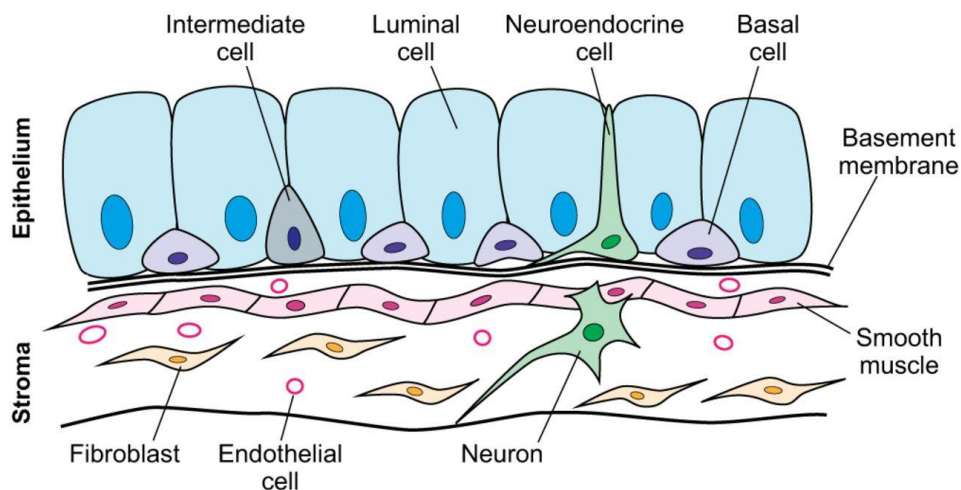


Figura 2 – Esquema dos diferentes tipos celulares que compõe a próstata tanto no compartimento epitelial, como no compartimento estromal. Fonte: TOIVANEN; SHEN, 2017.

No homem e no roedor, as células secretoras apresentam um padrão de polaridade apical-basal, secretando para o lúmen acinar (MARKER *et al.*, 2003). Em ratos, próximo

à lâmina basal se encontram as células basais não secretoras entremeadas às células secretoras, e em contato com a lâmina basal, formando uma camada descontínua, às quais expressam citoqueratinas 5 e 14 e p63 (SIGNORETTI et al., 2000; WANG et al., 2001). Essas células se diferenciam quando necessitam substituir as células secretoras, que são regularmente eliminadas (SIGNORETTI et al., 2000; WANG et al., 2001; SINGH et al., 2006). Além disso, há uma subpopulação de células intermediárias denominadas células amplificadoras de trânsito (transit amplifying cells), às quais se encontram em um estágio intermediário entre uma célula tronco e uma célula diferenciada, com capacidade limitada de auto renovação ou diferenciação, não expressa AR, mas é andrógeno-sensível (UZGARE et al., 2003). Estas células transitam do epitélio basal para a porção luminal e se diferenciam em células luminais secretoras em resposta ao aumento nos níveis de testosterona (UZGARE et al., 2003). Finalmente, são encontradas poucas células neuroendócrinas que expressam neuropeptídeos e outros hormônios (ABRAHAMSSON, 1999; ZENZMAIER et al., 2008). Entre os ácinos encontra-se o tecido estromal conjuntivo, composto de variadas células como fibroblastos, células musculares lisas, células nervosas e vasos sanguíneos (YU, 2011).

Na próstata humana, o epitélio acinar se diferencia em duas camadas celulares: uma basal e praticamente contínua, e uma camada de células luminais, colunares e altas. Desde o desenvolvimento embrionário à maturação, a interação epitélio-mesenquimal é que direciona a morfogênese e a organogênese prostática, de modo que as interações dos diferentes compartimentos intraprostáticos são vitais à formação normal da glândula. As sinalizações envolvidas neste contexto podem ser desencadeadas por diversos fatores seja de crescimento, hormonais, genéticos, etc (TUXHORN et al., 2002).

1.2. Hormônios esteroides sexuais na próstata

Sabe-se que a indução do desenvolvimento prostático e a manutenção fisiológica da próstata são desencadeados por respostas hormonais, sobretudo os hormônios esteroides que, portanto, são fundamentais ao longo da vida adulta (CUNHA et al., 2004).

A síntese da testosterona, como principal andrógeno para a manutenção funcional prostática, é obtida ao final de uma sequência de reações bioquímicas, cujo precursor é o colesterol, assim como para todos os hormônios esteroides (LONERGAN & TINDALL, 2011). Todas as enzimas requeridas na conversão dos esteroides estão presentes na

próstata (HO & HABIB, 2011). As glândulas adrenais também contribuem, ainda que com apenas 5%, na síntese da testosterona (GARCÍA-FLÓREZ et al., 2005).

A testosterona circulante no sangue pode ser encontrada na forma livre ou carregada por proteínas como a globulina de ligação a hormônios sexuais (SHBG). Além disso, também pode ser transformada em diidrotestosterona (DHT) pela enzima 5 α -redutase, localizada no estroma da glândula (FELDMAN; FELDMAN, 2001). Assim como a testosterona, a DHT se liga ao receptor de andrógeno (AR) nas células epiteliais ou estromais, desencadeando respostas fisiológicas fundamentais. A DHT pode ativar genes em concentrações mais baixas que a própria testosterona, pois possui alta afinidade com seu receptor (WRIGHT et al., 1996). Ademais, o DHT é o principal andrógeno desencadeador do desenvolvimento prostático (LONERGAN; TINDALL, 2011).

O AR é um membro da superfamília de receptores nucleares e possui papel primordial no crescimento normal e no desenvolvimento prostático (LONERGAN; TINDALL, 2011; WEN et al., 2015). Os mecanismos moleculares pelos quais o AR medeia a indução da morfogênese prostática, ainda não são totalmente esclarecidos, mas atualmente são aceitas duas hipóteses: a do modelo da andromedina e a das células musculares lisas (TOIVANEN & SHEN, 2017). Na primeira hipótese, sabe-se que um fator o qual denominou-se andromedina, atua na indução do crescimento da próstata, assim foi proposto que, a ligação de DHT aos receptores de andrógeno, culminam na síntese de um fator de andromedina, atuante na sinalização ao epitélio urogenital iniciando uma cascata proliferativa de células epiteliais indiferenciadas, o que promove o crescimento progressivo do epitélio prostático (TOIVANEN & SHEN, 2017). Foram propostos alguns candidatos para andromedinas como os Fatores de crescimento de fibroblastos (FGF) 7 e 10, porém estes não cumprem todos os critérios necessários a esta atribuição, uma vez que nessa hipótese, se torna obrigatoriamente crucial que a andromedina: (1) seja expressa pelo mesênquima, (2) seja regulada por andrógenos e (3) induza o crescimento e a diferenciação do epitélio prostático. Desse modo considera-se que diversos fatores não isolados contribuam agindo em combinação e não um em específico como sendo a andromedina. (D'ANTONIO et al., 2009). Já a hipótese do músculo liso propõe que o crescimento epitelial ocorre indiretamente na próstata pois, os andrógenos regulam a diferenciação da musculatura lisa, de modo que ocorre uma limitação física para sua extensão, permitindo assim que fatores de sinalização presentes

em concentrações de células mesenquimais periféricas, atinjam o epitélio (TOIVANEN; SHEN, 2017). Ambas as hipóteses não podem ser mutuamente exclusivas, mas em algum momento devem agir sinergicamente, possibilitando o brotamento epitelial da próstata via-andrógeno.

Quando não possui nenhum ligante acoplado, o AR encontra-se principalmente no citoplasma celular, associado a proteínas de choque térmico (HSP), proteínas do citoesqueleto ou chaperonas (LONERGAN & TINDALL, 2011). A ligação do receptor à andrógenos ocasiona uma mudança conformacional na proteína, dissociando-a das proteínas HSP e consequentemente fosforilando o AR (SMITH & TOFT, 2008). Um receptor de andrógeno fosforilado necessita da formação de um homodímero, podendo assim, ligar-se a elementos andrógeno-responsivos nas regiões promotoras dos genes alvo (FELDMAN & FELDMAN 2001) (Fig. 3).

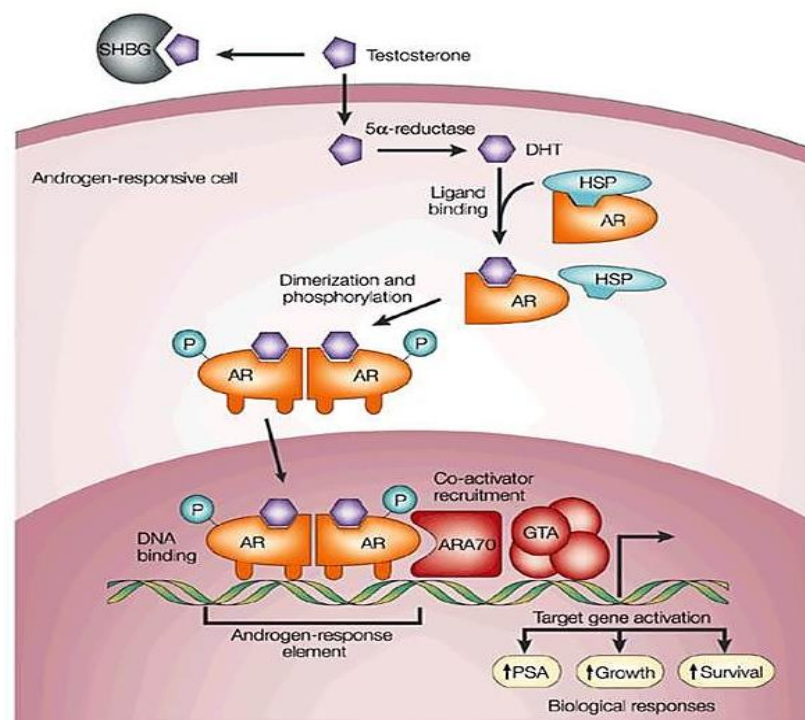


Figura 3 - Ilustração do processo de ativação de AR por ligação a andrógenos (DHT). Estruturas indicadas no esquema. Fonte: Feldman; Feldman (2001).

Além dos andrógenos, os estrógenos atuam na próstata via receptores específicos (ER), cujos níveis de expressão na glândula variam com a idade e ao longo da progressão de condições patológicas (PRINS & KORACH, 2008). Seus níveis circulantes são elevados durante a vida fetal e início da vida neonatal em humanos e em roedores

(DOHLER; WUTTKE, 1975; BOBERG et al., 2015). Ambos, andrógenos e estrógeno possuem efeitos consideráveis, direta e indiretamente, sobre o desenvolvimento e a homeostase da próstata e têm sido implicados na etiologia de doenças prostáticas (PRINS, 2008; BOBERG et al., 2015).

1.3. Componentes dietéticos e o desenvolvimento de patologias da próstata

Atualmente, o tipo de dieta é considerado um dos fatores de risco fundamentais para saúde e a incapacitação funcional no mundo atual (LIM et al., 2010; MICHA et al., 2014). Segundo o “Global Burden of Disease Nutrition and Chronic Diseases Expert Group”, a nutrição inadequada está relacionada à causa de oito das vinte principais doenças em todo o mundo e, conseqüentemente, aumenta o risco da ocorrência de doenças crônicas (LIM et al., 2010; MICHA et al., 2014). Uma dieta rica em “*fast-foods*” proporciona baixo valor nutricional e fornece altos níveis de gordura, principalmente a saturada, o que afeta negativamente o metabolismo e a saúde de quem o ingere regularmente (ERHARDT et al., 1997). Um relatório internacional recentemente disponibilizado pela World Health Organization (WHO), juntamente com a Organização para a Alimentação e Agricultura das Nações Unidas (FAO), concluiu que uma redução no consumo de gordura saturada e açúcar refinado geram um grande impacto na diminuição e prevenção de várias doenças crônicas relacionadas aos hábitos alimentares (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). O último senso da WHO revela que a incidência de obesidade quase triplicou desde 1975 no mundo todo, e em 2016, mais de 1,9 bilhão de adultos com 18 anos de idade tinham excesso de peso, sendo que destes, mais de 650 milhões eram obesos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). Diante do exposto, e considerando o aumento exponencial do consumo de alimentos ultraprocessados, em níveis globais, a ONU designou os anos de 2016 a 2025 como a década da Nutrição (MONTEIRO et al., 2018).

Nas últimas décadas observou-se no Brasil, assim como em outros países, um processo de transição nos padrões da dieta e a ocidentalização dos hábitos alimentares, com o aumento de alimentos ricos em lipídios e carboidratos (CAGIGAL et al., 2003; COUTINHO et al., 2008; SANTOS et al., 2013). A análise realizada por Micha et al. (2014), em 266 países, entre os anos 1990 e 2010, indicou que o consumo de diferentes tipos de gorduras e óleos está intimamente relacionado com fatores socioeconômicos. Constatou-se que em países mais pobres há o maior consumo de gorduras trans (de fontes

caseiras ou das ruas, através de gorduras hidrogenadas), enquanto os países localizados em regiões do Mediterrâneo e da Ásia apresentam um consumo ótimo de ômega-3 (MICHA et al., 2014). Além de induzir sobrepeso e obesidade (CAGIGAL et al., 2003; COUTINHO et al., 2008; SANTOS et al., 2013; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016), o excesso de lipídios na dieta é fator de risco não apenas para o desenvolvimento de doenças crônicas como o diabetes e as doenças coronarianas, mas também para o desenvolvimento e progressão de diversos tipos de câncer como o de mama, o de cólon e o de próstata (LOVEJOY & DIGIROLAMO, 1992; MAYER et al., 1993; PARKER et al., 1993; MARSHALL et al., 1997; MAYER-DAVIS et al., 1997; SHAH et al., 2008).

Embora uma ótima qualidade nutricional materna seja crucial para o desenvolvimento fetal adequado (MENNITTI et al., 2015) estima-se que mais de 50% das mulheres em idade reprodutiva, na América Latina e no Caribe, estão com sobrepeso ou são obesas (WHO, 2016). Segundo Poston et al. (2016) este índice ocorre tanto em populações de baixa, como de alta renda, comumente gerando um ciclo de morbidades entre gerações (Tabela 1). Sabe-se que o ambiente fetal pode induzir o desenvolvimento de doenças na vida adulta (ARMITAGE et al., 2005; NEWBOLD et al., 2007). Assim, um estímulo agudo ou crônico durante a gestação pode produzir efeitos persistentes na estrutura, fisiologia e metabolismo de diversos órgãos, por mecanismos epigenéticos, que poderiam prejudicar o seu funcionamento posterior (ARMITAGE et al., 2005; LI et al., 2011; DRAKE et al., 2010; EVAGELIDOU et al., 2006). Esse processo foi designado como “programação do desenvolvimento” (ARMITAGE et al., 2005).

Tabela 1. Frequência de mulheres obesas em idade reprodutiva ou grávidas, em países de baixa e média renda, nas diferentes regiões pelo WHO (2016).

	Prevalence of obesity in women of reproductive age	Prevalence of obesity in pregnant women
European region		
Albania, 2008–09	36·0%	21·2%
Armenia, 2005	15·5%	11·6 %
Azerbaijan, 2006	17·9%	10·0%
Moldova, 2005	18·2%	12·7%
Tajikistan, 2012	9·5%	5·0%
Turkey, 2003	29·4%	20·7%

Eastern Mediterranean region		
Egypt, 2008	39·6%	24·6%
Jordan, 2012	27·4%	31·0%
Morocco, 2003–04	11·0%	12·5%
Pakistan, 2012–13	15·0%	9·7%
African region		
Benin, 2011–12	7·5%	7·2%
Burkina Faso, 2010	3·3%	2·1%
Burundi, 2010	1·6%	0·9%
Cameroon, 2011	12·2%	9·3%
Chad, 2004	1·5%	1·0%
Congo (Brazzaville) 2011–12	9·3%	5·8%
Democratic Republic of Congo, 2007	2·6%	1·4%
Ethiopia, 2011	1·0%	1·1%
Gabon, 2012	18·7%	22·5%
Ghana, 2008	9·3%	10·0%
Guinea, 2012	3·2%	4·0%
Kenya, 2008–09	7·2%	6·7%
Lesotho, 2009	23·7%	26·8%
Liberia, 2007	5·7%	4·0%
Madagascar, 2008–09	1·2%	0·7%
Malawi, 2010	4·2%	2·7%
Mali, 2006	5·2%	4·3%
Mozambique, 2011	4·2%	2·8%
Namibia, 2006–07	12·0%	10·7%
Niger, 2012	3·7%	3·0%
Nigeria, 2008	6·0%	7·4%
Rwanda, 2010	2·2%	2·8%
São Tomé and Príncipe, 2008–09	12·2%	8·6%
Senegal, 2010–11	5·8%	5·5%
Sierra Leone, 2008	9·3%	9·9%
Swaziland, 2006–07	23·0%	25·1%
Tanzania, 2010	6·2%	3·9%
Uganda, 2011	4·2%	5·5%
Zambia, 2007	6·3%	4·2%
Zimbabwe, 2010–11	10·6%	9·1%
Americas region		

Bolivia, 2008	17.4%	20.3%
Colombia, 2010	15.2%	16.1%
Guyana, 2009	22.0%	26.3%
Haiti, 2012	7.8%	6.4%
Honduras, 2011–12	22.1%	22.0%
Nicaragua, 2001	18.0%	12.9%
Peru, 2012	17.9%	22.6%
Southeast Asia region		
Bangladesh, 2011	2.9%	3.1%
India, 2006	2.8%	1.2%
Maldives, 2009	11.1%	12.1%
Nepal, 2011	2.2%	1.6%
Timor-Leste, 2009–10	0.8%	0.9%

Fonte: POSTON et al., 2016.

Experimentos realizados com roedores têm buscado elucidar relações entre dieta materna e alterações metabólicas no desenvolvimento de sua prole. Estes permitiram relacionar o alto teor de gordura ou colesterol na alimentação materna durante a gestação e lactação, com um fenótipo nos filhotes que se assemelha a síndrome metabólica (SM) humana (ARMITAGE et al., 2005). A SM caracteriza-se pela associação de diferentes condições metabólicas como obesidade, dislipidemia, diabetes mellitus do tipo 2 ou intolerância à glicose, hipertensão arterial e resistência à insulina (MATOS et al., 2003). O ambiente intrauterino e neonatal representa papel crítico para a formação e desenvolvimento pós-natal de vários órgãos, devido à alta sensibilidade do feto nessas fases, assim, a prole está susceptível a alterações no desenvolvimento e na saúde a longo prazo (SHANKAR et al., 2008; JACKSON et al., 2012; WU et al., 2012). Dados obtidos de um estudo de coorte, verificou que mães com elevados níveis de ácidos graxos livres, sobrepeso ou obesidade, no início da gravidez, são mais propensas a terem filhos com excesso de peso ou obesidade, na idade de 5-6 anos (GADEMAN, 2014). Pesquisas com animais demonstram que a exposição gestacional a substâncias que interferem no metabolismo de lipídios e na adipogênese, além de desequilíbrios nutricionais da mãe, podem levar a doenças crônicas como o diabetes, afetar os níveis de cortisol e leptina no sangue da prole e favorecer o desenvolvimento de doenças na vida adulta bem como obesidade e alguns tipos de câncer (BORENGASSER et al., 2012; NEWBOLD et al., 2007; WU et al., 2012; GOMBAR & RAMOS, 2013).

Estudos experimentais indicam que a saúde prostática também é afetada negativamente pelos lipídios da dieta, apresentando variações dos efeitos devido consequências do excesso de lipídios sobre o metabolismo de insulina, sobre os níveis de andrógeno e estrógeno, bem como do tipo de ácido graxo na dieta (CAI et al., 2001; RIBEIRO et al., 2012a, 2012b; VIKRAM & RAMARAO, 2012; FURRIEL et al., 2014; SILVA et al., 2014; JESUS et al., 2015; PYTLOWANCIV et al., 2016). Dados clínicos atribuem a estes lipídios um papel preponderante no desenvolvimento da hiperplasia prostática benigna (HPB) (BERSTAD et al., 2007; VIKRAM & RAMARAO, 2012; LOVEGROVE et al., 2015), que é associada ao consumo de ácidos graxos específicos (VANILLA et al., 2013) e ao desenvolvimento do câncer de próstata (PCa) (CAGIGAL et al., 2003; CHAN, 2005).

Recentemente, estudos do Laboratório de Histofisiologia da Reprodução e Desregulação Endócrina - UNESP/IBILCE, constatou que o excesso de lipídios insaturados na dieta materna, somado a um quadro de obesidade, leva a um estado hiperproliferativo na próstata da prole na idade adulta, com diminuição da expressão tecidual de AR, desregulação de outros receptores nucleares, com diminuição do LXR α e aumento do PPAR γ e aumento das lesões teciduais na glândula (PYTLOWANCIV et al., 2016). Também temos constatado em estudo recém-concluído que a suplementação materna de gerbilos (*Meriones unguiculatus*) com 100 μ l de óleo de milho, do 8^o ao 23^o dia gestacional, aumentou os níveis séricos de estradiol da prole, a taxa de proliferação celular e a expressão de AR, ER α e de AKT ρ na próstata, além de aumentar a incidência de lesões inflamatórias (JESUS, 2018). Apesar desses estudos, os efeitos dos lipídios na dieta materna e suas implicações para o desenvolvimento de doenças prostáticas na vida adulta ainda são pouco conhecidos, em especial no que se refere aos lipídios saturados. Além disso, faz-se necessário elucidar as interações de outras substâncias e compostos que possam ter relações benéficas com a saúde prostática.

Diferentemente do consumo excessivo de lipídios, alguns componentes da dieta têm papel benéfico para a saúde prostática (CHAN et al., 2005) ou mesmo propriedades terapêuticas. É o caso da curcumina, um composto ativo extraído da planta *Curcuma longa*, isolado a partir dos rizomas, o qual possui uma coloração amarela devido aos pigmentos polifenólicos conhecidos como curcuminóides (MOHEBBATI et al., 2017; ZHAO et al., 2018). Os curcuminóides consistem em 77 % de curcumina, 17% de

desmetoxicurcumina e 5% de bisdesmetoxicurcumina (Fig. 4) (SINHA et al., 2012). Esse composto é usado há séculos na culinária indiana e na medicina chinesa para o tratamento de várias doenças, como diabetes, doenças hepáticas, infecções e alguns tipos de cânceres, (AGGARWAL & SUNG, 2008; MIMEAULT & BATRA, 2016; NOORAFSHAN & ASHKANI-ESFAHANI, 2013; KUNNUMAKKARA et al., 2016) como o de cólon e de próstata (NOORAFSHAN & ASHKANI-ESFAHANI, 2013). Sua atividade biológica também está relacionada às propriedades anti-oxidantes, anti-inflamatórias e anti-tumorais (VINSON et al., 1998; NOORAFSHAN & ASHKANI-ESFAHANI, 2013; SHI et al., 2009). A curcumina é conhecida, ainda, por suprimir a iniciação de tumor e a formação de metástases (VERMA et al., 1998; AGGARWAL & SHISHODIAB, 2006).

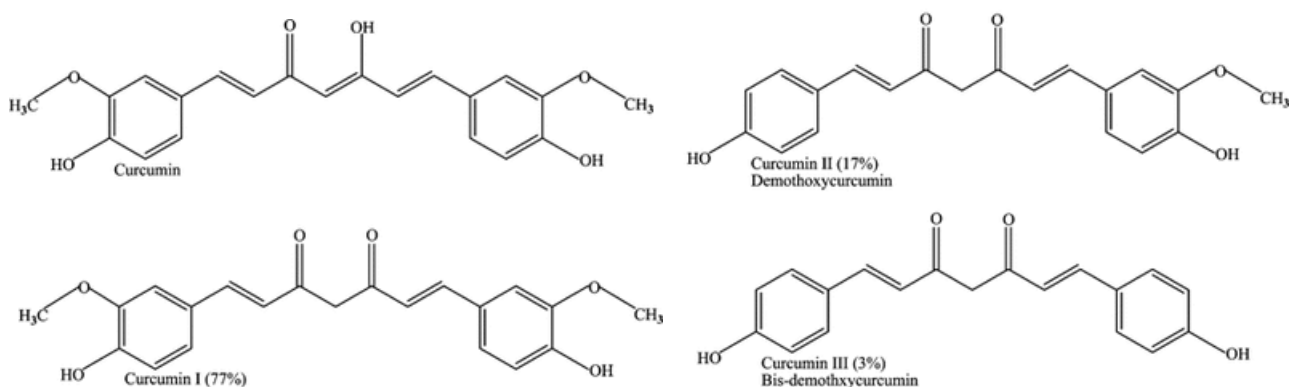


Figura 4. Estrutura da molécula de curcumina e curcuminóides. Fonte: SHEHZAD et al., 2010.

Seus efeitos antiproliferativos, anti-invasivos, antiangiogênicos e apoptóticos mostraram-se persistentes em linhagens de células prostáticas andrógeno-independentes (PcBra1, LNCaP e C4-2B) e andrógeno-dependentes metastáticas (DU145 e PC3) (MIMEAULT & BATRA, 2016). Neste cenário, foi evidenciado o papel da curcumina como mediadora de apoptose e inibidora do crescimento de células cancerígenas atuando em fatores de crescimento como o EGFR, AR e nas vias de sinalização PI3K / Akt, NF- κ B, Bcl-2, Bcl-xL (MIMEAULT & BATRA, 2016). Apesar disso ainda há uma escassez de estudos epidemiológicos sobre os efeitos da curcumina no desenvolvimento e progressão do câncer de próstata. Além disso, pouco é conhecido sobre os efeitos da curcumina na programação fetal (YU et al., 2013).

A curcumina possui baixa estabilidade e biodisponibilidade quando consumida, sendo metabolizada muito rapidamente devido à alta sulfatação e glucoronidação de seus grupos fenólicos. Tem sido realizadas intervenções na estrutura da molécula, formando análogos que sejam mais estáveis e ampliem a seletividade terapêutica da curcumina (SHI et al., 2009), assim os análogos da curcumina tem-se mostrado atuantes como antagonistas de AR em linhagens de câncer de próstata, PC-3 e DU-145, além de reduzirem acentuadamente o volume do tumor prostático (OHTSU et al., 2002; SHI et al., 2009).

Estudos experimentais mostraram que camundongos alimentados por quatro semanas com curcumina a 10%, exibiram altas concentrações de UDP-glucuronosil transferase e a glutathione-S-transferase no fígado, demonstrando um ajuste de desintoxicação através da dieta, atribuindo um papel quimiopreventivo à curcumina para o desenvolvimento de cânceres (GOUD et al., 1993, SRINIVASAN, 2017).

Existem abundantes evidências pré-clínicas e clínicas da curcumina sobre efeitos anti-inflamatórios (RAHMAN et al., 2006; BASTOS et al., 2009). O acúmulo de gordura induz uma resposta pró-inflamatória, da qual verificou-se a eficácia da curcumina na inibição de uma das vias relacionadas à inflamação desencadeada pelo consumo lipídico (AGGARWAL et al., 2005). Esse composto tem relação com uma via de sinalização celular, sobre o controle da proliferação e ação antiapoptótica em cultura celular, também inibindo a resposta inflamatória (BULLO et al., 2007; SHAH et al., 2008; BASTOS et al., 2009; NOORAFSHAN & ASHKANI-ESFAHANI, 2013; KUNNUMAKKARA et al., 2016).

Além disso, pesquisas recentes consideram a curcumina como um potente mediador de alterações epigenéticas, destacando ações na inibição de metilação, na regulação de histonas, nas modificações em acetilações e na regulação de microRNAs (SHI et al., 2009). Diante do exposto, sabendo-se dos efeitos da curcumina, de sua capacidade de interferir na ação dos andrógenos, além de sua ação anti-proliferativa e anti-tumoral, considera-se de grande relevância examinar seus efeitos na próstata, como possível agente protetor contra os prejuízos causados pelo excesso de lipídios da dieta. Em consequência, pode-se contribuir para elucidar a ação de fitoterápicos como agentes de programação do desenvolvimento.

2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DO TEMA

A alta ingestão de lipídios favorece o desenvolvimento do câncer de próstata e da hiperplasia prostática benigna. Estudos com roedores sujeitos a variados tipos de dieta hiperlipídica sugerem que a hipertrofia e o estado hiperproliferativo da próstata são consequências comuns a diferentes dietas (FURRIEL et al., 2014; SILVA et al., 2014; JESUS et al., 2015; PYTLOWANCIV et al., 2016). Tais alterações foram relacionadas com o desequilíbrio nos níveis de esteróides sexuais e com as desregulações metabólicas como a dislipidemia e hiperleptinemia. Conforme indicado por dados de nosso laboratório, a desregulação de receptores nucleares como o AR e os ERs apresentam níveis de expressão tecidual variados de acordo com o tipo de lipídio predominante na dieta. Uma dieta rica em lipídio insaturado diminuiu a expressão de AR e de ER β no epitélio, mas aumentou o ER α no estroma, além de aumentar o receptor de proliferação dos peroxissomos tipo γ (PPAR γ), o qual é um componente importante da resposta prostática ao excesso de lipídios da dieta, ainda pouco explorado (PYTLOWANCIV et al., 2016). Quando ratos machos foram alimentados com dieta rica em lipídio saturado, apresentaram diminuição nos níveis teciduais de AR, mas aumento de ER α e β . (RIBEIRO et al., 2012a). Em um estudo mais recente de nosso grupo, foi verificado que para uma alimentação materna suplementada com óleo de milho houve um aumento na expressão de AR e ER β , sem aumento nos níveis séricos de testosterona (JESUS, 2018).

O tipo de lipídio predominante na dieta parece ser um fator determinante na causa de alterações fisiológicas, as quais acarretam em prejuízo na saúde prostática, de acordo com o período de exposição alimentar, sobretudo durante períodos críticos do desenvolvimento como na gestação e lactação. Desregulações metabólicas derivadas de uma dieta materna rica em lipídios pode promover alterações no metabolismo lipídico e histofisiológico permanentes para a próstata da prole, como já observadas em estudos anteriores. Neste estudo utilizando tanto o lipídio saturado como insaturado, são verificados diferentes níveis de respostas para a próstata ventral da prole tanto das mães que receberam óleo de milho, quanto as que receberam banha de porco. Assim, os dados obtidos são relevantes para o cenário da biologia reprodutiva e programação fetal.

Na literatura ainda não são encontrados dados que relacionam alterações na próstata ventral da prole derivadas do consumo lipídico materno e a associação de

componentes dietéticos com caráter benéfico, como fitoterápicos. Porém, atualmente existe interesse crescente na ação de alguns fitoterápicos fenólicos, como a curcumina sobre a próstata, e seus análogos sintéticos vem sendo testados para aplicação no tratamento de doenças prostáticas. Isso ocorre porque a curcumina apresenta propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anti-proliferativa, pró-apotótica e anti-tumoral (KUNNUMAKKARA et al., 2016). Vários estudos demonstram a atuação da curcumina em múltiplas vias de sinalização que regulam os processos acima mencionados, mas sua ação na próstata ainda está longe de ser bem compreendida.

Sabe-se que os componentes da dieta materna podem afetar a próstata da prole masculina permanentemente, processo conhecido como programação do desenvolvimento. Tendo em vista as considerações acima, é pertinente avaliar as consequências da dieta materna enriquecida com lipídios saturados, durante a gestação e lactação de ratos Wistar, associada ou não à suplementação alimentar com curcumina, sobre a histofisiologia da próstata ventral da prole na idade adulta. A investigação das possíveis relações entre os indicadores do estado metabólico, as alterações teciduais encontradas na glândula e a expressão dos receptores nucleares, traz informações inéditas sobre as consequências dos componentes lipídicos da dieta materna para a atividade proliferativa e saúde prostática da prole adulta e sua possível modulação por componentes alimentares de ação fitoterápica e mecanismos celulares envolvidos.

3. OBJETIVOS

Investigar os efeitos do tratamento das mães com dieta rica em lipídio saturado (banha de porco), da suplementação com óleo de milho ou com óleo de milho contendo curcumina sobre a morfofisiologia da próstata ventral da prole de ratos na vida adulta. Foram examinados os efeitos isolados ou em combinação dos referidos tratamentos aos quais as mães foram expostas por dez semanas, incluindo a gestação e a lactação. Para tanto, são estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- 1) Verificar parâmetros biométricos e metabólicos da prole;
- 2) Identificar as possíveis alterações nos níveis hormonais de testosterona da prole;
- 3) Analisar a histologia prostática e identificar as possíveis alterações histopatológicas na próstata ventral;
- 4) Determinar a taxa proliferativa e a frequência dos receptores nucleares de AR e PCNA na próstata ventral.

4. MANUSCRITO

A dieta materna rica em banha de porco ou suplementada com óleo de milho desregula a expressão de andrógenos e favorecem a inflamação da próstata na prole de ratos na idade adulta e a curcumina ameniza esses efeitos

Tatiane Pereira Scarpelli¹, Vanessa Reame², Rejane Maira Góes¹.

1- Departamento de Biologia. Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. Universidade Estadual Paulista - UNESP. São José do Rio Preto, São Paulo, Brasil.

2- Departamento de Biologia Estrutural e Funcional, Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP. Campinas, São Paulo, Brasil;

Palavras-chave: próstata, lipídios saturados, lipídios insaturados, curcumina, proliferação celular

Suporte financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP - Processo no 2015/15709-0), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq processo nº: 147426/2014-6).

RESUMO

Os lipídios da dieta são prejudiciais à saúde da próstata, pois aumentam a proliferação celular e favorecem a hiperplasia e o câncer de próstata. A curcumina exerce efeitos positivos sobre a próstata, com ação anti-inflamatória e anti-tumorigênica. Assim, torna-se relevante examinar se esses componentes alimentares quando consumidos pelas mães podem afetar a próstata da prole. Este estudo investigou os efeitos do consumo materno de dieta rica em banha (ácido graxo saturado) e de óleo de milho comercial, associados ou não a suplementação alimentar com curcumina, sobre os parâmetros histofisiológicos da próstata ventral masculina da prole de ratos adulta. Ratos Wistar foram divididos em cinco grupos (n=12 por grupo; 12 sem. de idade), segundo o regime alimentar ao qual as mães foram submetidas da 8ª. sem idade até o desmame dos filhotes: **C** - dieta padrão; **O**- dieta padrão e óleo de milho (100µL em dias alternados, via gavagem); **Cm** - dieta padrão e curcumina diluída em óleo de milho (100mg/kg/100µL) , em dias alternados, via gavagem); **L**- dieta enriquecida com banha de porco (31% de banha de porco) e **LCm** - dieta enriquecida com banha de porco e curcumina/óleo de milho. Verificou-se aumento no peso dos depósitos de gorduras visceral e epididimal e no índice de adiposidade nos grupos L e LCm. Aumento nos níveis de triglicerídeos dos grupos O e LCm, bem como um aumento nos níveis de colesterol HDL para O. Os animais de O, L e LCm apresentaram atrofia epitelial, evidenciada tanto pela análise da frequência de ácinos atróficos, pela altura do epitélio e pela diminuição da frequência relativa do epitélio acinar. O grupo L apresentou aumento na frequência relativa do compartimento luminal e de fibras colágenas. A incidência (número de animais acometidos/número total de animais) de focos inflamatórios aumentou nos grupos O e L (C- 29%; O – 40%; L – 78%) e foi reduzida pelo consumo de curcumina (Cm- 8%; LCm- 38%). Não houve variação na proliferação celular em nenhum grupo, comparado a C. A taxa de células AR-positivas no epitélio aumentou nos grupos O e L, mas não variou nos grupos que consumiram curcumina (Cm e LCm). Conclui-se que o consumo materno de banha, e em menor proporção do óleo de milho, causam programação do desenvolvimento da próstata da prole, favorecendo a inflamação de baixo grau. A curcumina ameniza a resposta inflamatória causada pelo consumo de banha e mantém a expressão de AR na próstata.

Palavras-chave: próstata, lipídios, curcumina, atrofia epitelial, inflamação

5. INTRODUÇÃO

Várias evidências indicam que a saúde prostática é afetada negativamente pelos lipídios da dieta. Assim, estudos clínicos têm relacionado o consumo excessivo de lipídios ao desenvolvimento da hiperplasia prostática benigna (HPB) (BERSTAD et al, 2007; VIKRAM & RAMARAO, 2012; LOVEGROVE et al., 2015) e do câncer de próstata (PCa) (CAGIGAL et al., 2003; CHAN, 2005). Estudos experimentais com roedores tratados com diferentes tipos de dieta hiperlipídica sugerem que os efeitos na próstata são variáveis dependendo da composição lipídica (ESCOBAR et al., 2009; FURRIEL et al., 2014;) e das consequências sobre o metabolismo de insulina, níveis de leptina e níveis dos hormônios esteroides sexuais (CAI et al., 2001; RIBEIRO et al., 2012a, 2012b; VIKRAM & RAMARAO, 2012; SILVA et al., 2014; JESUS et al., 2015; PYTLOWANCIV et al., 2016). Embora a hipertrofia e o estado hiperproliferativo da próstata sejam consequências comuns ao consumo de diferentes dietas hiperlipídicas, os mecanismos que direcionam o aumento da proliferação celular são variáveis dependendo do tipo de lipídio e do período de exposição na vida (RIBEIRO et al., 2012a; FURRIEL et al., 2014; SILVA et al., 2014; JESUS et al., 2015; PYTLOWANCIV et al., 2016). A resposta hiperproliferativa da próstata de ratos à ingestão excessiva de lipídio saturado na vida adulta foi relacionada ao aumento na expressão de receptores de estrógeno tipo α (ER α) e β (ER β), com os baixos níveis de testosterona e diminuição da expressão de receptor de andrógeno (AR) (RIBEIRO et al., 2012a). Constatou-se que o desbalanço hormonal de leptina, insulina e estrógenos podem afetar a proliferação nas células do epitélio da próstata de ratos tratados com dieta rica em lipídios insaturados desde o período gestacional até a vida adulta, onde se notou evidente diminuição na expressão de AR, portanto, de forma andrógeno-independente (PYTLOWANCIV et al., 2016).

O ambiente intrauterino e neonatal representa papel crítico para a formação e desenvolvimento pós-natal de vários órgãos (NEWBOLD et al., 2007; SHANKAR et al., 2008; RAMOS, 2010; BORENGASSER et al., 2012; JACKSON et al., 2012; WU et al., 2012; GOMBAR et al., 2013) e a próstata não é exceção (RAMOS et al., 2010; RINALDI et al., 2013; PYTLOWANCIV et al., 2016). Assim, observou-se que os componentes da dieta materna podem afetar permanentemente a próstata da prole masculina, processo conhecido como programação do desenvolvimento (RAMOS et al., 2010; RINALDI *et al.*, 2013; PYTLOWANCIV *et al.*, 2016). Temos constatado que a dieta enriquecida com lipídios insaturados na gestação e lactação aumenta a proliferação celular e a incidência

de lesões patológicas na próstata ventral de ratos adultos, o que tem sido relacionado à desregulação da expressão de receptores nucleares na glândula, com o aumento da expressão de ER α e do receptor de proliferação dos peroxissomos tipo γ (PPAR γ) e diminuição da expressão de AR (PYTLOWANCIV *et al.*, 2016). Dados de estudo recém-concluído indicam que a suplementação materna de gerbilos (*Meriones unguiculatus*) com 100 μ l de óleo de milho, do 8 ao 23 dia gestacional, aumentou os níveis séricos de estradiol da prole, a taxa de proliferação celular e a expressão de AR, ER α e de AKTp na próstata, além de aumentar a incidência de lesões inflamatórias na glândula (JESUS, 2018). Com base nesses dados e considerando, ainda, que o impacto do consumo de diferentes lipídios durante a gestação e lactação, para a saúde prostática da prole é grandemente incompreendido, torna-se relevante examinar os efeitos particulares de diferentes componentes lipídicos.

Existe interesse crescente na ação de alguns fitoterápicos fenólicos, como a curcumina sobre a próstata (MIMEAULT & BATRA, 2016; KUNNUMAKKARA *et al.*, 2016), e vários análogos sintéticos vem sendo testados para aplicação no tratamento de doenças prostáticas (OHTSU *et al.*, 2002; SHI *et al.*, 2009; ZHOU *et al.*, 2014). Isso ocorre porque a curcumina atua em múltiplas vias de sinalização celular, resultando em ações anti-inflamatórias, antioxidantes, antiproliferativa, pró-apoptótica e antitumoral (VINSON *et al.*, 1998; SHI *et al.*, 2009; NOORAFSHAN & ASHKANI-ESFAHANI, 2013; KUNNUMAKKARA *et al.*, 2016; MIMEAULT & BATRA, 2016). Na linhagem celular PC-3M, de câncer de próstata, suas propriedades antioxidantes e pró-oxidantes estão intimamente relacionadas aos processos de ativação de morte celular (LEE *et al.*, 2015). Nesse caso, a ação da curcumina sobre a morte celular ocorre por vacuolização citoplasmática, caracterizada por estresse do retículo endoplasmático e ubiquitinação de proteínas, processo distinto das vias apoptóticas e autofágicas, que normalmente ocorrem por indução no tratamento do PCa (LEE *et al.*, 2015). Porém, os mecanismos de ação em células prostáticas normais ainda não foram totalmente esclarecidos. Além disso, ainda se faz necessário examinar os seus efeitos via alimentação materna, principalmente durante a gestação e lactação, períodos críticos do desenvolvimento prostático.

Tendo em vista as considerações acima, a investigação das possíveis relações entre os indicadores do estado metabólico, as alterações teciduais encontradas na glândula e a expressão dos receptores nucleares, poderá fornecer informações inéditas sobre as consequências dos componentes lipídicos da dieta materna para a atividade proliferativa

e saúde prostática da prole adulta e sua possível modulação por componentes alimentares de ação fitoterápica. Neste estudo foi investigado se diferentes componentes da dieta materna podem levar a programação do desenvolvimento da próstata ventral de ratos. Para tanto, foram examinados os efeitos da dieta rica em lipídio saturado (banha de porco), do lipídio insaturado do óleo de milho, e da curcumina, durante a gestação e lactação, sobre a morfofisiologia da próstata na vida adulta.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1. Delineamento experimental

Todos os procedimentos referentes ao manuseio e experimentação animal foram efetuados de acordo com a Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais para fins Científicos e Didáticos (BDCA) – CONCEA e apreciados pela Comissão de Ética na Experimentação Animal desse Instituto (Protocolo 140/2016).

Foram utilizados 16 ratos e 16 ratas da linhagem Wistar, adquiridos da empresa Anilab - Animais de Laboratório e Comércio (Paulínia-SP), com quatro semanas de idade. Esses animais foram mantidos no biotério do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da UNESP, campus de São José do Rio Preto (SP), em caixas de polietileno, com substrato de maravalha, em condições controladas de luminosidade e temperatura média de 24°C, alimentados com ração “*ad libitum*” e água filtrada. Todos os animais foram tratados com ração padrão para roedores até atingirem a idade adulta (12 semanas) para o cruzamento. As fêmeas foram divididas aleatoriamente em cinco grupos: (1) as que continuaram o regime alimentar padrão para roedores, sem nenhum tratamento adicional; (2) as tratadas com óleo de milho e ração padrão; (3) as tratadas com curcumina diluída em óleo de milho e ração padrão; (4) as alimentadas com ração contendo banha de porco, rica em lipídios saturados, e (5) as alimentadas com dieta rica em lipídeo saturado e submetidas à suplementação de curcumina/óleo de milho.

A composição da dieta rica em banha (HSFD – High saturated fat diet) é apresentada no Anexo 1. Tal dieta contém 31% de ácidos graxos saturados, foi padronizada por Reeves (1997) e vem sendo utilizada em outros estudos (PAULI et al., 2008; ROPELLE et al., 2009; FLORES *et al.*, 2012). O óleo de milho comercial (Salada, BUNGE, Brasil) utilizado, cuja composição é apresentada no Anexo 2, foi administrado via gavagem (100µl de óleo / em dias alternados). A suplementação alimentar das mães com

curcumina (Sigma, StLois, MO, USA) foi realizada seguindo os procedimentos de Kanter et al., (2013), pelo tratamento via gavagem com 100 mg/kg peso corporal da curcumina, diluída em 100µl de óleo de milho, administrada em dias alternados.

O consumo de HSFD e a suplementação alimentar com óleo de milho contendo ou não curcumina ocorreu da 8^a a 12^a semana de idade e, então, os animais foram colocados para acasalar. O início da gestação (dia zero) foi determinado a partir de esfregaço vaginal para constatação da presença de espermatozoides, realizado na manhã seguinte ao acasalamento. Durante os 21 dias de gestação, assim como no período de amamentação, as fêmeas foram mantidas em caixas individuais. O tratamento com a dieta hiperlipídica e a suplementação com óleo de milho ou óleo de milho/curcumina se estenderam até o dia do desmame, resultando um total de 10 semanas de tratamento. No dia do nascimento, os filhotes foram separados a fim de reduzir o tamanho da ninhada para cinco filhotes em todas as famílias. De cada fêmea foram utilizados 3 machos e estes foram mantidos em caixas separadas e alimentados com ração padrão para roedores até a idade adulta (12 semanas de idade), quando foram eutanasiados. Portanto, neste estudo, foram utilizados os seguintes grupos experimentais (N= 12 por grupo): **C- Controle**: filhos de mães tratadas com dieta balanceada para roedores; **O-**: filhos de mães tratadas com dieta balanceada para roedores e com óleo vegetal de milho via gavagem; **Cm**: filhos de mães tratadas com dieta balanceada e sujeitas à suplementação alimentar com curcumina; **L**: Filhos de mães tratadas com dieta rica em lipídios saturados e **LCm -**: filhos de mães tratadas com dieta rica em lipídios saturados e sujeitas à suplementação alimentar com curcumina/óleo de milho.

6.2 Eutanásia dos animais

No dia do desmame, foram coletadas as medidas da circunferência abdominal, do peso corporal, e dos níveis de glicemia das mães, que posteriormente foram eutanasiadas. Em seguida, foram removidas e pesadas a gordura visceral e a retroperitoneal das mães.

Às 12 semanas de idade da prole adulta, foram obtidas as medidas da circunferência abdominal, o peso corporal e do índice glicêmico. A glicemia foi avaliada pelo sistema de fita (monitor digital) “Accu- Chek Active” (Roche Diagnostics), a partir de gotas de sangue retiradas na região das patas. A seguir eles foram eutanasiados por inalação por CO₂, seguida de decapitação para coleta de sangue. As gorduras

retroperitoneal, visceral, epididimal e periprostática foram isoladas e pesadas para determinação do índice de adiposidade pela fórmula [(soma dos depósitos de gorduras retroperitoneal, visceral e epididimal / peso corporal) x 100] (TAYLOR & PHILLIPS, 1996; JEYAKUMAR et al., 2009).

6.3 Perfil lipídico e Dosagens hormonais

O sangue coletado em tubo revestido com heparina sódica foi armazenado a 4°C e posteriormente centrifugado (1200 g por 20 minutos) para obtenção do soro. Amostras séricas foram analisadas por teste enzimático (In vitro Diagnóstica Ltda, Itabira, MG, Brasil) a fim de avaliar os níveis de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos. Foram utilizados ao menos seis animais de cada grupo e cada amostra foi analisada em triplicata, com leituras realizadas em Espectro Thermo Scientific Evolution 300. Amostras do soro, armazenadas a -80°C, foram utilizadas para dosagem dos níveis de testosterona por ensaio imunoenzimático (tipo ELISA R&D Systems, Minneapolis, MN, USA; sensibility: 0.030 ng/mL)). As dosagens foram realizadas para ao menos seis animais por grupo, e cada amostra foi analisada em triplicata e leitura em leitor SpectraMax- Plus 384 (Molecular Devices).

6.4 Análises morfológicas e quantitativas

Os lobos prostáticos ventrais foram dissecados e pesados. Alguns lobos prostáticos foram fixados por imersão em Metacarn (60% de metanol, 30% de clorofórmio e 10% de ácido acético) por 3h (N=6/por grupo), ou em Paraformoldeido 4% (pH 7,2 em tampão fosfato) recém-preparado, por 24h (N=6/por grupo). Depois de fixados, os fragmentos foram lavados em água, desidratados em etanol, clarificados em xilol e incluídos em Paraplast (Merck, Darmstadt, Alemanha). Os cortes histológicos (4µm de espessura) fixados em Metacarn foram corados em Hematoxilina-Eosina para análise geral da morfologia ou submetidos à coloração tricômica de Tuchmann's Blue (DELBÈS *et al.*, 2006) para a determinação da frequência relativa (%) dos principais componentes teciduais da próstata, pela análise estereológica. Esse tricromico foi usado pois cora diferentemente os compartimentos intraprostáticos evidenciando o epitélio acinar em marrom-alaranjado, secreção em azul, componentes estromais como fibras colágenas em tom azul anil, vasos sanguíneos e fibras musculares em alaranjado. As análises estereológicas seguiram o método da contagem de pontos fazendo uso do retículo

de Weibel (WEIBEL, 1966). Para tanto, foram utilizados cortes histológicos de seis animais diferentes por grupo. Para cada corte foram digitalizados 20 campos microscópicos contíguos, com a objetiva de 20X. As estimativas dos compartimentos teciduais foram determinadas com o uso de programa de análise de imagem Image-Pro Plus Media Cybernetics version 4.5 for Windows software, MD, USA.

Foi estimado a altura do epitélio acinar com o uso de imagens digitalizadas na objetiva de 100x, com o uso do programa de análise de imagem acima mencionado. Para essa estimativa foram utilizados cortes histológicos da próstata de cinco animais por grupo. Para cada corte foram capturados 10 campos microscópicos por animal e para cada campo, realizadas quatro medidas da altura epitelial, em regiões opostas do ácino, totalizando 200 medidas por grupo. Também foi estimada a frequência de ácinos contendo epitélio acinar atrófico no total de ácinos do corte histológico e a área ocupada por esses ácinos. Foi considerado epitélio atrófico aquele que continha células com núcleo achatado, paralelo a membrana basal e formato pavimentoso.

As análises histopatológicas foram realizadas utilizando-se dois cortes em diferentes profundidades, por animal, e um número total que variou de 5 a 12 animais por grupo. Foram identificadas as principais lesões teciduais em ambos os cortes, para determinação da incidência (número de animais que apresentaram a lesão/número total de animais) e contabilizados o número de focos de cada lesão, para estimativa da multiplicidade da lesão (número total de determinada lesão no grupo). Foram considerados focos inflamatórios quando havia pelo menos 15 células do sistema imune próximas.

6.5 Análises da proliferação celular e das células AR-Positivas

As reações imunocitoquímicas para identificação do receptor de andrógeno (AR) e do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) foram realizadas nos cortes histológicos que haviam sido previamente fixados em Paraformaldeído (4%). Resumidamente, os cortes foram submetidos a recuperação antigênica em tampão citrato (10mM pH 6,0) a 92°C por 40 minutos seguido de 20 min à temperatura ambiente. Em seguida, realizou-se o bloqueio das atividades de peroxidase endógena através da incubação com H₂O₂ 3% em metanol por 20 min (AR e PCNA), seguido do bloqueio das interações proteicas inespecíficas com leite desnatado 5% diluído em tampão PBS

(PCNA) ou TBS (AR) por 40 min em temperatura ambiente. Sequencialmente, os cortes foram incubados com anticorpo primário diluído em BSA1% com anti-PCNA (1:100, sc-56, Santa Cruz Biotechnology, CA, USA), durante 1 hora a 37°C ou anti-AR (1:75, sc816, Santa Cruz Biotechnology, CA, USA) overnight a 4°C. Na sequência os cortes foram lavados com tampão PBS (PCNA) ou TBS (AR), e a interação antígeno-anticorpo foi detectada através do kit Max Polymer (Novocastra, RE7260-K, Leica Biosystems) por 45 min cada a 37°C (PCNA e AR). A revelação da reação foi feita com diaminobenzidina-DAB (Liquid DAB + Substrate Chromogen System, Dako, K3468) durante 3 ou 2 min e a contra-coloração foi realizada em hematoxilina de Harris. Os controles negativos foram obtidos com a omissão do anticorpo primário.

A contagem das células PCNA-positivas foi obtida tanto no compartimento estromal como epitelial, em toda a área do corte, para tanto, todo corte foi digitalizado utilizando scanner Olympus Virtual Slide System (VS120-S5-OAI) em objetiva de 20x. O número total de células marcadas foi dividido pela área do corte, resultado na densidade celular de cada fragmento (n° cel/mm²). Para a frequência relativa de células AR-positivas, foram digitalizados 20 campos microscópicos contíguos em objetiva de 20x. Assim, foram estimadas todas as células marcadas no epitélio e no estroma das imagens. As contagens de ambas as análises foram realizadas com o auxílio do Image Pro Plus software (Media Cybernetics version 4.5 for Windows - MD, USA) em 5 animais por grupo.

7. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados quantitativos foram analisados estatisticamente pelo Software GraphPad Prism 6.0. Para identificar dados paramétricos ou não paramétricos realizou-se o teste de normalidade dos dados pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram considerados não paramétricos utilizando-se então do teste de Kruskal-Wallis seguido do teste Dunn's. Foram considerados significativos os valores de $P < 0,05$.

8. RESULTADOS

8.1. Alterações maternas ao desmame

Verificou-se que as mães tratadas com HSFD exibiram diminuição do peso corporal, aumento da glicemia e níveis de triglicérides elevados (Tab. 1).

8.2. Alterações metabólicas e hormonais na prole adulta

Como pode ser observado na Tabela 2, a ingestão materna de banha, resultou em aumento nos depósitos de gorduras epididimal e visceral nos grupos L (47% e 59%) e LCm (65% e 61%), bem como no índice de adiposidade. Além disso, a gordura periprostática aumentou em 81% no grupo L, quando comparado ao C (Tab. 2). O grupo LCm foi o único que apresentou aumento de peso corporal (~14%), em relação ao controle (C). Nas medidas de cintura e no índice glicêmico, nenhum grupo expressou diferença significativa. A análise do perfil lipídico mostrou aumento nos níveis de triglicérides dos grupos O e LCm, em relação ao C (Fig. 1A). O grupo O exibiu maiores níveis de colesterol HDL, em relação ao C (Fig. 1D). Não foram encontradas diferenças nos níveis séricos de testosterona entre os grupos (Tab. 2).

8.3. Alterações prostáticas

Não foram observadas alterações no peso úmido da próstata ventral em nenhum dos grupos (Tab. 2).

A análise microscópica não indicou alterações drásticas no padrão de maturação prostática, visto que todos os animais exibiram a próstata bem desenvolvida (Fig. 2). Contudo, constatou-se atrofia no epitélio acinar para os grupos O, L e LCm (Fig. 2F), conforme confirmado pela análise da altura epitelial (Fig. 4) e da frequência de ácinos com epitélio atrófico (Fig. 2F). A análise estereológica da frequência relativa do epitélio acinar corroborou a atrofia epitelial para os grupos O e L, e indicou também diminuição nessa frequência para o grupo LCm (Fig. 5). A análise estereológica também indicou aumento da frequência relativa do compartimento luminal no grupo L (Fig. 5F). Também se pôde evidenciar aumento na frequência relativa de fibras colágenas nos animais dos

grupos L e LCm, frente ao C. Além disso, a frequência relativa dos vasos sanguíneos foi menor para os animais do grupo O (Fig. 5).

As principais alterações e lesões patológicas encontradas estão ilustradas na Figura 3. Notou-se um aumento de células do sistema imune no estroma prostático do grupo L, em especial linfócitos e em menor número monócitos (Fig. 3A e 3F). Nesse grupo, e no grupo LCm foi possível observar uma grande quantidade de linfócitos no interior dos vasos sanguíneos (Fig. 3A-B), aderidos ao endotélio (Fig. 3B) ou formando infiltrados leucocitários perivasculares (Fig. 3C). Esses últimos foram considerados focos inflamatórios, na análise histopatológica. Assim, constatou-se que o grupo L exibiu incidência de 78% de focos inflamatórios, contra 29% do C, que foi reduzida para 36% no grupo LCm. O grupo O, também exibiu incidência de 40% de focos inflamatórios enquanto o Cm exibiu 8% (Tab. 3) Contudo, esses focos não se apresentavam obrigatoriamente localizados ao redor dos vasos. Foi detectado, ainda, a ocorrência de focos de proliferação intra-epitelial nos grupos O e L (Fig. 3 D-E).

A dieta materna rica em banha promoveu o aumento das células PCNA-positivas no epitélio do grupo L somente quando comparado com Cm (Fig. 6F). Os demais grupos não apresentaram variações estatisticamente significativas com o grupo C ou entre si. Além disso, não houve variação na densidade de células positivas no estroma da próstata ventral (Fig. 6 G). A taxa de células AR-positivas aumentou expressivamente no epitélio acinar do grupo L (Fig. 7F). Tal aumento também foi observado em menor grau para o grupo O, mas não para o Cm ou LCm (Fig. 7F). Verificou-se diminuição nas células estromais AR-positivas apenas para o grupo O (Fig. 7G).

9. DISCUSSÃO

Esse estudo demonstra que diferentes componentes lipídicos na dieta materna podem levar à programação do desenvolvimento da próstata da prole na idade adulta e modular, de maneira permanente, a histofisiologia dessa glândula. Constatamos que o excesso de lipídios saturados (dieta rica em banha) na dieta materna, assim como a suplementação com baixa quantidade de óleo de milho, por um período de dez semanas, que incluiu a gestação e lactação, afetaram permanentemente a próstata da prole causando, principalmente, a atrofia do epitélio acinar, aumento do número de células AR

positivas no epitélio e inflamação. Constatamos, ainda, que quando acompanhados do consumo de curcumina, grande parte desses efeitos foram evitados ou atenuados, o que sugere uma ação benéfica desse componente da dieta, contra os efeitos causados pelos lipídios da dieta materna.

9.1. Perfil metabólico materno e modulação do metabolismo da prole

A interpretação dos efeitos causados na prole pelos componentes da dieta materna requer a análise do perfil metabólico das mães. Nossos dados mostram que as mães que foram alimentadas com ração rica em banha de porco apresentaram alta glicemia e níveis de triglicerídeos 74% mais altos que as do grupo C (Tab. 1), dois indicativos de seu estado diabético. Para os demais grupos experimentais, não foram notadas alterações nos parâmetros biométricos e metabólicos das mães analisados, em comparação com C, como níveis de colesterol total, exceto aumento na glicemia para o grupo Cm e aumento de respectivamente 35, 34 e 32% nos níveis de triglicerídeos das mães dos grupos O, Cm e LCm. Esses dados necessitam ser completados para um número maior de mães, mas, até o momento, eles indicam que as mães de todos os grupos experimentais exibiram hipertrigliceridemia e as mais afetadas foram as tratadas com dieta rica em banha (grupo L), que se tornaram diabéticas.

Os animais do grupo L exibiram na idade adulta aumento dos depósitos de gorduras epididimal, e visceral e acréscimo de aproximadamente 50% no índice de adiposidade, em relação a C, além de tendência no aumento da glicemia (Tab. 2). Assim, infere-se que os filhos de mães que consumiram a dieta com banha foram expostos a um ambiente intra-uterino hiperglicêmico e rico em triglicerídeos que resultou nas alterações persistentes no metabolismo da prole aqui observadas, como a maior adiposidade e glicemia, sem, contudo, alterar drasticamente o metabolismo lipídico. Nossos dados são semelhantes a estudos realizados com roedores, em que um cenário de hiperglicemia materna, decorrente de dieta HSFD, promoveu aumento de gordura visceral e alterações metabólicas em seus descendentes ao longo da vida (LIANG et al., 2009). Estudo anterior do laboratório no qual mães obesas e tratadas com dieta rica em lipídios insaturados na gestação e lactação indicou que os filhos não tiveram aumento do índice de adiposidade na idade adulta, como observado aqui, mas se tornaram resistentes à insulina (PYTLOWANCIV et al., 2016). Nossos achados são coerentes com dados clínicos que demonstraram que o diabetes e a obesidade materna potencializam o desenvolvimento de

doenças na prole a longo prazo, contribuindo com alterações metabólicas (síndrome metabólica) (SYMONDS et al., 2009; SANDOVICI et al., 2011).

Deve ser notado que o grupo LCm, cujas mães exibiram apenas aumento nos níveis de triglicerídeos, também exibiu maior adiposidade e glicemia na idade adulta, além de redução dos níveis de colesterol LDL. Neste grupo também houve a ação benéfica da curcumina em termos do metabolismo lipídico, visto que o colesterol LDL, considerado prejudicial, é reduzido. Sabe-se que 70% do LDL circulante é removido do sangue através de endocitose mediada pelo receptor de LDL (LDLR) pelos hepatócitos e a curcumina reduz a expressão desse receptor (TAI et al., 2014). Assim, o consumo desse componente alimentar pelas mães pode ter afetado a expressão desse receptor.

A prole cujas mães foram suplementadas com óleo de milho (O) também exibiu desregulação na homeostase dos lipídios circulantes, uma vez que apresentaram altos níveis de triglicerídeos e de colesterol HDL, embora o colesterol total não tenha sido afetado. Estudos sobre os efeitos do óleo de milho no metabolismo lipídico indicam que os fitoesteróides naturalmente presentes na composição deste óleo, comprovadamente diminuem os níveis séricos de colesterol pois reduzem absorção desses lipídios (HOWELL *et al.*, 1998; OSTLUND *et al.*, 2002). Apesar da quantidade de óleo de milho consumida pelas mães ter sido baixa (100µl/kg, em dias alternados), estima-se, segundo as especificações dos produtores, que ela contenha 0,83mg de fitoesteróides. Portanto, essa quantidade de fitoesteróides foi capaz de modular o metabolismo sistêmico de lipídios, levando ao aumento de colesterol HDL e triglicerídeos. Não eram objetivos desse estudo esclarecer por quais mecanismos o óleo de milho possa ter atuado sobre o metabolismo lipídico, mas uma das hipóteses a ser testada futuramente é que ele regule a expressão das enzimas hepáticas envolvidas com a síntese de triglicerídeos, como a esteroil CoA dessaturase ou fatores de transcrição que a regulam, como o “sterol regulatory element-binding protein” SREBP1c (FLOWERS AND NTAMBI, 2008). É importante destacar que outro estudo do laboratório também indicou que a suplementação materna com óleo de milho na gestação afetou o metabolismo lipídico da prole de gerbilos.

Estudos recentes com humanos, revelaram que ao receber doses diárias de curcumina (1000 ou 1890 mg/dia em doses fracionadas), os pacientes tiveram redução nos níveis de colesterol total, colesterol LDL, triglicerídeos, colesterol HDL e ácido úrico

(YANG et al., 2014; PANAHI et al., 2016). Apesar dos efeitos benéficos desse fitoterápico sobre o metabolismo lipídico ser bem conhecido, os efeitos sobre a prole, via dieta materna, ao que sabemos, ainda não foram descritos. Os resultados aqui obtidos mostram que a curcumina foi capaz de evitar as alterações no metabolismo lipídico induzidas pela ingestão materna de óleo de milho, mas não impediu a hipertrigliceridemia no grupo LCM, apesar de diminuir o colesterol LDL neste grupo. Conforme mencionado anteriormente, esses efeitos podem ter ocorrido pela interferência diferencial dessa molécula na expressão de enzimas envolvidas com a síntese e metabolismo desses componentes lipídicos (PAN et al., 2017). Assim, tornam-se necessárias análises de expressão gênica para esclarecer os mecanismos pelos quais os diferentes componentes da dieta materna aqui avaliados possam ter modulado o metabolismo lipídico da prole.

9.2. Efeitos da dieta materna na histologia da próstata

A análise dos efeitos dos diferentes componentes da dieta materna revelou que o grupo tratado com dieta rica em banha e o suplementado com óleo de milho foram os mais afetados no que se refere à histologia da próstata. Para ambos, observou-se detrimento da porção funcional da glândula (componente acinar) - evidenciado pela análise estereológica, pela redução da altura do epitélio acinar e pela frequência de ácinos exibindo atrofia epitelial. A redução da altura epitelial aqui observada pode ser reconhecida como atrofia simples, que acometeu grande porcentagem dos ácinos (BILLIS, 2010). Esse quadro de atrofia parece ser uma característica comum de distúrbios metabólicos e do consumo excessivo de lipídios, que acomete a porção intermediária da glândula (RIBEIRO et al., 2012b), mas ao que sabemos esse é o primeiro relato que ela pode ser induzida na próstata adulta pelo ambiente nutricional materno.

A curcumina melhorou a atrofia epitelial tanto no grupo Cm, como no LCM, mas para esse último a próstata ainda exibe aumento dos componentes estromais, em especial das fibras colágenas. Assim, a análise estereológica revelou que o consumo materno da banha, ou da banha com a curcumina/óleo de milho, eleva a frequência dos componentes colagênicos da próstata. O aumento das fibras colágenas já foi descrito em outros sistemas dentro de um contexto hiperglicêmico (AOUFI et al., 2007; LAMERS et al., 2007). Gobbo et al. (2012) verificaram que a condição diabética alterou a frequência dos componentes estromais, sobretudo, com aumento considerável das fibras colagênicas na próstata ventral de ratos, em detrimento da diminuição do epitélio acinar. Um drástico aumento de fibras colágenas, caracterizado com hiperplasia estromal, foi observado na

próstata de ratos em quadro de obesidade induzido pelo consumo de dieta hiperlipídica (RIBEIRO et al., 2012b). Nesse caso, a hiperplasia estromal foi acompanhada de aumento de FGF-2 (RIBEIRO et al., 2009). Sabe-se que o remodelamento estromal descrito durante a progressão do câncer de próstata é relacionado com a diminuição da camada fibromuscular e aumento de colágeno tipo I, além da transformação de fibroblastos em miofibroblastos (TUXHORN et al., 2002). Ao que sabemos, esse é o primeiro relato indicando sinais de remodelação estromal causados na próstata da prole, pelo consumo materno de dieta rica em lipídios saturados. Ao analisar o estado metabólico dos grupos L e LCm, constatamos que ambos são hiperglicêmicos. Tal resposta prostática pode ser consequência de alterações no metabolismo de insulina, conforme tem sido constatado em estudos anteriores (GOBBO et al., 2012; RIBEIRO et al., 2012b). Também não podemos descartar a hipótese de que o ambiente intra-uterino hiperglicêmico tenha afetado, por mecanismos epigenéticos, a expressão de fatores parácrinos responsáveis por essas alterações, como o próprio FGF-2.

9.3. Efeitos na expressão de AR e na proliferação celular

Os andrógenos, e seus receptores específicos (AR), são fundamentais para a fisiologia prostática, atuando como fator de sobrevivência, no controle da proliferação celular e da secreção prostática (CUNHA et al., 2004). A persistência da ativação de AR é inexorável para a sobrevivência das células cancerígenas prostáticas e progressão da doença, mesmo após a terapia de privação androgênica (CUCHIARA et al., 2017). Inúmeros estudos constataram que o consumo excessivo de lipídios na dieta reduz os níveis de andrógenos circulantes, desregula o AR, e interfere em vias de sinalização intracelulares, aumentando a proliferação celular, focos inflamatórios e resultando em maior incidência de lesões pré-malignas e malignas na glândula (CAI et al., 2001; RIBEIRO et al., 2012a, 2012b; FURRIEL et al., 2014; SILVA et al., 2014; JESUS et al., 2015; PYTLOWANCIV et al., 2016). Além disso, existem várias evidências na literatura que tipos específicos de lipídios na dieta podem afetar diferencialmente a expressão de receptores nucleares na próstata, em especial o AR (ESCOBAR et al. 2009; RIBEIRO et al., 2012a, 2012b; FURRIEL et al., 2014; SILVA et al., 2014). Os ácidos graxos saturados da banha de porco, quando consumidos por ratos Wistar em dietas normolipídicas (7% de lipídios), durante a maturação sexual, aumentam a proliferação celular, a expressão dos receptores de andrógeno (AR) na próstata na idade adulta, e de outros receptores nucleares como os receptores γ de proliferação do peroxissomos (PPAR γ) (ESCOBAR et

al. 2009). Essas alterações foram acompanhadas de aumento dos níveis de testosterona sérica. O aumento da proliferação celular na próstata também é uma consequência comum ao consumo de dieta hiperlipídicas; nestas situações geralmente ocorre diminuição dos níveis de testosterona, como tem sido constatado em experimentos de tratamento de ratos adultos com dieta rica com lipídios insaturados (RIBEIRO et al., 2012a; RIBEIRO et al., 2014). Nesse caso verificou-se diminuição da expressão de AR e aumento de ER β (RIBEIRO et al., 2012a), após um consumo por 15 semanas, enquanto o consumo prolongado (30 semanas) aumentou a expressão de AR e diminuiu a de ER α (RIBEIRO et al., 2014). Portanto, os achados são bastante variáveis, dependendo da natureza do lipídeo e período de consumo.

Os efeitos transgeracionais dos lipídios na próstata, via dieta materna, ainda são pouco conhecidos (PYTLOWANCIV et al., 2016). Aqui, constatamos que o consumo materno da banha de porco aumenta consideravelmente a frequência de células AR-positivas no epitélio acinar, o que também ocorreu em menor grau com o consumo de óleo de milho, mas não ocorreu quando a banha e a curcumina/óleo de milho são consumidos simultaneamente (Fig. 7). É importante destacar que o aumento de células AR-positivas no epitélio acinar aqui observado, não foi direcionado por alterações nos níveis séricos de testosterona visto que esses níveis não variaram entre os grupos. Dados muito recentes de nosso grupo indicaram que o consumo materno de óleo de milho ou da banha durante a gestação, também aumentou a expressão de AR, na próstata de gerbilos adultos, sem afetar os níveis de testosterona circulantes (JESUS, 2018). Portanto, o excesso de lipídios saturados na dieta materna, aumenta a expressão de AR na próstata da prole na idade adulta em duas espécies diferentes de roedores, independentemente das alterações nos níveis de testosterona. Temos verificado, em estudo anterior, que a dieta materna rica em lipídios insaturados, quando acompanhada de obesidade materna, não aumentou a expressão de AR na próstata, mas sim de LXR α e PPAR γ (PYTLOWANCIV et al., 2016). Nesse caso verificou-se um estado hiperproliferativo da próstata, mesmo sem alterações significativas nos níveis de testosterona sérica. (PYTLOWANCIV et al., 2016). Portanto, em conjunto, os dados acima mencionados revelam que os componentes lipídicos da dieta materna podem modular a expressão de AR na próstata da prole adulta e de outros receptores nucleares, de maneira não associada aos níveis séricos de andrógenos.

A prole de mães tratadas com banha apresentou aumento da densidade de células PCNA-positivas, mas esse dado não mostrou diferença estatística. Não foi possível examinar a expressão de outros receptores que atuam como sensores de lipídios (LXR e PPAR), nem tampouco dos receptores de estrógeno, os quais são diretamente influenciados pelo ambiente nutricional lipídico. É provável que os próprios ácidos graxos da dieta rica em banha, ou os fitoesteróides tenham interferido nos mecanismos regulatórios e aumentado a expressão de AR. Vários mecanismos epigenéticos podem estar implicados no aumento da expressão de AR, como alteração nos níveis de metilação de histonas, por histona-metiltransferase (HMT) e histona-desmetilases (HDM), ou de acetilação, por acetiltransferases (HAT) e desacetilases (HDAC) (CUCHIARA et al., 2017).

9.4. Alterações patológicas na próstata

Além da atrofia epitelial, a principal alteração constatada na próstata foi o aumento de focos inflamatórios, em especial nos filhos de mães tratadas com banha. Esses focos restringiam-se ao compartimento estromal, caracterizando-se pela presença de linfócitos, não sendo encontrados sinais de invasão acinar. Nessa análise foi possível verificar que os grupos L e LCm exibiram um padrão de inflamação caracterizado pela associação dos linfócitos na proximidade dos vasos sanguíneos e grande concentração destas células na luz dos vasos ou associadas ao endotélio (Figs 4A e 4C). Além disso, aparentemente os grupos L e LCm exibiram alta densidade de linfócitos no estroma glandular, além de outras células do sistema imune como monócitos. O uso da imunoterapia com vacina para o PCa em ratos, tem sido eficaz no controle da proliferação tumoral, porém essa técnica mostrou aumentar consideravelmente o número de linfócitos T reguladores (Tregs), identificados em alta densidade nos vasos sanguíneos, suprimindo assim, a resposta imunológica (MO et al., 2018). Os autores destes estudos indicam que animais com aumento de linfócitos Tregs são correlacionados com mal prognóstico, uma vez que o aumento dessas células descontrola o sistema imunológico, exacerbando a resposta inflamatória (Mo et al., 2018). Assim, condições inflamatórias que desregulam o número de células Tregs, acarretam em prejuízo para o sistema imune, como observados em nossos resultados. Essas características não foram observadas nos grupos O nem no grupo C, cujas células inflamatórias formaram focos dispersos no estroma, sem associação específica aos vasos e sem aumento da densidade de linfócitos. Em conclusão, a exceção de um animal do grupo LCm que apresentou uma inflamação difusa na próstata,

para os demais animais dos grupos L e LCm, podemos sugerir que o consumo materno de banha induziu uma inflamação de baixo grau.

Existem amplas evidências que os lipídios da dieta podem favorecer a inflamação (CALDER et al., 2013; WANG et al., 2012). É o caso dos ácidos graxos saturados e os poliinsaturados ômega-6 para os quais têm sido relatadas ação pró-inflamatória (WANG et al., 2012), enquanto que para o ômega-3 ácido decosaheptaenóico (DHA) tem efeito anti-inflamatório (TODORIC et al., 2006). Os ácidos graxos saturados são componentes dos Lipolissacarídeos (LPS) e ligantes de "Tool-like receptors" tipo 4 (TLR-4). A ação pró-inflamatória dos ácidos graxos saturados podem envolver mecanismo dependente ou independente de TLR-4 (TENG et al., 2014). No primeiro caso, envolve vários tipos de mecanismos, incluindo o aumento interleucina 6 (IL-6) e da via de sinalização do fator NF- κ B. O mecanismo independente de TLR-4 está relacionado a produção de espécies reativas de oxigênio e aumento da secreção de interleucina-1 β (IL-1 β) (TENG et al., 2014). Os efeitos inflamatórios também podem ser resultantes da formação de macrófagos M1 que produzem altas concentrações de citocinas pró-inflamatórias como Fator de Necrose Tumoral α (TNF α) e IL6. O aumento de focos inflamatórios na próstata é um evento comum do consumo de dietas rica em lipídios (RIBEIRO et al., 2012a; JESUS et al, 2015), mas os processos biológicos que direcionam a inflamação na próstata ainda são pouco compreendidos. Análises adicionais de dosagem desses mediadores e caracterização das populações de células do sistema imune são necessárias para melhor caracterizar quais os eventos foram ativados no caso da dieta materna. Nesse cenário, além de focalizar a próstata deveremos dar ênfase ao tecido adiposo periprostático que aumentou nos grupos L e LCm, e pode estar afetando a resposta imunológica prostática.

Nossos dados indicam que a curcumina evitou as alterações no número de células AR-positivas, induzidos pelo consumo materno de banha de porco ou de óleo de milho. Nossos dados também complementam a literatura quando sugerem que os grupos que receberam curcumina apresentaram menor densidade de células em proliferação, indicando a ação antiproliferativa da curcumina. Além disso, eles também indicam a ação anti-inflamatória desse composto alimentar. Em conjunto, esses dados são coerentes com estudos anteriores em que a curcumina suprime vias de sinalização celular que estimulam a proliferação celular e inibem respostas inflamatórias (BULLO et al., 2007; SHAH et

al., 2008; BASTOS et al., 2009; NOORAFSHAN & ASHKANI-ESFAHANI, 2013; KUNNUMAKKARA et al., 2016). Existem inúmeros relatos de estudos in vivo e in vitro da sua ação inibidora sobre a via inflamatória NF-kB (CHENDIL et al., 2004; SHANKAR et al., 2008; KHAN et al., 2010).

10. CONCLUSÕES

Os resultados obtidos indicam que a dieta materna rica em banha de porco, durante a gestação e lactação, afeta principalmente a porção funcional da glândula prostática da prole masculina adulta, resultando em alterações histopatológicas como aumento da atrofia do epitélio acinar e da resposta inflamatória, devido a maior incidência de linfócitos no interior de vasos sanguíneos. A banha de porco também afetou a desregulação de AR no epitélio da próstata sem alterar, contudo, os níveis de andrógenos circulantes. Quando houve ingestão materna do óleo de milho nos mesmos períodos, a prole apresentou alterações no metabolismo lipídico, atrofia epitelial em menor grau, assim como na expressão de AR e de focos inflamatórios. Por fim, a suplementação de curcumina promoveu melhoras nas alterações do metabolismo lipídico, e principalmente sobre a histofisiologia da próstata ventral da prole, normalizando a expressão tecidual de AR, revertendo a frequência de ácinos atróficos e amenizando a resposta inflamatória, consequentes da programação do desenvolvimento da próstata da prole, pelos diferentes lipídios, em diferentes níveis de modulação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AOUFI S. E. L.; GENDRE P.; SENNOUNE S. R.; RIGOARD P.; MAIXENT J. M.; GRIENE L. A high calorie diet induces type 2 diabetes in the desert sand rat (*psammomys obesus*). **Cellular and Molecular Biology**. v. 53, p. 943-953, 2007.
- BASTOS, D.H.M.; ROGERO, M.M.; ARÊAS J.A.G.; Effects of dietary bioactive compounds on obesity induced inflammation. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 5, n.53, p. 646-656, 2009.
- BERSTAD, P.; KONSTANTINOVA, S.V.; REFSUM, H.; NURK, E.; VOLL, S.S.E.; TELL, G.S.; UELAND, P.M.; DREVON, C.A.; URSIN, G.; Dietary fat and plasma total homocysteine concentrations in 2 adult age groups: the Hordaland Homocysteine Study. **The American journal of clinical nutrition**. Los Angeles, CA. v. 85, n. 6, p.1598-1605, 2007.
- BILLIS, A. Prostatic Atrophy. Clinicopathological Significance. **Internacional Brazilian Journal of the Urology**. v.36, n.4, p.401-409, 2010.
- BORENGASSER, S. J.; LAU, F.; KANG, P.; BLACKBURN, M. L.; RONIS, M. J. J.; BADGER, T. M.; SHANKAR, K. Maternal obesity during gestation impairs fatty acid oxidation and mitochondrial SIRT3 expression in rat offspring at weaning. **PLoS ONE** v.6, n.8, 2012.
- BULLO, M.; CASAS-AGUSTENCH, P.; MIGO-CORREIG, P.; ARANCETA, J.; SALASSALVADO, J.; Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. **Public Health Nutrition**. v.10, n.10, p. 1164-1172, 2007.
- CAGIGAL, I.R.; ALONSO, A.F.; SÁNCHEZ, A.B.; Dieta y cáncer de próstata. **Actas Urológicas Españolas**, v. 27, n.6, p. 399-409, 2003.
- CAI, X.; HALEEM, R.; ORAM, S.; CYRIA, C.J.; JIANG, F.; GRAYHACK, J.T.; KOZLOWSKI, J.M.; WANG, Z.; High-fat diet increases the weight of rat ventral prostate. **Prostate**, v.49, p.1-8, 2001.
- CALDER P. C.; AHLUWALIA N.; ALBERS R.; BOSCO N.; BOURDET-SICARD R.; HALLER D.; HOLGATE S. T.; JONSSON L. S.; LATULIPPE M. E.; MARCOS A. A consideration of biomarkers to be used for evaluation of inflammation in human nutritional studies. **British Journal of Nutrition**. v. 109, (Suppl 1), 2013.
- CHAN, J.M.; HOLICK, C.N.; LEITZMANN, M.F.; RIMM, E.B.; WILLET, W.C.; STAMPFER, M.J.; GIOVANNUCCI, E.L.; Diet after diagnosis and the risk of prostate cancer progression, recurrence and death (United States). **Cancer Causes Control**., v.17, n. 2, p.199-208, 2005.
- CHENDIL D.; RANGA R. S.; MEIGOONI D.; SATHISHKUMAR S.; AHMED M. M. Curcumin confers radiosensitizing effect in prostate cancer cell line PC-3. **Oncogenesis**. v. 23, n. 8, p. 1599-1607, 2004.
- CUCHIARA V.; YANG J. C.; MIRONE V.; GAO A. C.; ROSENFEL M. G.; EVANS C. P. Epigenomic Regulation of Androgen Receptor Signaling: Potential Role in Prostate Cancer Therapy. **Cancers**. v. 9, n. 1, 2017.
- CUNHA G. R.; RICKE W.; THOMSON A.; MARKER P. C.; RISBRIDGER G.; HAYWARD S. W.; WANG Y. Z.; DONJACOUR A. A.; KURITA T. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development.

Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology; v. 92, n. 4, p. 221-236, 2004.

DELBÈS G.; LEVACHER C.; HABERT R. Estrogen effects on fetal and neonatal testicular development. **Reproduction**. v. 132, n. 4, p. 527-538, 2006.

ESCOBAR, E.; GOMES-MARCONDES, M.C.C.; CARVALHO, H.F.; Dietary fatty acid quality affects AR and PPAR γ levels and prostate growth. **Prostate**, v. 69, p. 548-558, 2009.

FLORES, M.B.; ROCHA, G.Z.; DAMAS-SOUZA, D.M.; OSÓRIO-COSTA, F.; DIAS, M.M.; ROPELLE, E.R.; CAMARGO, J.A.; DE CARVALHO, R.B.; CARVALHO, H.F.; SAAD, M.J.; CARVALHEIRA, J.B.; Obesity-induced increase in tumor necrosis factor- α leads to development of colon cancer in mice. **Gastroenterology**. v.143, n.3, p.741-753, 2012.

FLOWERS M. T.; NTAMBI J. M. Role of stearoyl-coenzyme A desaturase in regulating lipid metabolism. **Current opinion in lipidology**. v. 19, n. 3, p. 248 – 256, 2008.

FURRIEL, A.; CAMPOS-SILVA, P.; SILVA, P.C.G.P.; COSTA, W.S.; SAMPAIO, F.J.B.; GREGÓRIO, B.M.; Diets Rich in Saturated and Polyunsaturated Fatty Acids Induce Morphological Alterations in the Rat Ventral Prostate. **PLOS one**, v.9, n.7, 2014.

GOBBO M. G.; RIBEIRO D. L.; TABOGA S. R.; GOES R. M. Short-term stromal alterations in the rat ventral prostate following alloxan-induced diabetes and influence of insulin replacement. **Micron**. v. 43, n 2, p. 326-333, 2012.

GOMBAR, F.M.; RAMOS, C.F.; Perinatal malnutrition programs gene expression of leptin receptors isoforms in testis and prostate of adult rats. **Regulatory Peptides**, v.184, p.115–120, 2013.

HOWELL T. J.; MACDOUGALL D. E.; JONES P. J. H. Phytosterols partially explain differences in cholesterol metabolism caused by corn or olive oil feeding. **Journal of Lipid Research**. v.39, p. 892-900, 1998.

JACKSON, C.M.; ALEXANDER, B.T.; ROACH, L.; HAGGERTY, D.; MARBURY, D.C.; HUTCHENS, Z.M.; FLYNN, E.R.; MARIC-BILKAN, C.; Exposure to maternal overnutrition and a high-fat diet during early postnatal development increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**. v.302, p. 774–783, 2012.

JESUS M. M. Interferência da exposição gestacional ao Di-N-Butil Ftalato e do consumo excessivo de lipídios saturados sobre a próstata do gerbilo: alterações histopatológicas e mecanismos envolvidos. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas- Unicamp, Campinas-SP, 2018.

JESUS, M.M.; NEGRIN, A.C.; TABOGA, S.R.; PINTO-FOCHI, M.E.; GÓES, R.M.; Histopathological alterations in the prostates of Mongolian gerbils exposed to a high-fat diet and di-n-butyl phthalate individually or in combination. **Reproductive Toxicology**, v.17, n.52, p.26-39, 2015.

JEYAKUMAR, S.M.; LOPAMUDRA, P.; PADMINI, S.; BALAKRISHNA, N.; GIRIDHARAN, N.V.; VAJRESWARI, A.; Fatty acid desaturation index correlates with body mass and adiposity indices of obesity in Wistar NIN obese mutant rats, strains WNIN/Ob and WNIN/GR-Ob. **Nutrition & Metabolism**. v.6, n.27, 2009.

- KANTER M.; AKTAS C.; ERBOGA M. Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. **Molecular Nutrition and Food Research**. v.57, p. 1578-1585, 2013.
- KELESIDIS T.; KELESIDIS I.; CHOU S.; MANTZOROS C. S. Narrative Review: The Role of Leptin in Human Physiology: Emerging Clinical Applications. **American International Medicine**. v. 152, n. 2, p. 39-100, 2011.
- KHAN S. Examination of curcumin-induced heat shock protein gene expression in *Xenopus laevis* A6 kidney epithelial cells. Thesis Ph.D., Waterloo's Institutional Repository, Ontario, Canada, 2010.
- KUNNUMAKKARA, A.B.; BORDOLOI, D.; PADMAVATHI, G.; MONISHA, J.; ROY, N.K.; PRASAD, S.; AND AGGARWAL, B.B. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. **British Journal of Pharmacology**, 2016.
- LAMERS M.L.; GIMENES F.A.; NOGUEIRA F.N.; NICOLAU J.; GAMA P.; SANTOS M.F. Chronic hyperglycaemia increases TGF β 2 signaling and the expression of extracellular matrix proteins in the rat parotid gland. **Matrix Biology**. v. 26, n. 7, p. 572-582, 2007.
- LEE W. J.; CHIEN M. H.; CHOW J. M.; CHANG J. L.; WEN Y. C.; LIN Y. W.; CHENG C. W.; LAI G. M.; HSIAO M.; LEE L. M. Nonautophagic cytoplasmic vacuolation death induction in human PC-3M prostate cancer by curcumin through reactive oxygen species -mediated endoplasmic reticulum stress. **Scientific Reports**. v. 5, 2015.
- LIANG C.; OEST M. E.; PRATER M. R. Intrauterine exposure to high saturated fat diet elevates risk of adult-onset chronic diseases in C57BL/6 mice. **Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 86, n.5, p. 377-384, 2009.
- LOVEGROVE, C.; AHMED, K.; CHALLACOMBE, B.; KHAN, M.S.; POPERT, R.; DASGUPTA, P.; Systematic review of prostate cancer risk and association with consumption of fish and fish-oils: analysis of 495,321 participants. **International Journal of Clinical Practice**. v.69, n.1, p.87–105, 2015.
- MIMEAULT, M.; BATRA, S.K. "Potential Applications of Curcumin and Its Novel Synthetic Analogs and Nanotechnology-Based Formulations in Cancer Prevention and Therapy". **Chinese Medicine** v.6, n. 2011, p. 31, 2016.
- NEWBOLD, R.R.; PADILLA-BANKS, E.; SNYDER, R.J.; PHILLIPS, T.M. e JEFFERSON, W.N. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. **Reproductive Toxicology**.; v.23, n.3, p. 290–296, 2007.
- NOORAFSHAN, A.; ASHKANI-ESFAHANI, S. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. **Current Pharmaceutical Design**. v.19, p. 2032-2046, 2013.
- OHTSU, H.; XIAO, Z.; ISHIDA, J.; Antitumor agents. 217. Curcumin analogues as novel androgen receptor antagonists with potential as anti-prostate cancer agents. **Journal of Medicine Chemistry**; v.45, n.23, p. 5037-5042, 2002.
- OSTLUND R. E.; RACETTE S. B.; OKEKE A.; STENSON W. F. Phytosterols that are naturally present in commercial corn oil significantly reduce cholesterol absorption in humans. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v. 75, n. 6, p. 1000-1004, 2002.
- PANAHI Y.; KIANPOUR P. P.; MOHTASHAMI R.; JAFARI R.; SIMENTAL-MENDÍA L. E.; SAHEBKAR A. P. Curcumin Lowers Serum Lipids and Uric Acid in

Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**. v. 68, n. 3, p. 223-229, 2016.

PAULI, J.R.; ROPELLE, E.R.; CINTRA, D.E.; CARVALHO-FILHO, M.A.; MORAES, J.C.; DE SOUZA, C.T.; VELLOSO, L.A.; CARVALHEIRA, J.B.; SAAD, M.J.; Acute physical exercise reverses S-nitrosation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1 and protein kinase B/Akt in diet -induced obese Wistar rats. **Journal of Physiology**.; v. 586, n.2, p. 659-71, 2008.

PYTLOWANCIV, E.Z.; PINTO-FOCHI, M.E.; REAME, V.; GOBBO, M.G.; LISBOA, D.L.; TABOGA, S.R.; GÓES, R.M.; Differential ontogenetic exposure to obesogenic environment induces hyperproliferative status and nuclear receptors unbalances in the rat prostate at adulthood. **The Prostate**, v.76, p. 662–678, 2016.

RAMOS C.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 Journal of Andrology**. v. 12, n. 2, p.180-185, 2010.

REEVES P. G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76 A diet. **Journal of Nutrition**. v.127, p.838S-841S, 1997.

RIBEIRO D. L.; TABOGA S. R.; GÓES R. M. Diabetes induces stromal remodelling and increase in chondroitin sulphate proteoglycans of the rat ventral prostate. **International Journal of Experimental Pathology**. v. 90, p. 400–411, 2009.

RIBEIRO, D.L.; PINTO, M.E.; MAEDA, S.Y.; TABOGA, S.R.; GÓES, R.M.; RM. High fat-induced obesity associated with insulin-resistance increases FGF-2 content and causes stromal hyperplasia in rat ventral prostate. **Cell Tissue Research**., v.349, p.577–588, 2012b.

RIBEIRO, D.L.; PINTO, M.E.; RAFACHO, A.; BOSQUEIRO, J.; MAEDA, S.Y.; ANSELMO-FRANCI, J.A.; TABOGA, S.R.; GÓES, R.M.; High-fat diet obesity associated with insulin resistance increases cell proliferation, estrogen receptor, and PI3K proteins in rat ventral prostate. **International Journal of Andrology**. v. 33, n. 5, p. 854-65, 2012a.

RINALDI J. C.; JUSTULIN L. A.; 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 Sciences**; v 92, p. 763–774, 2013.

ROPELLE, E.R.; PAULI, J.R.; CINTRA, D.E.; FREDERICO, M.J.; DE PINHO, R.A.; VELLOSO, L.A.; DE SOUZA, C.T.; Acute exercise modulates the Foxo1/PGC-1alpha pathway in the liver of diet-induced obesity rats. **The Journal of Physiology**. v.587, n. 9, p. 2069-2076, 2009.

SANDOVICI I.; SMITH N. H.; DR. NITERT, ACKERS-JOHNSON M.; URIBE-LEWIS S.; ITO Y.; JONES R. H.; MARQUEZ V. E.; CAIRNS W.; TADAYYON M.; O'NEILL L. P.; MURRELL A.; LING C.; CONSTÂNCIA M.; OZANNE S. E. Maternal diet and aging alter the epigenetic control of a promoter-enhancer interaction at the Hnf4a gene in rat pancreatic islets. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of American**. v. 108, n. 13, p. 5449-5454, 2011.

SHAH, A.; MEHTA, N.; REILLY, M.P.; Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. v.32, n.6, p. 638-644, 2008.

SHANKAR, K.; HARRELL, A.; LIU, X.; GILCHRIST, J.M.; RONIS, M.J.J.; BADGER, T.M.; Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology**, v.294, p. 528-538, 2008.

SILVA, S.A.; GOBBO, M.G.; PINTO-FOCHI, M.E.; RAFACHO, A.; TABOGA, S.R.; ALMEIDA, E.A.; GOES, R.M.; RIBEIRO, D.L.; Prostate hyperplasia caused by long-term obesity is characterized by high deposition of extracellular matrix and increased content of MMP-9 and VEGF. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v.96, n.1, p.21-30, 2014.

SYMONDS M. E.; BUDGE H. Nutritional models of the developmental programming of adult health and disease. **Proceedings of the Nutrition Society**. v. 68, n. 2, p. 173-178, 2009.

TAI MH.; CHEN P-K.; CHEN P-Y.; WU M-J.; HO C-T.; YEN J-H. Curcumin enhances cell-surface LDLR level and promotes LDL uptake through downregulation of PCSK9 gene expression in HepG2 cells. **Molecular Nutrition Food Research**. v. 58, n. 11, 2014.

TAYLOR, B.A.; PHILLIPS, S.J.; Detection of obesity QTLs on mouse chromosomes 1 and 7 by selective DNA pooling. **Genomics**. v. 34, n. 3, p. 389-398, 1996.

TENG K-T.; CHANG C-Y.; CHANG L. F.; NESARETNAM K. Modulation of obesity-induced inflammation by dietary fats: mechanisms and clinical evidence. **Nutrition Journal**. v. 13, p.12, 2014.

TODORIC J.; LOFFLER M.; HUBER J.; BILBAN M.; REIMERS M.; KADL A.; ZEYDA M.; WALDHAUSL W.; STULNIG T. M.; Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids. **Diabetologia**. v. 49, p. 2109–2119, 2006.

TUXHORN J. A.; AYALA G. E.; SMITH M. J.; Reactive Stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. **Clinical Cancer Research**, v. 8, p. 2912–2923, 2002.

VIKRAM, A.; RAMARAO, P.; Lipids in the Pathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia: Emerging Connections. **Intech**. 2012.

VINSON, J.A.; HAO, Y.; SU, X.; ZUBIK, L.; Phenol antioxidant quantity and quality in foods: vegetables. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** v. 46, p. 3630–3634, 1998.

WANG Z.; LIU D.; WANG F.; LIU S.; ZHAO S.; LING E. A.; HAO A. Saturated fatty acids activate microglia via Toll-like receptor 4/NF-kappaB signalling. **British Journal of Nutrition**. v. 107, p. 229–241, 2012.

WEIBEL, E.R.; KISTLER, G.S.; SCHERLE, W.F.; Practical stereological methods for morphometric cytology. **The Journal of Cell Biology** v.30, p. 23-37, 1966.

WU, G.; IMHOFF-KUNSCH, B.; GIRARD, A.W. Biological Mechanisms for Nutritional Regulation of Maternal Health and Fetal Development. **Pediatric and Perinatal Epidemiology**. v.26, n.1, p. 24-26, 2012.

YANG Y. S.; SU Y. F.; YANG H. W.; LEE Y. H.; CHOU J. I.; UENG K. C. Lipid-Lowering Effects of Curcumin in Patients with Metabolic Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Phytotherapy Research**. v.28, n. 12, 1770-1777, 2014.

ZHOU T.; YE L.; BAI Y.; SUN A.; COX B.; LIU D.; LI Y.; LIOTTA D.; SNYDER J. P.; FU H.; HUANG B. Autophagy and Apoptosis in Hepatocellular Carcinoma Induced by EF25-(GSH)₂: A Novel Curcumin Analog. **PlosOne**. v. 9, n. 9, p. e107876, 2014.

11.TABELAS

Tabela 1. Dados biométricos e metabólicos das mães.

Grupos*	Peso corporal (g)	Gordura retroperitoneal (g)	Gordura visceral (g)	Circunf. Abdominal (cm)	Glicemia (mg/dL)	Níveis séricos de triglicerídeos (mg/dL)
C	263,33	6,38	1,20	16,67	109,67	73,35
L	235	6,83	0,59	15,75	235	127,24
O	274	6,03	0,89	16	70	98,72
Cm	291,33	10,19	1,41	16,67	142,33	97,92
LCm	276,67	12,42	1,54	16,33	83,67	97,14

*Grupos: Mães tratadas, durante a gestação e lactação, com dieta padrão (C), com dieta padrão e óleo de milho (O), com dieta padrão e óleo de milho com curcumina (Cm), com dieta enriquecida com banha de porco (L), com dieta enriquecida com banha de porco e óleo de milho com curcumina curcumina (LCm). Os dados correspondem a média de três mães por grupo.

Tabela 2. Parâmetros biométricos dos grupos controle (C), filhos de mães suplementadas com curcumina (Cm), com óleo de milho (O), com banha (L) e tratadas com banha e suplementadas com óleo de milho/curcumina (LCm).

Grupos	C	L	O	Cm	LCm
Perfil de tratamento das mães	—————	Lipídeo saturado	Óleo de milho	curcumina	Lipídeo saturado e curcumina
Parâmetro					
Peso do corpo ao desmame (g)	44,42± 2,50 ^a	47,38± 2,87 ^{a, b, c}	52,33± 9,83 ^{a, b, c}	49,14± 3,48 ^{b, c}	50,93± 5,11 ^c
Peso do corpo na eutanásia (g)	359,69± 54,39 ^a	382,15± 27,94 ^{a, b}	393,33± 36,08 ^{a, b}	393,57± 27,69 ^{a, b}	412,93± 23,18 ^b
Cintura inicial (cm)	9,53± 0,43	9,73± 0,52	9,91± 0,49	9,89± 0,59	9,43± 0,53
Cintura final (cm)	18,38± 0,93	18,91± 0,97	18,41± 1,35	18,71± 0,89	18,4± 0,73
Peso da gordura epididimal (g)	5,24± 1,85 ^a	7,70± 1,51 ^b	6,60± 0,86 ^{a, b}	6,36± 2,10 ^{a, b}	8,66± 1,71 ^{b, c}
Peso da gordura retroperitoneal (g)	2,15± 0,79 ^{a, b}	3,12± 1,48 ^a	2,43± 1,00 ^{a, b}	2,29± 0,64 ^{a, b}	1,77± 0,68 ^b
Peso da gordura peri-prostática (mg)	0,16± 0,07 ^a	0,29± 0,11 ^b	0,17± 0,02 ^a	0,2± 0,04 ^{a, b}	0,21± 0,06 ^{a, b}
Peso da gordura visceral (g)	7,64± 4,43 ^a	12,15± 2,45 ^b	10,24± 2,72 ^{a, b}	9,11± 2,19 ^{a, b}	12,28± 1,71 ^b
Índice de adiposidade (%)	4,04± 1,35 ^a	6,03± 1,29 ^b	4,86± 0,74 ^{a, b}	4,64± 1,17 ^{a, c}	5,36± 1,02 ^{b, c}
Glicemia (mg/ dl)	114,46± 43,65 ^a	140,08± 22,94 ^{a, b}	109,5± 29,31 ^b	129,07± 39,78 ^{a, c}	130,14± 14,49 ^{b, c}
Peso da próstata ventral (mg)	0,38± 0,07	0,39± 0,07	0,41± 0,11	0,36± 0,05	0,41± 0,08
Testosterona (ng/dl)	6,386±0,61	6,611±1,162	8,1±0,48	5,25±0,62	7,35±0,88

Os valores representam a média ± desvio padrão.

a, b, c, d - diferenças significativas entre os grupos experimentais ($p < 0,05$), obtidos por análise One way- ANOVA, com dados não paramétricos.

Tabela 3: Incidência (I) e Multiplicidade (M) de lesões teciduais na próstata

Focos	C		O		Cm		L		LCm	
	(n=7)		(n=5)		(n=12)		(n=9)		(n=11)	
	I	M	I	M	I	M	I	M	I	M
Proliferação intra-epitelial sem atipia	-		1/5 (20%)	1	-	-	2/9 (22%)	3	-	-
Inflamatórios	2/7 (29%)	5	2/5 (40%)	4	1/12 (8%)	2	7/9 (78%)	13	4/11 (36%)	40 *
Morte celular por descolamento	-	-	2/5 (40%)	6	2/12 (17%)	6	-	-	3/11 (27%)	5

A incidência está indicada pelo número de animais que exibiram a lesão/número total de animais analisados. A multiplicidade está indicada pelo número total de focos encontrados no grupo. O * indica que para esse grupo, um animal apresentou inflamação difusa na próstata, contabilizando um total de 35 focos.

12.FIGURAS

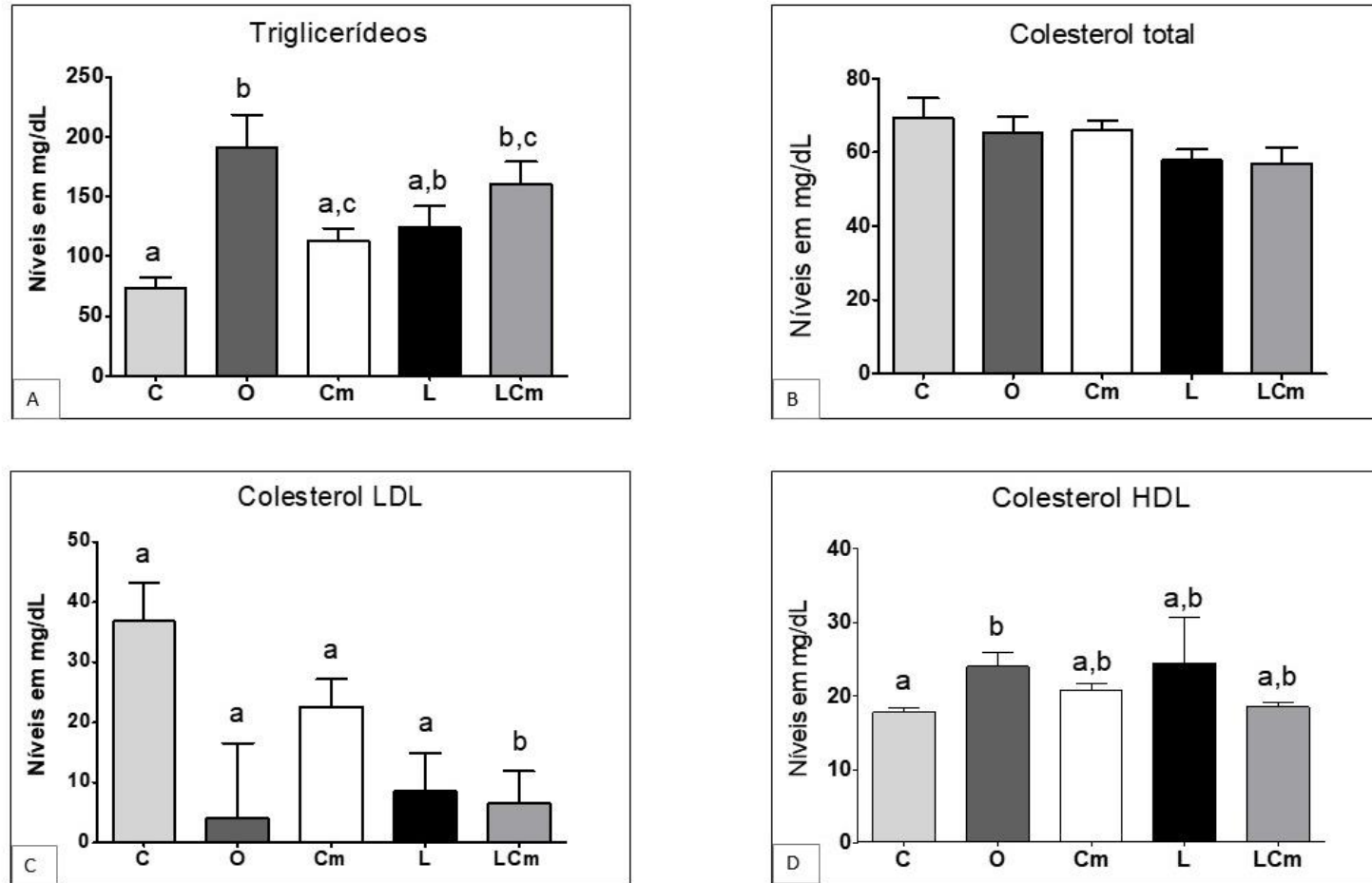


Figura 1. Perfil Lipídico de ratos adultos filhos de mães tratadas, durante a gestação e lactação, com dieta padrão (C), com dieta padrão e óleo de milho (O), com dieta padrão e óleo de milho com curcumina (Cm), com dieta enriquecida com banha de porco (L), com dieta enriquecida com banha de porco e óleo de milho curcumina (LCm). Valores expressos como média \pm desvio padrão. As letras indicam a diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$), obtidos por análise One-way ANOVA, com dados não paramétricos.

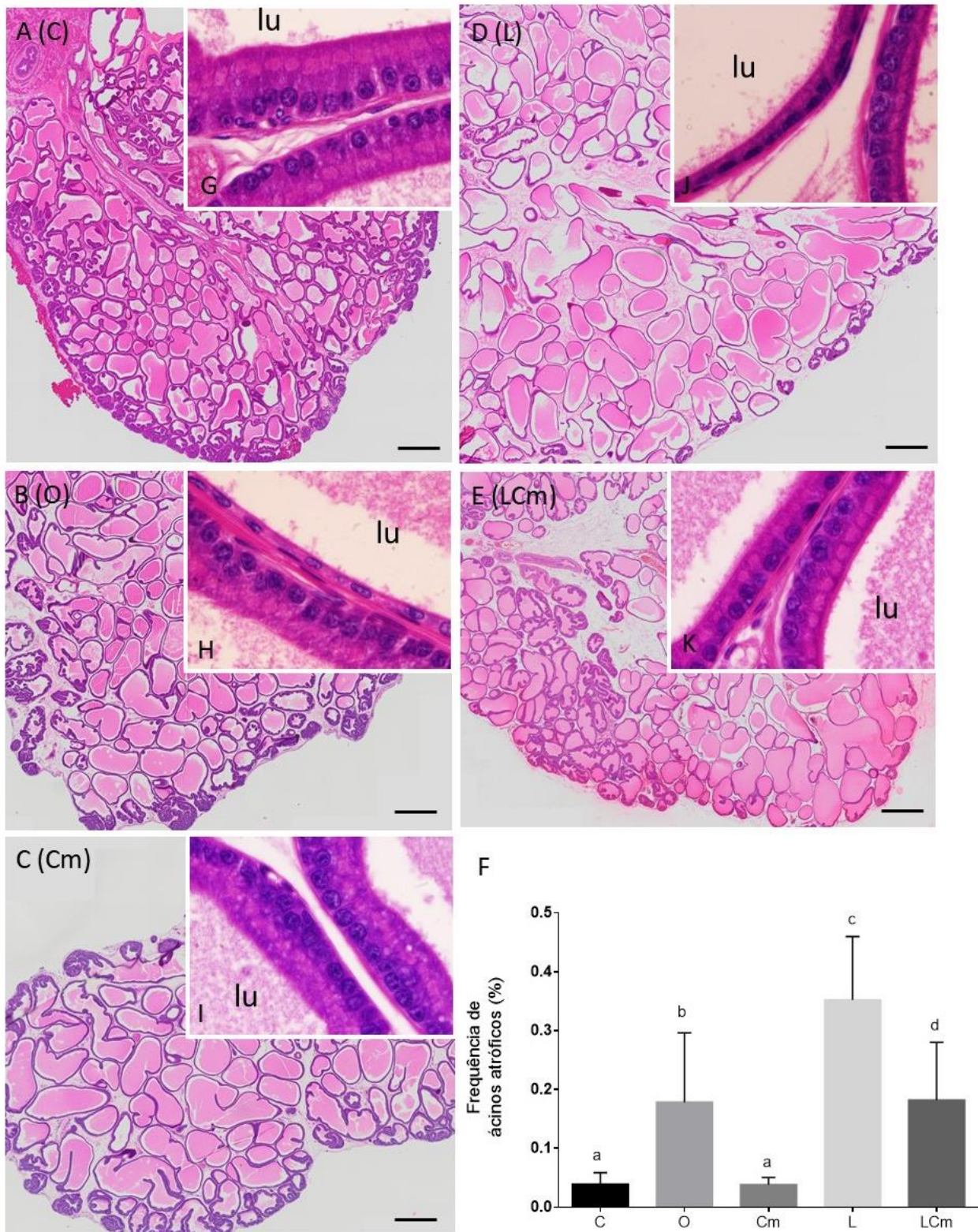


Figura 2. Cortes histológicas da próstata ventral do grupo controle (C) e filhos de mães suplementadas com óleo de milho (O), com óleo de milho/curcumina (Cm), tratadas com banha (L), tratadas com banha e suplementada com óleo de milho/curcumina (LCm). Corados em Hematoxilina-Eosina (A-E). Visão panorâmica de regiões intermediárias e distais da próstata ventral (A, B, C, D, E) e os respectivos detalhes do epitélio acinar (G, H, I, J, K). Legenda: lu – lúmen acinar. Barra: (A, B, C, D, E) = 200µm, (G, H, I, J, K) = 10 µm. Frequências de ácinos atróficos (F). Valores médios analisados por One-way ANOVA. As letras indicam a diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$).

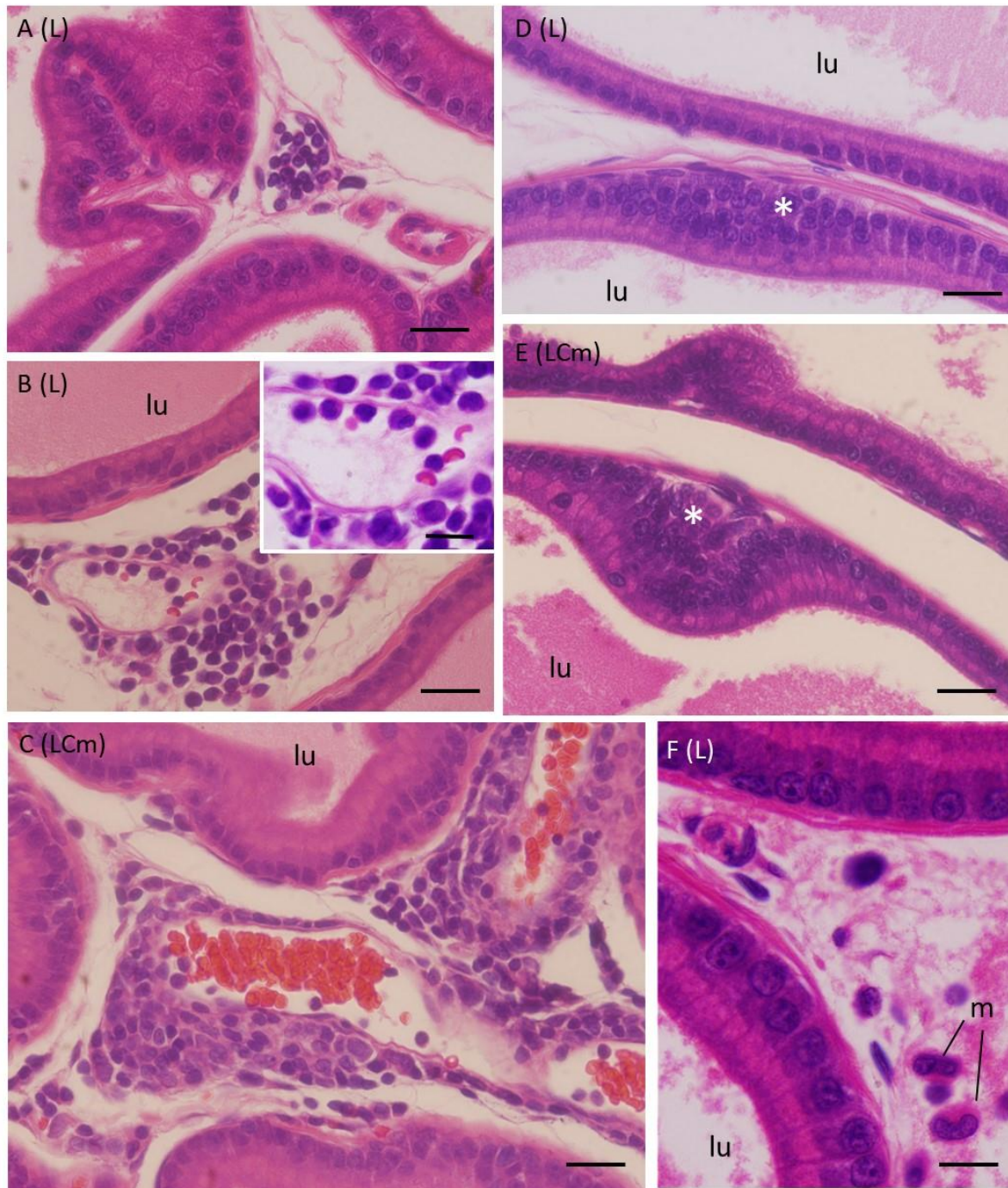


Figura 3. Coloração de Hematoxilina-Eosina sobre parafina de fragmentos da próstata ventral, destacando pequenos focos inflamatórios (A, B, C), focos iniciais de proliferação intraepitelial (D, E) e detalhe de monócitos presentes no estroma (F), encontrados nos grupos: filhos de mães tratadas com banha (L) e de mães tratadas com banha e suplementada com óleo de milho (LCm). Legenda: lu- lumen acinar, asterisco- foco de proliferação intraepitelial, m- monócitos. Barra= (A, B, C, D, E): 20 μ m. (Inset de B, F): 10 μ m.

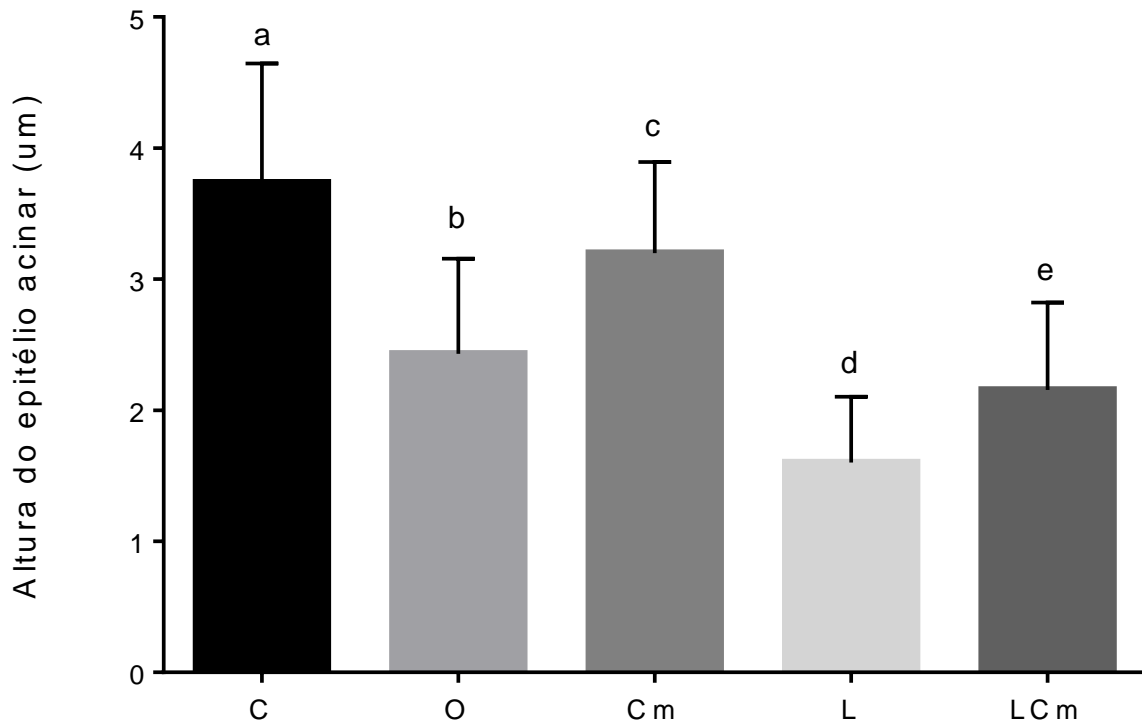


Figura 4. Variações resultantes da análise morfométrica na próstata ventral dos grupos: controle (C) e filhos de mães suplementadas com óleo de milho (O), com óleo de milho/curcumina (Cm), tratadas com banha (L), tratadas com banha e suplementada com óleo de milho/curcumina (LCm). Os valores são expressos como média \pm desvio padrão. As letras indicam a diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$), obtidos por análise One-way ANOVA, com dados não-paramétrico paramétricos.

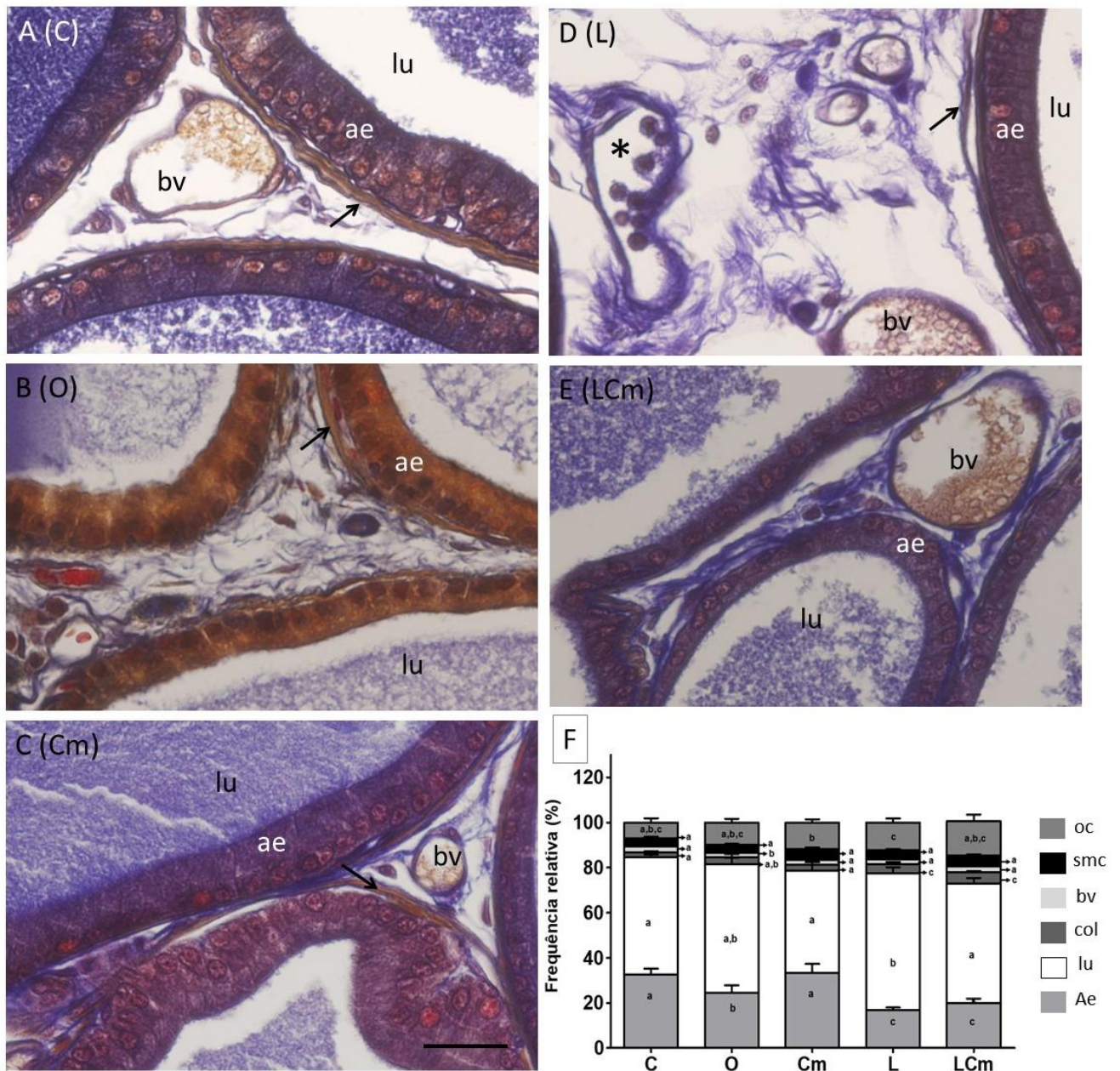


Figura 5. Coloração em tricômico de Tuchmann's Blue sobre parafina, de fragmentos da próstata ventral dos grupos: controle (C) e filhos de mães suplementadas com óleo de milho (O), com óleo de milho/curcumina (Cm), tratadas com banha (L), tratadas com banha e suplementada com óleo de milho/curcumina (LCm). Aumento de 40x (A, B, C, D, E). Variação na frequência relativa dos compartimentos teciduais da próstata ventral (F). Legenda: ae – lúmen acinar, bv – vaso sanguíneo, fibras colágenas em azul, setas – célula muscular lisa, asterisco – vaso sanguíneo com linfócitos aderidos à parede. Legenda do gráfico: Ae – epitélio acinar, lu- lúmen acinar, col- fibras colágenas, bv- vasos sanguíneos, smc- células musculares lisas, oc- demais compontes. Barra: = 20µm.

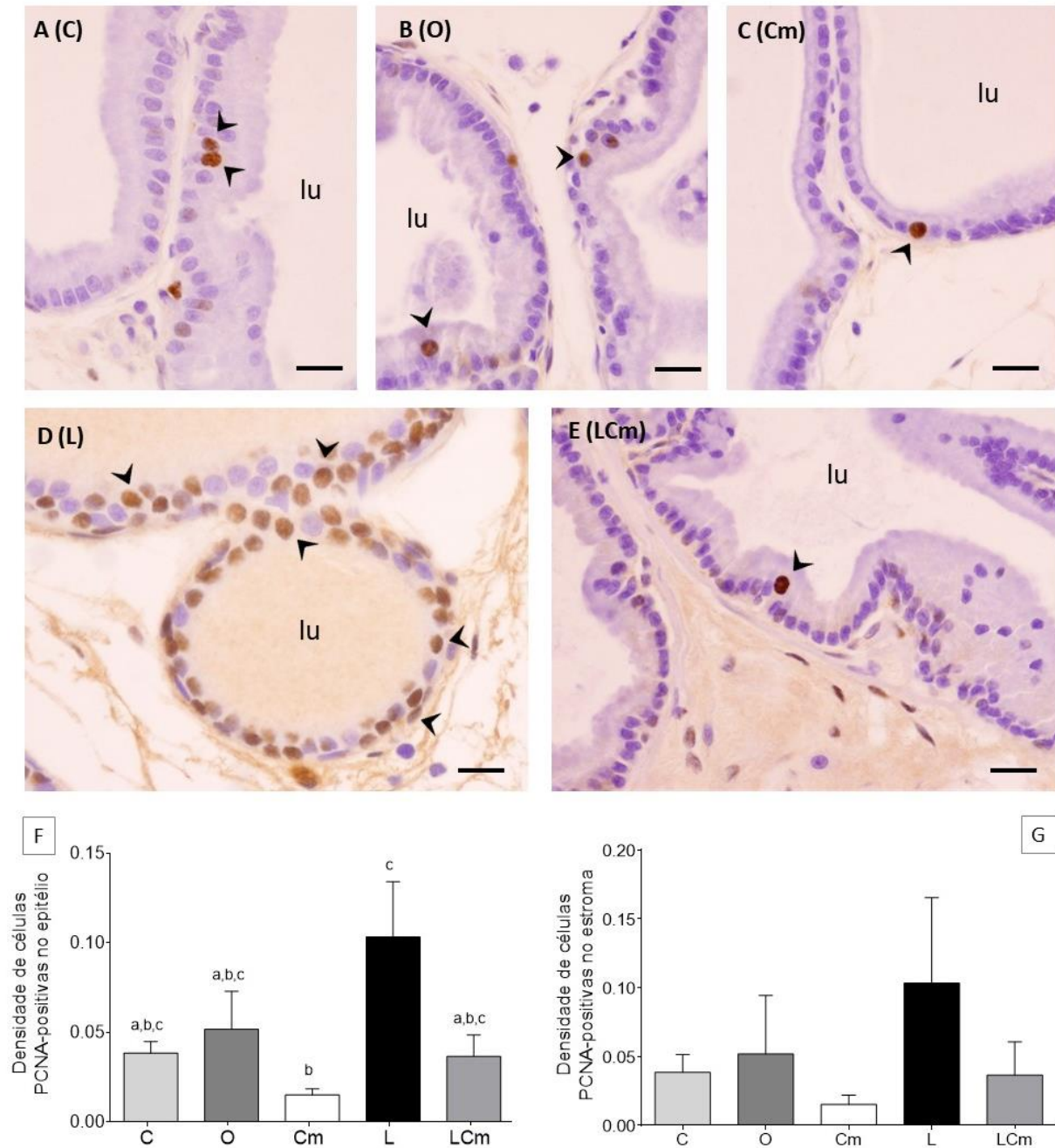


Figura 6. Imunomarcaco para proteína PCNA (A-E), na próstata ventral da prole segundo a dieta materna: grupo controle (C) e filhos de mães suplementadas com óleo de milho (O), com óleo de milho/curcumina (Cm), tratadas com banha (L), tratadas com banha e suplementada com óleo de milho/curcumina (LCm). Núcleos PCNA- positivos (cabeça 24 de setas) são corados em castanho, enquanto células roxas são negativas. Densidade de células PCNA- positivas (número de células/ mm²) (F). Legenda: lu – lúmen acinar. As letras indicam a diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$), obtidos por análise One-way ANOVA, com dados não paramétricos.

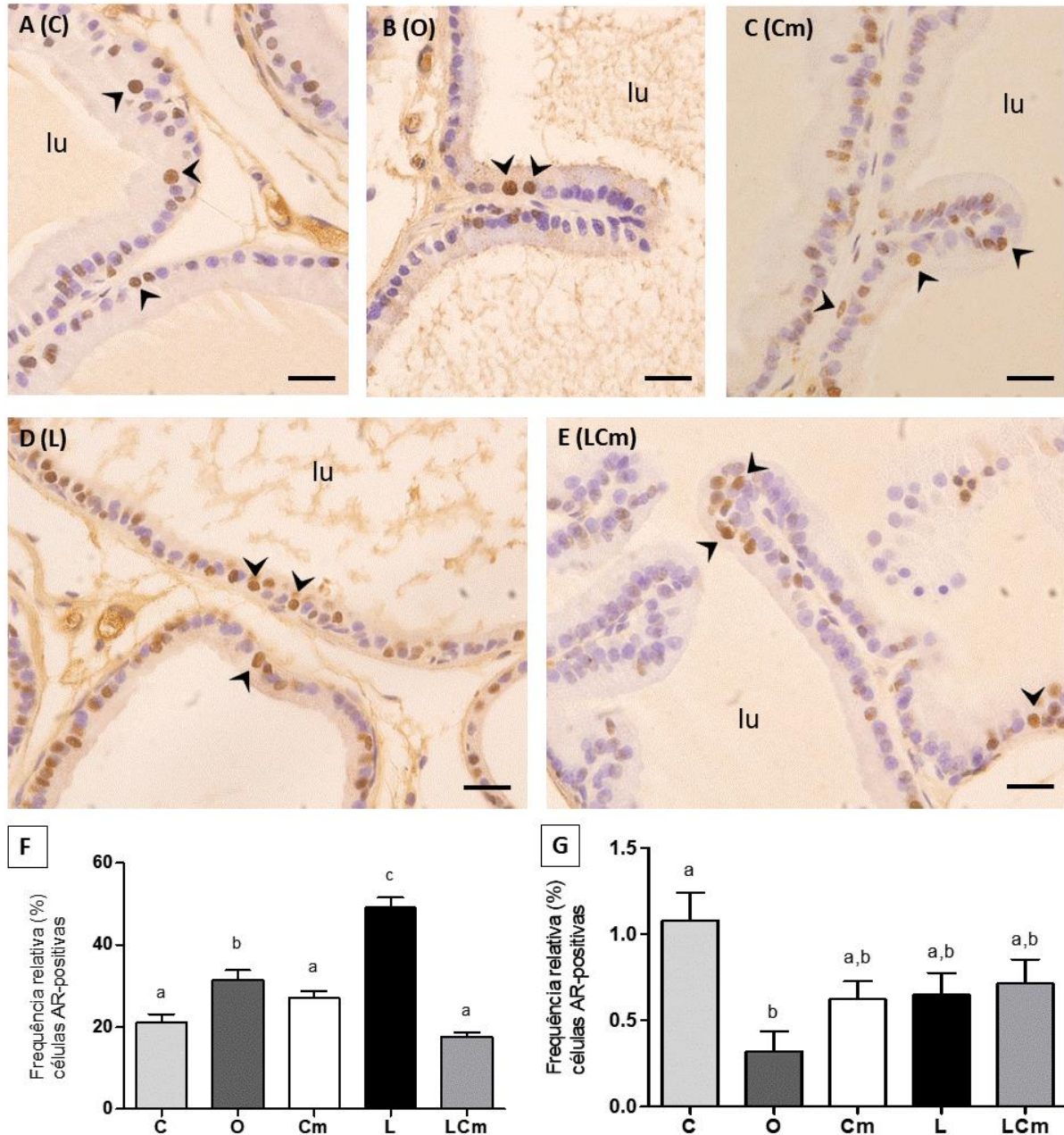


Figura 7. Detalhes de cortes em parafina submetidos a imunohistoquímica para o receptor de andrógeno (A-E), para os respectivos grupos segundo a dieta materna: grupo controle (C) e filhos de mães suplementadas com óleo de milho (O), com óleo de milho/curcumina (Cm), tratadas com banha (L), tratadas com banha e suplementada com óleo de milho/curcumina (LCm). Núcleos AR- positivos (cabeças de setas) são corados em castanho, enquanto células roxas são negativas. Frequência relativa (%) das imunomarcações no epitélio (F) e no estroma (G). Legenda: lu – lúmen acinar. As letras indicam a diferença estatística entre os grupos ($p < 0,05$), obtidos por análise One-way ANOVA, com dados não paramétricos.

13.ANEXOS

Anexo 1. Composição das dietas padrão e HSFD utilizadas.

<i>Ingredientes</i>	<i>Dieta Padrão (g)</i>	<i>Dieta Hiperlipídica (g)</i>
<i>Caseína</i>	202	200
<i>Sacarose</i>	100	100
<i>Amido de Milho</i>	397	115,5
<i>Amido de milho dextrinizado</i>	130,5	132
<i>Banha de porco</i>	-	312
<i>Óleo de soja</i>	70	40
<i>Fibras</i>	50	50
<i>Mix de minerais AIN-93</i>	35	35
<i>Mix de vitaminas AIN-93</i>	10	10
<i>L-Cistina</i>	3	3
<i>Bitartarato de colina</i>	2,5	2,5

Fonte: AIN, Instituto Americano de Nutrição.

Anexo 2- Tabela nutricional do óleo de milho (SALADA - Copyright © Bunge 2018)

	Porção de 13mL (1 colher de sopa)	VD %
Carboidratos	0g	0%
Proteínas	0g	0%
Gorduras totais	12g	22%
Gorduras saturadas	1,8g	8%
Gorduras trans	não contém	**
Gorduras monoinsaturadas	4,4g	**
Gorduras poliinsaturadas	5,8g	**
Ômega-6 (ácido linoléico)	5,7g	**
Colesterol	0g	**
Fibra alimentar	0g	0%
Sódio	0mg	0%
Vitamina E	4,3g	43%
Valor energético	108 kcal= 454 kJ	5%

% Valores diários de referência com base em uma dieta de 2.000 kcal ou 8.400 kJ. Seus valores diários podem ser maiores ou menores dependendo de suas necessidades energéticas. ** % VD não estabelecidos

Fonte: Disponível na embalagem do produto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAMSSON, P. A. Neuroendocrine cells in tumour growth of the prostate. **Endocrine-Related Cancer** v. 6, p. 503-519, 1999.
- AGGARWAL BB, SUNG B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. **Trends Pharmacol Science**, v. 30., n 2, p. 85-94, 2008.
- AGGARWAL, B.B & SHISHODIAB, S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. **Biochemical Pharmacology**. V. 71, n. 10, p. 1397–1421, 2006.
- ARMITAGE, J.A; TAYLOR P.D.; POSTON L. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy-rich diet during development. **Journal Physiology**, v.565, p.3–8, 2005.
- BASTOS, D.H.M.; ROGERO, M.M.; ARÊAS J.A.G.; Effects of dietary bioactive compounds on obesity induced inflammation. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 5, n.53, p. 646-656, 2009.
- BERSTAD, P.; KONSTANTINOVA, S.V.; REFSUM, H.; NURK, E.; VOLL, S.S.E.; TELL, G.S.; UELAND, P.M.; DREVON, C.A.; URSIN, G.; Dietary fat and plasma total homocysteine concentrations in 2 adult age groups: the Hordaland Homocysteine Study. **The American journal of clinical nutrition**. Los Angeles, CA. v. 85, n. 6, p.1598-1605, 2007.
- BLOOM W., FAWCETT DW. A textbook of histology. Printed in the United States of America. **Chapman & Hall**, 12th edition, 964p. ISBN: 0-412-04691-1, 1993.
- BOBERG J.; JOHANSSON H. K.; HADRUP N.; DREISIG K.; BERTHELTSEN L.; ALMSTRUP K.; VINGGAARD A. M.; HASS U. Perinatal exposure to mixtures of anti-androgenic chemicals causes proliferative lesions in rat prostate. **Prostate**, v. 75, n. 2, p. 126-40, 2015.
- BULLO, M.; CASAS-AGUSTENCH, P.; MIGO-CORREIG, P.; ARANCETA, J.; SALASSALVADO, J.; Inflammation, obesity and comorbidities: the role of diet. **Public Health Nutrition**. v.10, n.10, p. 1164-1172, 2007.
- CAGIGAL, I.R.; ALONSO, A.F.; SÁNCHEZ, A.B.; Dieta y cáncer de próstata. **Actas Urológicas Españolas**, v. 27, n.6, p. 399-409, 2003.
- CAI, X.; HALEEM, R.; ORAM, S.; CYRIA, C.J.; JIANG, F.; GRAYHACK, J.T.; KOZLOWSKI, J.M.; WANG, Z.; High-fat diet increases the weight of rat ventral prostate. **Prostate**, v.49, p.1–8, 2001.
- CHAN, J.M.; HOLICK, C.N.; LEITZMANN, M.F.; RIMM, E.B.; WILLET, W.C.; STAMPFER, M.J.; GIOVANNUCCI, E.L.; Diet after diagnosis and the risk of prostate cancer progression, recurrence and death (United States). **Cancer Causes Control**., v.17, n. 2, p.199-208, 2005.
- COUTINHO, J.G.; GENTIL, P.C.; TORAL, N.; A desnutrição e obesidade no Brasil: o enfrentamento com base na agenda única da nutrição. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, supl. 2, p. s332-s340, 2008.
- 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. **Endocrinology Reviews**. v. 8, n.3, p. 338-62, 1987.
- CUNHA G. R.; RICKE W.; THOMSON A.; MARKER P. C.; RISBRIDGER G.; HAYWARD S. W.; WANG Y. Z.; DONJACOUR A. A.; KURITA T. Hormonal, cellular, and molecular regulation

of normal and neoplastic prostatic development. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**; v. 92, n. 4, p. 221-236, 2004.

D'ANTONIO J. M.; VANDER GRIEND D. J.; ISAACS J. T. DNA licensing as a novel androgen receptor mediated therapeutic target for prostate cancer. **Endocrinology Related Cancer.**, v. 16, n.2, p. 325-332, 2009.

differentiation lineage in the prostate. **Differentiation** v. 68, p. 270-279, 2001

DOHLER K. D.; WUTTKE W. Changes with age in levels of serum gonadotropins, prolactin, and gonadal steroids in prepubertal male and female rats. **Endocrinology**, v.97, n. 4, p. 898–907, 1975.

DRAKE, A.J. AND REYNOLDS, R.M.; Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. **Society for Reproduction and Fertility**. v.1403, p.387–398, 2010.

ERHARDT J. G.; LIM S. S.; BODE J. C.; BODE C. A diet rich in fat and poor in dietary fiber increases the in vitro formation of reactive oxygen species in human feces. **The Journal of Nutrition**. v. 127, p.706–709, 1997.

EVAGELIDOU, E.; KIORTSIS, D.N.; BAIRAKTARI, E.; GIAPROS; V.; CHOLEVAS, V.; TZALLAS, C.; ANDRONIKOU, S.; Lipid profile, glucose homeostasis, blood pressure, and obesity-anthropometric markers in macrosomic offspring of nondiabetic mothers. **Diabetes Care**, v.29, n.6, p.1197-1201, 2006.

FELDMAN B. J.; FELDMAN D. The development of androgen-independent prostate cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 1, p. 34-45, 2001.

FRANK S. B.; MIRANTI C. K. Disruption of prostate epithelial differentiation pathways and prostate cancer development. **Frontiers Oncology**.; v. 3, p. 1-23, 2013.

FURRIEL, A.; CAMPOS-SILVA, P.; SILVA, P.C.G.P.; COSTA, W.S.; SAMPAIO, F.J.B.; GREGÓRIO, B.M.; Diets Rich in Saturated and Polyunsaturated Fatty Acids Induce Morphological Alterations in the Rat Ventral Prostate. **PLOS one**, v.9, n.7, 2014.

GADEMAN, M.G.; VERMEULEN, M.; OOSTVOGELS, A.J.; ROSEBOOM, T.J.; VISSCHER, T.L.; VAN EIJSDEN, M.; TWICKLER, M.T.; VRIJKOTTE, T.G.; Maternal prepregnancy BMI and lipid profile during early pregnancy are independently associated with offspring's body composition at age 5-6 years: the ABCD study. **PLoS One**. v.9, n. 4, 2014.

GARCÍA-FLÓREZ M.; OLIVEIRA C. A.; CARVALHO H. F. Early effects of estrogen on the rat ventral prostate. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, p. 487-497, 2005.

GOMBAR, F.M.; RAMOS, C.F.; Perinatal malnutrition programs gene expression of leptin receptors isoforms in testis and prostate of adult rats. **Regulatory Peptides**, v.184, p.115–120, 2013.

GOUD V. K.; POLASA K.; KRISHNASWAMY K. **Plant Food for Human Nutrition**. v. 44, p. 87, 1993.

HAYASHI N.; SUGIMURA Y.; KAWAMURA J.; DONJACOUR A. A.; CUNHA G. R. Morphological and functional heterogeneity in the rat prostatic gland. **Biology of Reproduction**, v. 45, p. 308-321, 1991.

HO C. K.; HABIB F. K. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. **Nature Reviews in Urology.**, v. 8, n.1, p. 29-41, 2011.

JACKSON, C.M.; ALEXANDER, B.T.; ROACH, L.; HAGGERTY, D.; MARBURY, D.C.; HUTCHENS, Z.M.; FLYNN, E.R.; MARIC-BILKAN, C.; Exposure to maternal overnutrition and

- a high-fat diet during early postnatal development increases susceptibility to renal and metabolic injury later in life. **American Journal of Physiology - Renal Physiology**. v.302, p. 774–783, 2012.
- JESUS M. M. Interferência da exposição gestacional ao Di-N-Butil Ftalato e do consumo excessivo de lipídios saturados sobre a próstata do gerbilo: alterações histopatológicas e mecanismos envolvidos. Tese de Doutorado, Universidade Estadual de Campinas- Unicamp, Campinas-SP, 2018.
- JESUS, M.M.; NEGRIN, A.C.; TABOGA, S.R.; PINTO-FOCHI, M.E.; GÓES, R.M.; Histopathological alterations in the prostates of Mongolian gerbils exposed to a high-fat diet and di-n-butyl phthalate individually or in combination. **Reproductive Toxicology**, v.17, n.52, p.26-39, 2015.
- KAVANAGH J. P. Sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc, citrate and chloride content of human prostatic and seminal fluid. **The Journal of the society for reproduction and fertility**. v. 75, p. 35-41, 1985.
- KELLOKUMPU-LEHTINEN, P., SANTTI, R.; PELLINIEMI, L. J. Correlation of early cytodifferentiation of the human fetal prostate and Leydig cells. **Anatomical Record**. 3^a ed. v. 196, p. 263-273, 1980.
- KUNNUMAKKARA, A.B.; BORDOLOI, D.; PADMAVATHI, G.; MONISHA, J.; ROY, N.K.; PRASAD, S.; AND AGGARWAL, B.B. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. **British Journal of Pharmacology**, 2016.
- LI, M.; SLOBODA, D.M.; VICKERS, M.H.; Maternal Obesity and Developmental Programming of Metabolic Disorders in Offspring: Evidence from Animal Models. **Experimental Diabetes Research**, 2011.
- LIM, S.S.; VOS, T.; FLAXMAN, A.D.; DANAEI, G.; SHIBUYA, K.; ADAIR-ROHANI H; A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. v.380, p. 2224-2260, 2010.
- LONERGAN, P. E., TINDALL, D. J. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. **Journal of Carcinogenesis**, v.10, n.20, 2011.
- LOVEGROVE, C.; AHMED, K.; CHALLACOMBE, B.; KHAN, M.S.; POPERT, R.; DASGUPTA, P.; Systematic review of prostate cancer risk and association with consumption of fish and fish-oils: analysis of 495,321 participants. **International Journal of Clinic.Pract.**, v.69, n.1, p.87–105, 2015.
- LOVEJOY J.; DIGIROLAMO, M.; Habitual dietary intake and insulin sensitivity in lean and obese adults. **American Journal of Clinical Nutrition** v.55, p. 1174–1179, 1992.
- MARKER P. C.; DONJACOUR A. A.; DAHIYA R.; CUNHA G. R. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. **Developmental Biology**. v. 253, p. 165-174, 2003.
- MARSHALL, J.A.; BESSESEN, S.H.; and HAMMAN, R.F.; High saturated fat and low starch and fibre are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population – The San Luis Valley Diabetes Study. **Diabetologia** v.40, p. 430–438, 1997.
- MATOS, A.F.G.; MOREIRA, R.O. and GUEDES, E.P. Aspectos Neuroendócrinos da Síndrome Metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 47, n. 4, 2003.
- MAYER, E.J.; NEWMAN, B.; QUESENBERY, C.P.J.R.; and SELBY, J.V. Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. **Diabetes Care** v.16, p. 1459–1469, 1993.

- MAYER-DAVIS, J.; MONACO, J.H.; HOEN, H.M.; CARMICHAEL, S.; VITOLINS, M.Z.; REWERS, M.J.; HAFFNER, S.M.; AYAD, M.F.; BERGMAN, R.N. and KARTER, A.J. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population The role obesitas. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). **American Journal of Clinical Nutrition**. v.65, p.79–87, 1997.
- MCNEAL J. E. Prostate. In: **Histology for Pathologists**. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. Cap. 42, 1997.
- MCNEAL, J. E. Normal histology of the prostate. **The American Journal of Surgical Pathology**. v. 12, p. 619-633, 1988.
- MENNITTI L. V.; OLIVEIRA J. L.; MORAIS C. A.; ESTADELLA D.; LILA M.OYAMA L. M.; NASCIMENTO C. M. O.; PISANI L. P.; Type of fatty acids in maternal diets during pregnancy and/or lactation and metabolic consequences of the offspring. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 26, n.2, p. 99-111, 2015.
- MICHA, R.; KHATIBZADEH, S.; SHI, P.; FAHIMI, S.; LIM, S.; ANDREWS, K.G.; Mozaffarian, D. “Global, Regional, and National Consumption Levels of Dietary Fats and Oils in 1990 and 2010: A Systematic Analysis Including 266 Country-Specific Nutrition Surveys.” **The British American Journal** v. 348, p. 2272, 2014.
- MIMEAULT, M.; BATRA, S.K. “Potential Applications of Curcumin and Its Novel Synthetic Analogs and Nanotechnology-Based Formulations in Cancer Prevention and Therapy.” **Chinese Medicine** v.6, n. 2011, p. 31, 2016.
- MO L., ZHANG X.; SHI X.; WEI L.; ZHENG D.; LI H.; GAO J.; LI J.; HU Z. Norcantharidin enhances antitumor immunity of GM-CSF prostate cancer cells vaccine by inducing apoptosis of regulatory T cells. **Cancer Science**. v. 109, n. 7, p. 2109-2118, 2018.
- MONTEIRO, C., CANNON, G., MOUBARAC, J., LEVY, R., LOUZADA, M., & JAIME, P. The UN Decade of Nutrition, the NOVA food classification and the trouble with ultra-processing. **Public Health Nutrition**, v. 21, n.1, p. 5-17, 2018.
- NEWBOLD, R.R.; PADILLA-BANKS, E.; SNYDER, R.J.; PHILLIPS, T.M. e JEFFERSON, W.N. Developmental exposure to endocrine disruptors and the obesity epidemic. **Reproductive Toxicology**; v.23, n.3, p. 290–296, 2007.
- NOORAFSHAN, A.; ASHKANI-ESFAHANI, S. A Review of Therapeutic Effects of Curcumin. **Current Pharmaceutical Design**. v.19, p. 2032-2046, 2013.
- OHTSU, H.; XIAO, Z.; ISHIDA, J.; Antitumor agents. 217. Curcumin analogues as novel androgen receptor antagonists with potential as anti-prostate cancer agents. **Journal of Medicine Chemistry**; v.45, n.23, p. 5037-5042, 2002.
- OLIVEIRA, D. S. M., DZINIC, S., BONFIL, A. I., SALIGANAN, A. D., SHENG, S., & BONFIL, R. D. The mouse prostate: a basic anatomical and histological guideline. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 16, n.1, p. 8–13, 2016.
- PAN Y.; ZHAO D.; YU N.; NA T.; MIAO J.; MO F.; GU Y.; ZHANG D.; GAO S.; JIANG G. Curcumin improves glycolipid metabolism through regulating peroxisome proliferator activated receptor γ signalling pathway in high-fat diet-induced obese mice and 3T3-L1 adipocytes. **Royal Society Open Science**. v. 4, p. 1-11, 2017.
- PARKER, D.R.; WEISS, S.T.; TROISI, R.; CASSANO, P.A.; VOKONES, P.S.; LANDSBERG, L.; Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations, the normative aging study. **American Journal of Clinical Nutrition** v. 58, p. 129– 136, 1993.

POSTON L.; CALEYACHETTY R.; CNATTINGIUS S.; CORVALÁN C.; UAUY R.; HERRING S.; GILLMAN M. W.; Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. **Lancet Diabetes Endocrinol.** v.4, p. 1025-1036, 2016.

PRINS G. S.; KORACH K. S. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. **Steroids.** v. 73, p. 233-244, 2008.

PRINS, G. S. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. **Endocrine-Related Cancer** v.15, p. 649–656, 2008.

PYTLOWANCIV, E.Z.; PINTO-FOCHI, M.E.; REAME, V.; GOBBO, M.G.; LISBOA, D.L.; TABOGA, S.R.; GÓES, R.M.; Differential ontogenetic exposure to obesogenic environment induces hyperproliferative status and nuclear receptors unbalances in the rat prostate at adulthood. **The Prostate**, v.76, p. 662–678, 2016.

RAHMAN, I.; BISWAS, S.K.; KIRKHAM, P.A.; Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. **Biochemical Pharmacology - Journal.** v.11, n.72, p.1439-1452, 2006.

RIBEIRO, D.L.; PINTO, M.E.; MAEDA, S.Y.; TABOGA, S.R.; GÓES, R.M.; RM. High fat-induced obesity associated with insulin-resistance increases FGF-2 content and causes stromal hyperplasia in rat ventral prostate. **Cell Tissue Research.**, v.349, p.577–588, 2012b.

RIBEIRO, D.L.; PINTO, M.E.; RAFACHO, A.; BOSQUEIRO, J.; MAEDA, S.Y.; ANSELMO-FRANCI, J.A.; TABOGA, S.R.; GÓES, R.M.; High-fat diet obesity associated with insulin resistance increases cell proliferation, estrogen receptor, and PI3K proteins in rat ventral prostate. **International Journal of Andrology.** v. 33, n. 5, p. 854-65, 2012a.

ROCHEL S.S.; CARDOSO A. B.; TABOGA S. R.; VILAMAIOR P. S. L.; GÓES R. M. Lobe Identity in the Mongolian Gerbil Prostatic Complex: A New Rodent Model for Prostate Study. **Anatomy Record.** v. 290, p. 1233–1247, 2007.

SANTOS, R.D. et al. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 100, n. 1, supl. 3, p. 1-40, São Paulo, 2013.

SETCHELL B. P.; BREED W. G. Anatomy, vasculature, and innervation of the male reproductive tract. In: Neill J.D. Knobil and Neill's physiology of reproduction. 3 ed. **Elsevier Academic Press.** p. 771-825, 2006.

SHAH, A.; MEHTA, N.; REILLY, M.P.; Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition.** v.32, n.6, p. 638-644, 2008.

SHANKAR, K.; HARRELL, A.; LIU, X.; GILCHRIST, J.M.; RONIS, M.J.J.; BADGER, T.M.; Maternal obesity at conception programs obesity in the offspring. **American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology,** v.294, p. 528-538, 2008.

SHAPPELL S.B.; THOMAS G.V.; ROBERTS R.L.; Prostate Pathology of Genetically Engineered Mice: Definitions and Classification. The Consensus Report from the Bar Harbor Meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee. **Cancer Research,** v. 64, p. 2270–2305, 2004.

SHI, Q.; SHIH, C.C.-Y.; LEE, K.H. Novel Anti-Prostate Cancer Curcumin Analogues That Enhance Androgen Receptor Degradation Activity. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry.** v. 9, p. 904-912, 2009.

SIGNORETTI, S., WALTREGNY, D., DILKS, J., ISAAC, B., LIN, D., GARRAWAY, L., YANG, A., MONTIRONI, R., MCKEON, F. and Loda, M. p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. **American Journal of Pathology.** v. 157, p. 1769-1775, 2000.

- SILVA, S.A.; GOBBO, M.G.; PINTO-FOCHI, M.E.; RAFACHO, A.; TABOGA, S.R.; ALMEIDA, E.A.; GOES, R.M.; RIBEIRO, D.L.; Prostate hyperplasia caused by long-term obesity is characterized by high deposition of extracellular matrix and increased content of MMP-9 and VEGF. **International Journal of Clinical and Experimental Pathology**, v.96, n.1, p.21-30, 2014.
- SINGH P.; UZGARE A.; LITVINOV I.; DENMEADE S. R.; ISAACS J. T. Combinatorial androgen receptor targeted therapy for prostate cancer. **Endocrino- Related Cancer**. v.13, n. 3, p. 653-66, 2006.
- SINHA D.; BISWAS J.; SUNG B.; AGGARWAL B. B.; BISHAYEE A. Chemopreventive and Chemotherapeutic Potential of Curcumin in Breast Cancer, **Current Drug Targets**. v. 13, n. 14, p. 1799-1819, 2012.
- SMITH D. F.; TOFT D. O. Minireview: the intersection of steroid receptors with molecular chaperones: observations and questions. **Molecular Endocrinology**. v. 22, p. 2229–2240, 2008.
- THOMSON A. A.; CUNHA G.R. Prostatic growth and development are regulated by FGF10. **Development**, v. 126, n. 16, p. 3693-3701, 1999.
- TOIVANEN R.; SHEN M. M. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. **Development**. v. 144, p. 1382- 1398, 2017.
- TUXHORN J. A.; AYALA G. E.; SMITH M. J.; Reactive Stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. **Clinical Cancer Research**, v. 8, p. 2912–2923, 2002.
- UZGARE R. A.; XU Y.; ISAACS J. T. In vitro culturing and characteristics of transit amplifying epithelial cells from human prostate tissue. **Journal of cellular biochemistry**. v. 91, n. 1, p. 196-205, 2003.
- VANELLA, L.; LI VOLTI, G.; GUCCIONE, S.; ET AL. Heme oxygenase-2/ adiponectin protein-protein interaction in metabolic syndrome. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. v. 432, p. 606-611, 2013.
- VERMA, S.P.; GOLDIN, B.R.; LIN, P.S. The Inhibition of the Estrogenic Effects of Pesticides and Environmental Chemicals by Curcumin and Isoflavonoids. **Environmental Health Perspectives** v.106, p.807-812, 1998.
- VIKRAM, A.; RAMARAO, P.; Lipids in the Pathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia: Emerging Connections. **Intech**. 2012.
- VINSON, J.A.; HAO, Y.; SU, X.; ZUBIK, L.; Phenol antioxidant quantity and quality in foods: vegetables. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** v. 46, p. 3630–3634, 1998.
- WANG, Y., HAYWARD, S., CAO, M., THAYER, K. AND CUNHA, G. Cell
- 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, p. 293-301, 2015.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity and overweight. **WHO Fact sheets**, n. 854, 2016.
- WRIGHT A. S.; THOMAS L. N.; DOUGLAS R. C.; LAZIER C. B.; RITTMASER R. S. Relative potency of testosterone and dihydrotestosterone in preventing atrophy and apoptosis in the prostate of the castrated rat. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 98, p. 2558-2563, 1996.

WU, G.; IMHOFF-KUNSCH, B.; GIRARD, A.W. Biological Mechanisms for Nutritional Regulation of Maternal Health and Fetal Development. **Pediatric and Perinatal Epidemiology**. v.26, n.1, p. 24-26, 2012.

YU S.; YEH C-R.; NIU Y.; CHANG H. C.; TSAI Y. C.; MOSES H. L.; SHYR C. R.; CHANG C.; YEH S. Altered Prostate Epithelial Development in Mice Lacking the Androgen Receptor in Stromal Fibroblasts. **The Prostate**. v. 72, p. 437-449, 2012.

ZENZMAIER C.; UNTERGASSER G.; BERGER P. Aging of the prostate epithelial stem/progenitor cell. **Experimental Gerontological**., v. 43, n. 11, p.981-985, 2008.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de São José do Rio Preto

TERMO DE REPRODUÇÃO XEROGRÁFICA

Autorizo a reprodução xerográfica do presente Trabalho de Conclusão, na íntegra ou em partes,
para fins de pesquisa.

São José do Rio Preto, 14 /08 /2018

Tatiane P. Scarpelli

Assinatura do autor