

RESSALVA

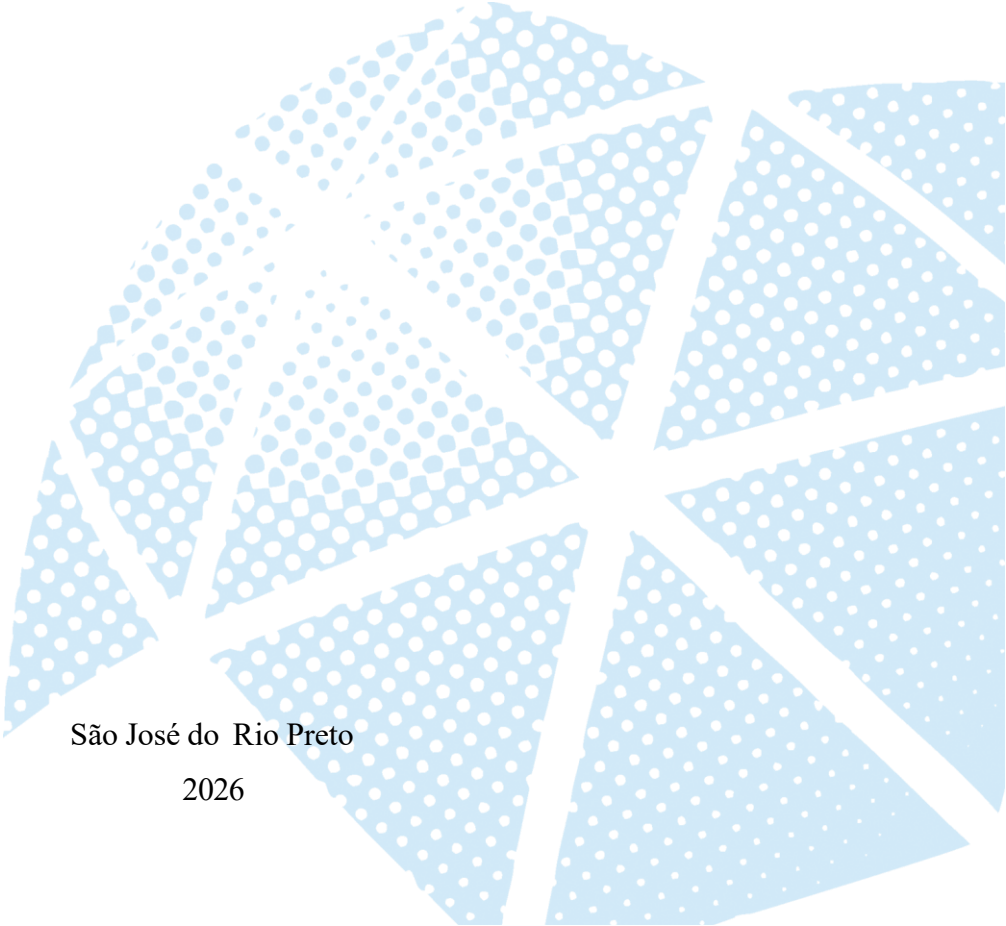
Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 09/02/2028.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA - UNESP
Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Campus de São José do Rio Preto

Lucas Pagliuca Martins

**EFEITOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO E DA ANANDAMIDA NA PROGRESSÃO
TUMORAL EM CAMUNDONGOS TRAMP**

São José do Rio Preto
2026



Lucas Pagliuca Martins

**EFEITOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO E DA ANANDAMIDA NA PROGRESSÃO
TUMORAL EM CAMUNDONGOS TRAMP**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto, para obtenção do título de Mestre em Biociências.

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

São José do Rio Preto

2026

M386e	Martins, Lucas Pagliuca Efeitos do ácido araquidônico e da anandamida na progressão tumoral em camundongos TRAMP / Lucas Pagliuca Martins. -- São José do Rio Preto, 2026 67 p. : tabs., fotos Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto Orientadora: Rejane Maira Góes 1. Câncer de próstata. 2. Camundongos TRAMP. 3. Anandamida. 4. Ácido araquidônico. 5. Sistema endocanabinóide. I. Título.
-------	--

IMPACTO SOCIAL

Este estudo vincula o ácido araquidônico e a anandamida à progressão tumoral no modelo TRAMP, fornecendo bases para novas abordagens terapêuticas e preventivas. O impacto reside na translação destes achados para o manejo clínico, visando mitigar a agressividade oncológica e melhorar o prognóstico e as taxas de sobrevida dos pacientes.

SOCIAL IMPACT

This study links arachidonic acid and anandamide to tumor progression in the TRAMP model, providing a basis for developing new therapeutic and preventive approaches. The impact lies in translating these findings into clinical management, aiming to mitigate oncological aggressiveness and improve patient prognosis and survival rates.

Lucas Pagliuca Martins

**EFEITOS DO ÁCIDO ARAQUIDÔNICO E DA ANANDAMIDA NA PROGRESSÃO
TUMORAL EM CAMUNDONGOS TRAMP**

Dissertação apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto, para obtenção do título de Mestre em Biociências.

Data da defesa: 09/02/2026

Banca Examinadora:

Prof^a. Dr^a. Rejane Maira Góes
UNESP - Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - Campus de São José do Rio Preto

Prof^a. Dr^a. Ana Paula da Silva Perez
UFJ - Universidade Federal de Jataí

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

*Dedico este trabalho às minhas avós, Adelina Marcolina Fortini Del Giglio Pagliuca (**Vó Ina**) e Tereza Vechiato Martins (**Vó Eza**), que sempre torceram e rezaram muito por mim. Sinto muitas saudades e amo vocês.*

AGRADECIMENTOS

*Agradeço primeiramente aos meus pais, **Luiz** e **Marta**, por todo o apoio e por todos os dias moverem montanhas para que eu pudesse estar aqui hoje. Amo muito vocês!*

*Ao meu namorado, **Heitor**, com quem compartilho meu dia-a-dia, alegrias e tristezas, aventuras e desventuras há quase oito anos. Te amo, meu companheirinho.*

*À minha orientadora, **Profª. Drª. Rejane Maira Góes**, pela oportunidade de desenvolver este trabalho com excelência e por toda a atenção e dedicação para com meu desenvolvimento profissional.*

*Aos meus colegas do Laboratório de Histofisiologia da Reprodução, **Alana, Giovanna, Cristhian e Manuela**, por todo o apoio e companheirismo durante todos os experimentos e o desenvolvimento deste trabalho como um todo.*

*Aos meus colegas e equipe do Laboratório de Microscopia e Microanálise, **Leonardo, Rafael, Clara, Gabriel, Lorena, Luara, Gabrieli, Vitor, Stella e Luiz Henrique**, por toda a disponibilidade e auxílio (e por me terem como “membro honorário” do LMM!).*

*Aos meus **amigos**, tanto da época de Rosariano quanto os que fiz nesses anos de Ibilceano. Obrigado por todo o incentivo, pelas risadas e por sempre estarem presentes quando precisei.*

*À equipe técnica, **Maysa e Luiz**, por todo o apoio sempre que necessário (e não foram poucas vezes).*

*Aos **membros da Comissão Examinadora** por encarecidamente aceitarem meu convite para compor a comissão deste trabalho.*

*À **Profª. Drª. Valéria Helena Alves Cagnon Quitete** e ao **Prof. Dr. Fábio Montico** pela contribuição na realização deste trabalho.*

*O presente trabalho foi realizado com apoio da **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001**.*

RESUMO

O metabolismo lipídico e a desregulação da homeostase prostática, em especial ao que se refere ao sistema endocanabinoide, desempenham papéis fundamentais no desenvolvimento do câncer de próstata (CaP). No entanto, a atuação da anandamida, um dos principais endocanabinóides, e do ácido araquidônico, um ácido graxo poli-insaturado ômega-6, precursor e subproduto metabólico da anandamida, nesse contexto, ainda é pouco explorada em modelos *in vivo*. O presente trabalho investigou os efeitos da suplementação com ácido araquidônico e do tratamento com anandamida na progressão tumoral em camundongos transgênicos para o adenocarcinoma de próstata (TRAMP). Estes foram submetidos à gavagem diária de anandamida (AEA, 5mg/kg) ou ácido araquidônico (AA, 5mg/kg) diluídos em óleo de soja da 12^a à 16^a semana de vida. Os resultados obtidos demonstraram que ambos os tratamentos favoreceram o desenvolvimento de adenocarcinoma indiferenciado (UDAC), com um aumento na incidência tumoral de 20% no grupo controle para 50% nos grupos tratados. Com 16 semanas de idade, os animais já exibiam tumores volumosos e negativos para o receptor de andrógenos (AR). A análise hormonal revelou uma queda drástica nos níveis séricos de testosterona em ambos os grupos experimentais, aproximadamente treze vezes menores em comparação com o grupo controle (C $5,1 \pm 4,3$ ng/ml; AA $0,4 \pm 0,4$ ng/ml; AEA $0,4 \pm 0,2$ ng/ml; $p=0,004$). Este achado indica que a privação androgênica sistêmica atuou como o principal mecanismo do desenvolvimento do fenótipo resistente à castração. Ainda, em ambos os grupos AA e AEA, foi constatada uma relação direta entre quadros de hipertrigliceridemia e a presença de tumores primários volumosos. Apesar de o resultado encontrado ser semelhante para ambos os tratamentos, o ácido araquidônico e a anandamida modularam o microambiente prostático por vias distintas. O ácido araquidônico promoveu uma resposta pró-proliferativa e pró-fibrótica, com aumento da deposição de colágeno (C $40,6 \pm 6,4\%$; AA $51,3 \pm 6,6\%$; AEA $36,6 \pm 2,6\%$; $p=0,003$) e maior expressão de AR no tecido não-neoplásico (C $84,7 \pm 7,2\%$; AA $91,6 \pm 3,9\%$; AEA $88,3 \pm 5\%$; $p=0,001$), promovendo a invasividade. Em contrapartida, o tratamento com anandamida, embora tenha induzido apoptose (NE: C $3,4 \pm 1,5$; AA $3 \pm 1,5$; AEA $5,8 \pm 1,5$; $p=0,004$; PINs: C: $4,5 \pm 1,6$; AA $5,2 \pm 1,7$; AEA $6,3 \pm 1,7$; $p=0,04$), acarretou em aumento significativo no número de mastócitos nas regiões periféricas aos tumores (C $6,5 \pm 3,9$; AA $12,9 \pm 7,7$; AEA $30,2 \pm 12,3$, $p=0,0002$), característico de fenótipos neuroendócrinos. Ainda, ambos os grupos apresentaram redução na inflamação, dado que apenas 25% dos animais de AEA apresentaram graus avançados de inflamação, e 62,5% dos animais de AA não apresentaram inflamação e 37,5% apresentaram leve inflamação. Em conclusão, os dados demonstram que o ácido araquidônico e a anandamida aceleram a progressão do CaP para UDAC no modelo TRAMP, contrastando com a literatura *in vitro* e evidenciando que, em um contexto sistêmico *in vivo*, esses mediadores lipídicos podem agravar o desenvolvimento do CaP.

Palavras-chave: Câncer de próstata; camundongos TRAMP; sistema endocanabinóide; anandamida; ácido araquidônico.

ABSTRACT

Lipid metabolism and the dysregulation of prostatic homeostasis, especially regarding the endocannabinoid system, play fundamental roles in the development of prostate cancer (PCa). However, the roles of anandamide (AEA), a major endocannabinoid, and arachidonic acid (AA), an omega-6 polyunsaturated fatty acid and both a precursor and metabolic byproduct of anandamide, remain poorly explored in *in vivo* models within this context. The present study investigated the effects of arachidonic acid supplementation and anandamide treatment on tumor progression in Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate (TRAMP) mice. The animals were subjected to daily gavage of either anandamide (AEA, 5 mg/kg) or arachidonic acid (AA, 5 mg/kg) diluted in soybean oil from the 12th to the 16th week of life. The results demonstrated that both treatments favored the development of undifferentiated denocarcinoma (UDAC), with tumor incidence increasing from 20% in the control group to 50% in the treated groups. By 16 weeks of age, the animals already exhibited bulky, androgen receptor (AR)-negative tumors. Hormonal analysis revealed a drastic drop in serum testosterone levels in both experimental groups, approximately thirteen times lower than the control group (C: 5.1 ± 4.3 ng/ml; AA: 0.4 ± 0.4 ng/ml; AEA: 0.4 ± 0.2 ng/ml; $p=0.004$). This finding indicates that systemic androgen deprivation acted as the primary mechanism for the development of the castration-resistant phenotype. Furthermore, in both the AA and AEA groups, a direct relationship was observed between hypertriglyceridemia and the presence of large primary tumors. Despite similar outcomes for both treatments, arachidonic acid and anandamide modulated the prostatic microenvironment through distinct pathways. Arachidonic acid promoted a pro-proliferative and pro-fibrotic response, characterized by increased collagen deposition (C: $40.6 \pm 6.4\%$; AA: $51.3 \pm 6.6\%$; AEA: $36.6 \pm 2.6\%$; $p=0.003$) and higher AR expression in non-neoplastic tissue (C: $84.7 \pm 7.2\%$; AA: $91.6 \pm 3.9\%$; AEA: $88.3 \pm 5\%$; $p=0.001$), thereby promoting invasiveness. Conversely, while anandamide treatment induced apoptosis (NE: C: 3.4 ± 1.5 , AA: 3 ± 1.5 , AEA: 5.8 ± 1.5 , $p=0.004$; PINs: C: 4.5 ± 1.6 , AA: 5.2 ± 1.7 , AEA: 6.3 ± 1.7 , $p=0.04$), it led to a significant increase in the number of mast cells in peripheral tumor regions (C: 6.5 ± 3.9 ; AA: 12.9 ± 7.7 ; AEA: 30.2 ± 12.3 ; $p=0.0002$), a hallmark of neuroendocrine phenotypes. Furthermore, both groups showed reduced inflammation; only 25% of AEA-treated animals exhibited advanced inflammation, while 62.5% of AA-treated animals showed no inflammation and 37.5% showed mild inflammation. In conclusion, these data demonstrate that arachidonic acid and anandamide accelerate PCa progression to UDAC in the TRAMP model, contrasting with *in vitro* literature and evidencing that, in a systemic *in vivo* context, these lipid mediators can aggravate PCa prognosis.

Keywords: Prostate cancer; TRAMP mice; endocannabinoid system; anandamide; arachidonic acid.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HETE	Ácido 5-hidroxieicosatetraenoico
12-HETE	Ácido 12- 5-hidroxieicosatetraenoico
AA	Grupo suplementado com ácido araquidônico
ABHD4	Proteína contendo domínio abhidrolase 4
ADT	Terapia de privação androgênica
AEA	Grupo tratado com anandamida
AR	Receptor de andrógeno
BSA	Albumina sérica bovina
CAF	Fibroblastos associados ao câncer
CaP	Câncer de próstata
CB1R	Receptor de canabinóide tipo 1
CB2R	Receptor de canabinóide tipo 2
CK5	Citoqueratina 5
CK8	Citoqueratina 8
CK14	Citoqueratina 14
CK18	Citoqueratina 18
COX-2	Ciclo-oxigenase-2
CRPC	Câncer de próstata resistente à castração
DHT	Di-hidrotestosterona
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dUTP	Trifosfato de desoxiuridina
EC	Endocanabinoide
ECS	Sistema endocanabinoide
EGF	Fator de crescimento epidérmico
ERK	Quinase regulada por sinal extracelular

FAAH	Amida hidrolase de ácido graxo
FAP	Proteína de ativação de fibroblasto
FGF	Fator de crescimento de fibroblasto
GDE1	Glicerofosfodiesterase 1
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofina
GpAEA	Glicerofosfo-anandamida
HGPIN	Neoplasia intraepitelial prostática de alto grau
HPB	Hiperplasia prostática benigna
HRP	Peroxidase de rábano
HSL	Lipase sensível a hormônios
IgE	Imunoglobulina E
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
LGPIN	Neoplasia intraepitelial prostática de baixo grau
LH	Hormônio luteinizante
LOX	Lipoxigenase
LV	Lobo ventral
MDAC	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado
MEC	Matriz extracelular
MGPIN	Neoplasia intraepitelial prostática de grau moderado
NAPE-PLD	N-acil fosfatidiletanolamina fosfolipase D
NArPE	N-araquidonoilfosfatidiletanolamina
NE	Epitélio normal
PARP	Poli-ADP-ribose-polimerase
PB	Promotor de probasina
PDGFR α	Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas alfa
PGE2	Prostaglandina E2
PGF2 α	Prostaglandina F2 alfa
PGI2	Prostaglandina I2

pHH3	Histona fosforilada 3
PIN	Neoplasia intraepitelial prostática
PLA2	Fosfolipase A2
PLC	Fosfolipase C
PSA	Antígeno prostático específico
PTEN	Fosfatase homóloga à tensina
PTGS2	Prostaglandina-endoperóxido sintase 2
PTPN22	Proteína tirosina fosfatase não-receptor tipo 22
PUFA	Ácido graxo poli-insaturado
RMnp	Ressonância magnética multiparamétrica
SREBP	Proteína de ligação ao elemento regulador de esteróis
StAR	Proteína reguladora aguda esteroidogênica
SV40	Vírus símio 40
TEM	Transição epitélio-mesenquimal
TGF- β	Fator de crescimento transformador beta
THC	Tetrahydrocannabinol
TME	Microambiente tumoral
TRAMP	Camundongo transgênico para o adenocarcinoma de próstata
TRPV1	Receptor de potencial transitório vanilóide tipo 1
UDAC	Adenocarcinoma indiferenciado
WDAC	Adenocarcinoma bem diferenciado

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	11
1.1 MORFOLOGIA PROSTÁTICA	11
1.2 CÂNCER DE PRÓSTATA	14
1.3 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E ANANDAMIDA	17
1.4 ÁCIDO ARAQUIDÔNICO	20
1.5 CAMUNDONGOS TRAMP	21
2. PROBLEMÁTICA DO ESTUDO E JUSTIFICATIVA	23
3. OBJETIVOS	26
4. MATERIAIS E MÉTODOS	27
4.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	27
4.2 EUTANÁSIA, COLETA E PROCESSAMENTO DO MATERIAL	27
4.3 PARÂMETROS BIOMÉTRICOS, PERFIL LIPÍDICO E NÍVEIS DE TESTOSTERONA	28
4.4 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA	28
4.5 ANÁLISES DO MICROAMBIENTE PROSTÁTICO E TUMORAL	30
4.6 ANÁLISES IMUNO-HISTOQUÍMICAS E DO TUNEL	31
4.7 ANÁLISES ESTATÍSTICAS	32
5. RESULTADOS	34
5.1 PARÂMETROS BIOMÉTRICOS, PERFIL LIPÍDICO E HORMONAL	34
5.2 ANÁLISES HISTOPATOLÓGICAS	35
5.3 ANÁLISE DA PROLIFERAÇÃO CELULAR E APOPTOSE	37
5.4. ANÁLISE DA EXPRESSÃO TECIDUAL DO AR E CB1	40
5.5 ANÁLISE DO MICROAMBIENTE PROSTÁTICO	44
6. DISCUSSÃO	48
7. CONCLUSÃO	56
REFERÊNCIAS	58

1. INTRODUÇÃO

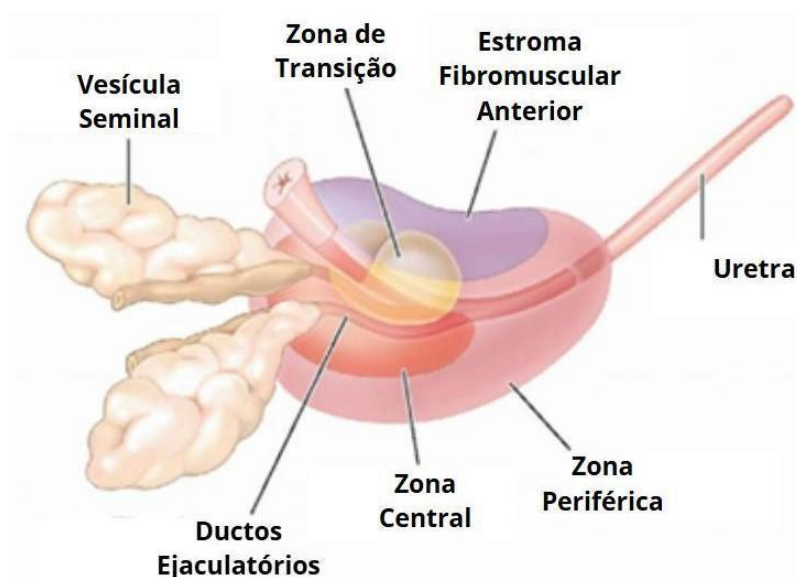
1.1 MORFOLOGIA PROSTÁTICA

A próstata é uma glândula exócrina tubuloalveolar e é componente do sistema reprodutor masculino de mamíferos, com papel fundamental na fertilidade e na reprodução (MURAHSIMA *et al.*, 2015). Sua principal função é a biossíntese e secreção de um fluido que compõe cerca de 30% do ejaculado, que confere proteção e suporte metabólico aos espermatozoides, influenciando em sua motilidade e sobrevivência (GERSHBEIN; THIELEN, 1988). Este fluido é caracterizado por pH levemente alcalino, que contrasta e neutraliza a acidez do trato vaginal, e é rico em eletrólitos, citrato, zinco e proteínas (FAIR, CORDONNIER, 1978; KAVANAGH, 1985). Além disso, a próstata é capaz de secretar proteases, como o antígeno prostático específico (PSA), cuja principal função é liquefazer o coágulo seminal, permitindo a progressão dos espermatozoides no trato genital feminino (LEE *et al.*, 1989). Sua fisiologia, ainda, é altamente regulada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, em especial pelo andrógeno di-hidrotestosterona, que atua nas células prostáticas via ligação com o receptor de andrógenos (AR) e influencia diversos aspectos da saúde prostática, como a homeostase, proliferação celular e carcinogênese (GODOY *et al.*, 2008; REBELLO *et al.*, 2021).

Em humanos, a próstata é compacta e piramidal, localizada no compartimento subperitoneal, especificamente circundando a uretra prostática entre o diafragma pélvico e cavidade peritoneal (LEE *et al.*, 2011). De acordo com o modelo anatômico proposto por McNeal e colaboradores, sua anatomia é classificada em quatro regiões biológica e clinicamente distintas: zona periférica, zona central, zona de transição e estroma fibromuscular anterior (McNEAL, 1981). Dentre elas, destacam-se a zona periférica, que engloba as porções posterior e lateral, e é tipicamente a região de formação da maior parte dos carcinomas, e a zona de transição, que por sua vez, circunda a uretra e é a região principal de origem da hiperplasia benigna prostática (HBP) (REBELLO *et al.*, 2021). Nota-se que essa classificação anatômica também é funcional, englobando variações em relação à presença de receptores hormonais e suscetibilidade ao desenvolvimento de processos inflamatórios e neoplásicos, sendo a região periférica a de maior incidência de adenocarcinoma e a região de transição mais sujeita a hiperplasia (REBELLO *et al.*, 2021). A próstata é dita

tubuloalveolar por apresentar uma intrincada estrutura ductoacinar (CUNHA *et al.*, 1987), em que é possível diferenciar histologicamente o epitélio acinar, o lúmen acinar e estroma glandular.

Figura 1. Esquema anatômico destacando as zonas da próstata humana.



Fonte: Adaptado de AHLAWAT, SINGH, 2024.

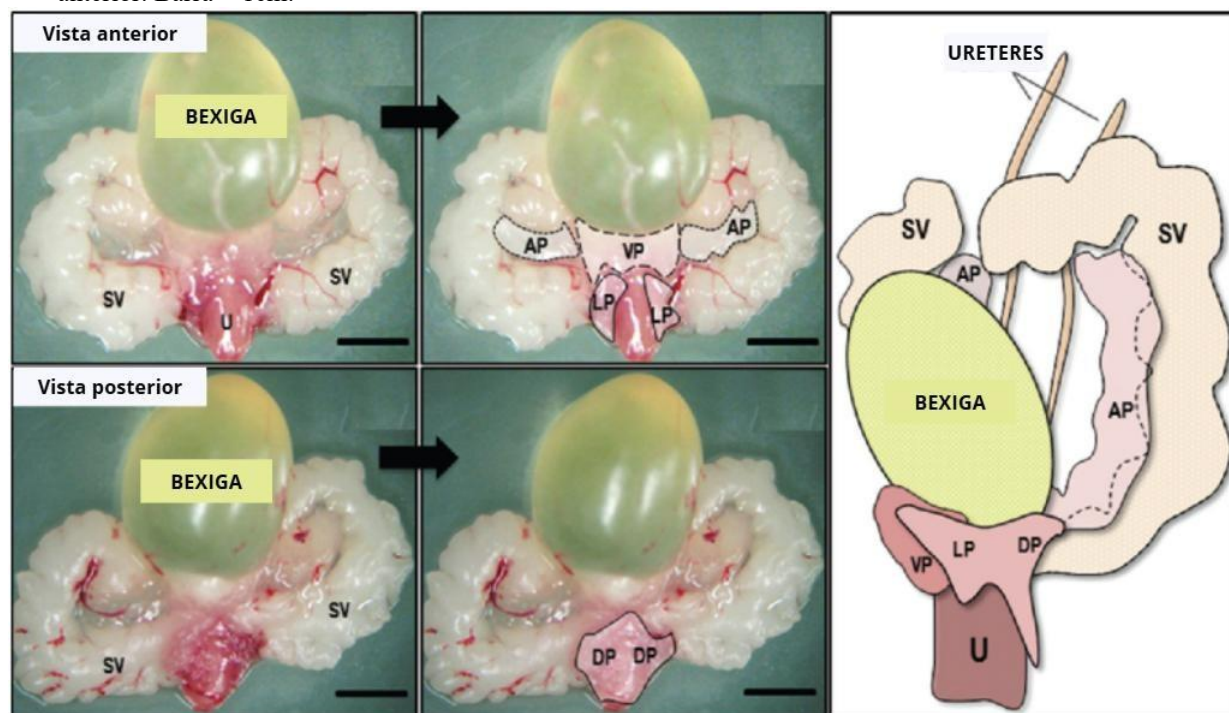
O epitélio acinar é constituído, essencialmente, por três tipos celulares diferentes, que se diferenciam em relação à sua morfologia, marcadores e funções específicas: células luminais, basais, intermediárias e neuroendócrinas (JOSEPH *et al.*, 2004; GROBHOLZ, 2025). As células luminais, caracteristicamente colunares e de função secretora, expressam citoqueratinas CK8 e CK18, além do AR (REBELLO *et al.*, 2021). As células basais, localizadas entre a camada de células luminais e a membrana basal expressam, além de CK5 e CK14, o fator de transcrição p63, fundamental para a regeneração tecidual (KURITA *et al.*, 2004). As células intermediárias, como é sugerido pelo seu nome, são capazes de expressar marcadores de ambas as células luminais e basais (TUONG *et al.*, 2021). As células neuroendócrinas, presentes em menor quantidade e mais raras, apresentam função de sinalização parácrina e expressam cromogranina A, sinaptofisina, serotonina e enolase neurônio específica (TAN *et al.*, 2023; BELTRAN *et al.*, 2024).

O estroma prostático é intrinsecamente heterogêneo sendo composto por

vasos sanguíneos, nervos, matriz extracelular (MEC), células do sistema imune e outras populações celulares (AITKEN *et al.*, 2024). Também possui células musculares lisas, adjacentes ao epitélio, responsáveis pela contração e expulsão do fluido prostático, e fibroblastos, responsáveis pela produção de colágeno, elastina, glicoproteínas, proteoglicanos e fatores de crescimento (como TGF- β , FGF e IGF-1) elementos que compõem estruturalmente a MEC e atuam na interação entre estroma e epitélio (SAINI *et al.*, 2024; BARRON, ROWLEY, 2012). A desregulação dessa interação é tida como um dos principais fatores para o desenvolvimento e progressão do câncer de próstata (CaP) (NIU, XIA, 2008), a partir da transformação dos fibroblastos típicos em fibroblastos associados ao câncer (CAFs), que, por sua vez, leva ao estabelecimento de um microambiente pró-tumoral, aumentando a capacidade invasiva de células tumorais, angiogênese e evasão imunológica. Os CAFs, além de expressarem moléculas típicas desse tipo celular, como a vimentina, também expressam a proteína de ativação de fibroblastos (FAP), a α -actina de músculo liso e o receptor tipo do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR α) (BONOLLO *et al.*, 2020)

A próstata de roedores, embora amplamente utilizada em modelos *in vivo* em estudos de patologia prostática, é morfológicamente diferente da próstata humana. Ao contrário da próstata humana, dividida em zonas, a próstata de roedores é tida como um complexo prostático multilobulado (SUGIMURA, CUNHA, DONJACOUR, 1986), organizada em quatro pares de lobos, sendo: lobos ventrais (LV), lobos laterais, lobos dorsais e lobos anteriores. Ainda, é frequente classificar os lobos laterais e dorsais como lobos dorsolaterais em diversas espécies, dado que compartilham um único sistema de ductos (SUGIMURA, CUNHA, DONJACOUR, 1986). Apesar das diferenças anatômicas, o desenvolvimento e uso de modelos de roedores geneticamente modificados tem permitido mimetizar, com certa precisão, etapas específicas da carcinogênese prostática humana, consolidando a importância desses modelos para estudos relacionados ao desenvolvimento e progressão do CaP e testes terapêuticos (REBELLO *et al.*, 2021).

Figura 2. Vista macroscópica e esquema dos órgãos urogenitais masculinos de camundongo. U = uretra; SV = vesículas seminais; VP = lobo ventral; LP = lobo lateral; DP = lobo dorsal; AP = lobo anterior. Barra = 1cm.



Fonte: Adaptado de SUGIMURA, CUNHA, DONJACOUR, 1986 e DANIEL *et al.*, 2016.

1.2 CÂNCER DE PRÓSTATA

O CaP é uma das neoplasias malignas de maior incidência a nível mundial em indivíduos do sexo masculino (REBELLO *et al.*, 2021; SIEGEL *et al.*, 2020). Representa cerca de 30% da incidência total de câncer em homens quando desconsiderado o câncer de pele do tipo não-melanoma, com estimativas de que seja o carcinoma mais prevalente no triênio 2023-2025 no Brasil, de acordo com dados estatísticos do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2022). Ainda, o CaP apresenta uma taxa de mortalidade alta e relativamente estável de aproximadamente 75 mortes por 100 mil homens com 40 anos de idade ou mais, reforçando sua importância como problema de saúde pública (ISER *et al.*, 2022).

Histologicamente, o CaP se desenvolve de forma progressiva a partir das neoplasias intraepiteliais prostáticas (PINs) até o estabelecimento do adenocarcinoma, processo que envolve a transição de um epitélio glandular organizado para um estado de proliferação desordenada, com a perda da camada de células basais e invasão do estroma adjacente pelas células cancerosas. Esse processo

é mediado por uma cascata de eventos moleculares, que envolvem a inativação de genes supressores de tumor, como o PTEN, relacionado à regulação da via PI3K/AKT (CAPPUEZZO *et al.*, 2024), e a fusão gênica TMPRSS2-ERG (REBELLO *et al.*, 2021; SALAGIERSKI, SCHALKEN, 2012). O AR, através da sua interação com a testosterona e a di-hidrotestosterona (DHT), possui papel fundamental nesse processo. Além disso, destaca-se o papel do microambiente tumoral na progressão do CaP, em especial para o fenótipo metastático. A interação entre as células neoplásicas, os CAFs e os componentes da matriz extracelular facilita a ocorrência do processo de transição epitélio-mesenquimal (TEM) (SAINI *et al.*, 2024). Este, induzido por fatores como SNAIL, SLUG e TGF- β , é caracterizado pela queda da expressão de citoqueratinas e E-caderina, marcadores específicos do epitélio, e aumento da expressão marcadores mesenquimais, como a vimentina e N-caderina (DONGRE, WEINBERG, 2019), é diretamente relacionado a prognósticos pessimistas e metastáticos.

As abordagens utilizadas atualmente para o tratamento do CaP são baseadas no risco e no estadiamento clínico da doença. Em estágios iniciais, caracterizados por PINs de baixo e médio graus, é recomendada a adoção da estratégia de vigilância ativa, em que o paciente fica sob monitoração regular, através de frequentes dosagens de níveis de PSA, exames de toque retal e ressonâncias (MOTTET *et al.*, 2021), evitando-se cenários de sobrediagnóstico e tratamentos invasivos, visando sua qualidade de vida. Em casos de diagnóstico maligno, todavia, as abordagens incluem a prostatectomia radical, radioterapia e a terapia de privação androgênica (ADT), a depender dos níveis de PSA e da capacidade metastática da doença (SCHAEFFER *et al.*, 2023). Em parte dos casos, o CaP responsivo a andrógenos é tratado pela ADT, torna-se não sensível aos andrógenos, passando a ser classificado como câncer de próstata resistente à castração (CRPC). O CRPC é frequentemente associado a prognósticos ruins e baixa sobrevida, e os principais tratamentos incluem a adoção de inibidores da síntese de andrógenos, bloqueadores do AR, quimioterapia, adoção de radiofármacos, imunoterapia e terapias alvo, como a utilização de inibidores de PARP (SWEENEY *et al.*, 2024).

Tabela 1. Abordagens terapêuticas e critérios de intervenção no CaP.

Abordagem terapêutica	Indicação clínico-patológica	Mecanismo e especificidades
Vigilância ativa	Tumores de baixo risco (Gleason $\leq$ 6, ISUP 1), PSA < 10 ng/mL e cT1c-cT2a	Monitoramento seriado (PSA, toque retal, RMnp), com o objetivo de evitar tratamentos radicais e seus efeitos colaterais
Prostatectomia radical	Doença localizada e/ou avançada em pacientes com expectativa de vida de > 10 anos	Excisão cirúrgica da próstata e vesículas seminais
Radioterapia	Alternativa à prostatectomia radical em doença localizada ou adjuvante em casos de persistência de níveis altos de PSA	Radiação ionizante direcionada para induzir danos ao DNA neoplásico
Braquiterapia	Doença de baixo risco ou risco intermediário	Aplicação intersticial de material radioativo (sementes, fios ou cápsulas) para fornecer altas doses de radiação localizada
Terapia de privação androgênica	Doença metastática ou como adjuvante à radioterapia em casos de alto risco	Castração bioquímica por análogos/antagonistas de GnRH para inibir a produção de testosterona via eixo hipotálamo-hipófise-gonadal
Quimioterapia citotóxica metastática	CRPC ou doença avançada	Abordagens a depender do mecanismo de ação específico recomendado: uso de fármacos para a inibição da síntese de andrógenos e/ou de AR (ex. Abiraterona, Enzalutamida) e para a indução de apoptose (ex. Docetaxel, Cabazitaxel), direcionamento de radiação por terapia alvo-molecular (ex. Lutécio-177), imunoterapias para que o sistema imunológico ataque células cancerosas (ex. Sipuleucel-T) e inibidores de PARP para pacientes com mutações genéticas específicas (ex. Olaparibe para mutações nos genes BRCA1 e BRCA2).

Gleason: sistema de graduação (em “scores”) da progressão do CaP; ISUP: International Society of Urological Pathology, sistema de graduação baseado nos scores de Gleason; RMnp: Ressonância magnética multiparamétrica; cT1c-cT2a: tumor identificado por biópsia devido ao PSA elevado, não palpável ou visível por imagem e tumor que envolve metade de um lobo prostático ou menos, respectivamente; GnRH: hormônio liberador de gonadotrofinas; PARP: poli-ADP-ribose polimerase.

Fontes: Elaborado pelo autor com base em EPSTEIN *et al.*, 2016; HAMDY *et al.*, 2023; PARKER *et al.*, 2020; SCHAEFFER *et al.*, 2023.

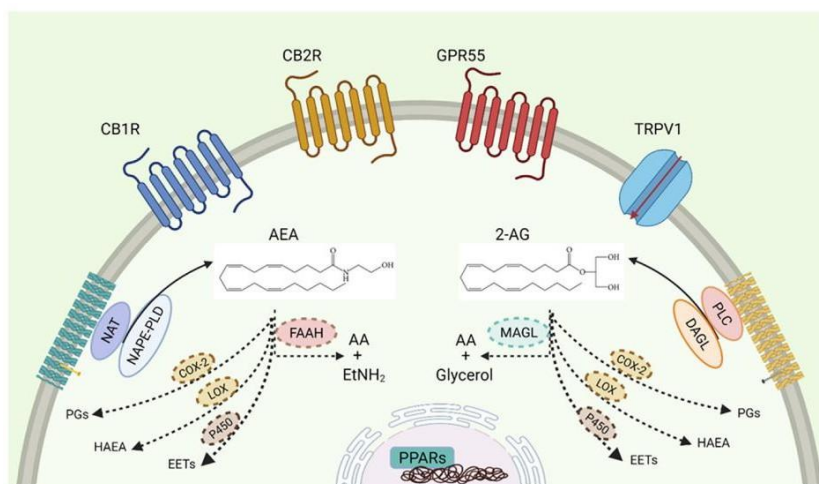
Nesse contexto, há um grande e constante esforço para se compreender todos os complexos processos que levam ao desenvolvimento e progressão do CaP, a fim de se elaborar estratégias e tratamentos mais assertivos para combater essa doença. Sua etiologia é de difícil compreensão devido a sua complexidade, mas evidências sugerem que o comprometimento da homeostase prostática, em especial ao que se

refere à desregulação do sistema endocanabinóide (ECS), possui grande impacto no desenvolvimento da doença (BIFULCO *et al.*, 2008; DÍAZ-LAVIADA, 2011; FOWLER *et al.*, 2010; SARFARAZ *et al.*, 2005). A desregulação da homeostase prostática também está diretamente relacionada a vias endógenas do metabolismo do ácido araquidônico (YANG *et al.*, 2012), o que sugere que o ECS, em conjunto com as vias de produção de eicosanóides, atuam diretamente na patogênese do CaP.

1.3 SISTEMA ENDOCANABINÓIDE E ANANDAMIDA

O ECS é um complexo sistema de sinalização, essencialmente composto por três componentes principais: uma complexa rede de canabinóides endógenos, suas respectivas enzimas de síntese, degradação e transporte, e seus receptores responsáveis por sua sinalização celular (BARRIE *et al.*, 2017). Sua descoberta ocorreu há mais de 30 anos e sua descrição ocorreu de forma gradual, à medida que se procurava compreender os efeitos farmacológicos do canabinóide Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC), isolado da planta *Cannabis sativa* (DEVANE *et al.*, 1988; MATSUDA *et al.*, 1990). Todavia, o entendimento da maquinaria molecular dos extratos da *Cannabis* foi elucidado apenas em 1992, com a descoberta da N-araquidonoiletanolamina, ou anandamina, um ligante endógeno dos receptores de canabinóides (DEVANE *et al.*, 1992; MACARRONE, 2022). Sua descrição levou à criação de uma nova classificação de moléculas capazes de estabelecer ligações com os mesmos receptores que o THC, CB1R e CB2R, as quais foram designadas endocanabinóides (ECs).

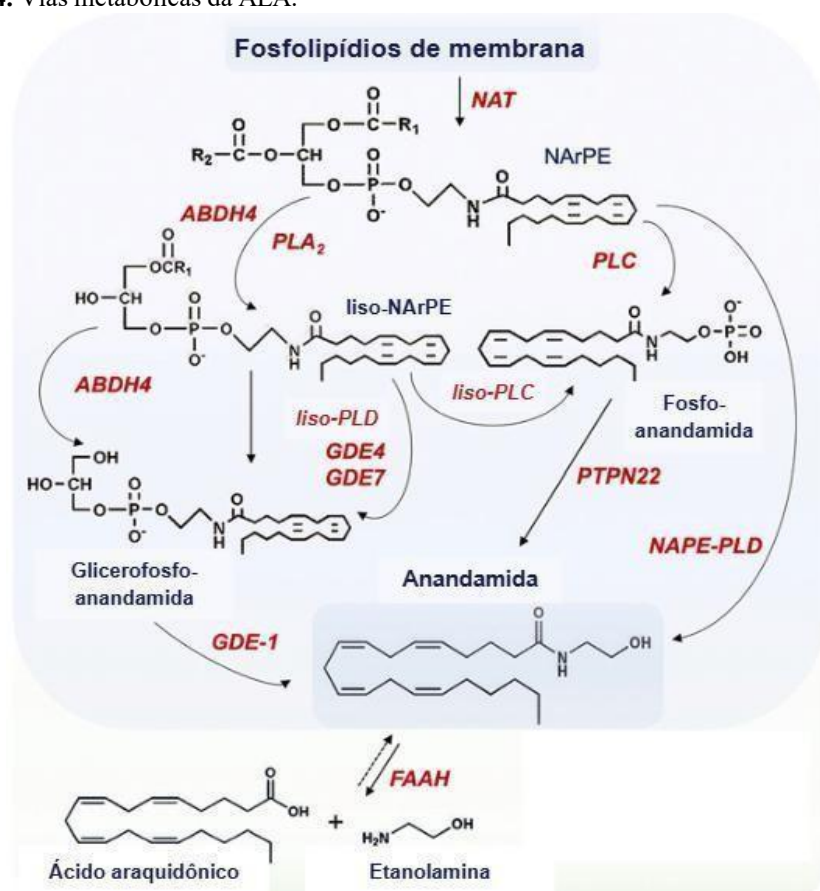
Figura 3. Principais componentes do sistema endocanabinóide.



Fonte: IOZZO *et al.*, 2021.

Os ECs são lipídios bioativos derivados de ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) e formados pela ligação a uma molécula de etanolamina ou glicerol (DÍAZ-LAVIADA, 2011; KILARU, CHAPMAN, 2020). A anandamida é um dos principais ECs derivados do ácido araquidônico (AA) (DEVANE *et al.*, 1992). Ela e outros ECs estão envolvidos em uma vasta gama de processos fisiológicos e cognitivos em humanos, atuando na modulação da dor, humor, memória, sono e apetite (DI MARZO, STELLA, ZIMMER, 2015; MACCARRONE *et al.*, 2015). Também atuam no desenvolvimento pré e pós-natal, implantação, fertilidade e na ativação do sistema imune (BATTISTA *et al.*, 2012; FRIDE *et al.*, 2009; TANASESCU, CONSTANTINESCU, 2010). A biossíntese da anandamida pode ocorrer por diversas vias. A via mais bem caracterizada é iniciada a partir da hidrólise do N-araquidonoilfosfatidiletanolamina (NArPE), um lipídio localizado na membrana celular, através da ação da enzima N-acilfosfatidiletanolamina-hidrolase do tipo fosfolipase D (NAPE-PLD), e resulta na liberação de anandamida. Outra via conhecida é caracterizada pela atuação da fosfolipase C (PLC) diretamente sobre o NArPE, resultando na formação de fosfoanandamida que, então, é desfosforilado pela PTPN22 e resulta em anandamida (KILARU, CHAPMAN, 2020; LIU *et al.*, 2006). Há, ainda, a possibilidade do NArPE ser convertido em liso-NArPE por fosfolipases A2 (PLA2) ou pela hidrolase ABHD4. O liso-NArPE pode, então, ser clivado por uma liso-fosfolipase D (liso-PLD) independente de cálcio (KILARU, CHAPMAN, 2020; SUN *et al.*, 2004), ou uma desacetilação catalisada pela ABHD4, resultando em glicerofosfo-anandamida (GpAEA), que então é catalisada pela enzima glicerofosfodiesterase GDE1, resultando, enfim na formação de anandamida. Ainda, o intermediário liso-NArPE também pode atuar como substrato para uma liso-PLC, convergindo a reação para a via da fosfoanandamida KILARU, CHAPMAN, 2020; LIU *et al.*, 2006. Por fim, é importante destacar o papel e a importância da enzima amida-hidrolase de ácido graxo (FAAH), que participa da degradação hidrolítica da anandamida em ácido araquidônico e etanolamina, controlando assim a ação celular da mesma (KILARU, CHAPMAN, 2020; MUKHOPADHYAY *et al.*, 2011).

Figura 4. Vias metabólicas da AEA.



Fonte: Adaptado de KILARU, CHAPMAN, 2020.

O ECS também está envolvido na resposta imune mediada por diversos tipos de células, atuando nas redes de citocinas, indução de apoptose em células imunes, inflamação e na regulação negativa da resposta imune inata e adaptativa (TANASESCU, CONSTANTINESCU, 2010). Linfócitos, incluindo células T CD4⁺ e CD8⁺, expressam receptores canabinóides e são influenciados por endocanabinóides dentro do microambiente tumoral (TME) (KIENZL, et al. 2020). Especificamente, os ECs demonstraram afetar a proliferação, diferenciação e função das células T, sendo os linfócitos T CD4⁺ associados à regressão tumoral e à memória imunológica (LLOYD *et al.*, 2023) e linfócitos T CD8⁺ cruciais para a atividade antitumoral (KIENZL *et al.*, 2020). Compreender a interação entre o sistema endocanabinóide e as células T CD4/CD8 para a manutenção da homeostase imunológica é essencial para desvendar os mecanismos complexos subjacentes à regulação imunológica e às possíveis intervenções terapêuticas no CaP. Portanto, o ECS está relacionado ao balanço homeostático do organismo, atuando por meio de

complexas relações entre endocanabinóides, os receptores CB1R e CB2R e a maquinaria enzimática referente a sua síntese, degradação e transporte, bem como células-alvos em que o mesmo pode atuar (DÍAZ-LAVIADA, 2011, MORENO *et al.*, 2019). Além disso, tem sido relatado que alguns ECs, como a anandamida, apresentam ação anticarcinogênica em diversos tipos de câncer, incluindo o CaP, sugerindo que o ECS pode atuar como um possível alvo terapêutico nessa doença (MIMEAULT *et al.*, 2003).

Diversos estudos *in vitro* exploram o controle negativo da anandamida sobre a proliferação celular através da inibição da via de sinalização da adenilato ciclase e redução da ativação de quinases reguladas por sinais extracelulares (ERK) e da via PI3K/Akt, fundamentais para a sobrevivência das células tumorais (DÍAZ-LAVIADA, 2011; DE PETROCELLIS *et al.*, 1998). Em linhagens celulares sensíveis a andrógenos, como a LNCaP, a anandamida promove *downregulation* da expressão do AR e interfere na sinalização do fator de crescimento epidérmico (EGF), impedindo a continuação do ciclo celular na transição G1/S através da redução dos níveis de ciclina D1 (MIMEAULT *et al.*, 2003). Além disso, o efeito pró-apoptótico da anandamida é frequentemente atribuído ao acúmulo intracelular de ceramidas *de novo* e ao influxo de cálcio através do receptor TRPV1, resultando em desequilíbrio do potencial de membrana mitocondrial e ativação de caspases (MALFITANO *et al.*, 2011). Contudo, a eficácia desses mecanismos *in vivo* parece ser altamente dependente do microambiente tumoral e hormonal.

1.4 ÁCIDO ARAQUIDÔNICO

O ácido araquidônico (C₂₀H₃₂O₂; 20:4) é um ácido graxo essencial e um dos principais PUFA n-6 encontrados nas células animais, a partir do qual são derivados uma ampla gama de mediadores lipídicos, incluindo a anandamida (MARTIN, BRASH, MURPHY, 2016). É obtido majoritariamente pela alimentação ou sintetizado a partir do ácido linolênico e integrado aos fosfolipídios no retículo endoplasmático liso, sendo então distribuído para diversas membranas biológicas, nas quais, juntamente com outros PUFA, é responsável por modular a fluidez das membranas celulares (VANCE, 1998). Sua obtenção é majoritariamente de origem animal e se dá através da ingestão de carnes brancas e vermelhas, ovos e órgãos

animais, também sendo encontrado em menores quantidades em peixes e frutos do mar (ABEDI, SAHARI, 2014; KOMPRDA *et al.*, 2005). Vários lipídios bioativos podem ser sintetizados a partir do metabolismo enzimático do ácido araquidônico, entre eles, mediadores pró-inflamatórios a partir da via da prostaglandina-endoperóxido sintase 2 (PTGS2) ou então os ECs pela via do ECS.

A síntese de ECs, a partir do ácido araquidônico, é estimulada pelo aumento intracelular na concentração de cálcio com a ativação de fosfolipases, como a PLA2, que removem o ácido araquidônico dos fosfolípídeos da membrana plasmática (DÍAZ-LAVIADA, 2011). Ao atingir seu receptor CB1R na célula, a anandamida é submetida à hidrólise (BISOGNO *et al.*, 2001). Curiosamente, ocorre a formação de AA a partir da hidrólise da AEA de forma exclusiva pela enzima FAAH (SAVINAINEN, SAARIO, LAITINEN, 2012), que assim controla essa via de ação. Assim, a FAAH é uma enzima ligada à membrana do retículo endoplasmático capaz de controlar a ação da anandamida a partir da sua metabolização em ácido araquidônico e etanolamina (DÍAZ-LAVIADA, 2011; SAVINAINEN, SAARIO, LAITINEN, 2012).

Recentemente, o ácido araquidônico figurou como um dos protagonistas para análises oncológicas de precisão. Em estudos de proteogenômica integrada realizados por Ou e colaboradores, definiram-se três principais classificações do CaP localizado com base em seus subtipos moleculares, sendo um deles definido especificamente pela atuação do subgrupo metabólico do ácido araquidônico (OU *et al.*, 2025). Este é caracterizado pelo acúmulo de ácido araquidônico e pela expressão elevada de enzimas de suas reações catabólicas, sugerindo que o desvio das rotas do metabolismo do ácido araquidônico desempenha papel de grande importância para a compreensão de um grupo específico de tumores prostáticos.

1.5 CAMUNDONGOS TRAMP

O modelo de camundongo transgênico para o adenocarcinoma de próstata (TRAMP) foi desenvolvido a partir da inserção de uma construção genética de antígenos T (grande e pequeno) do vírus SV40 sob controle do promotor da probasina (PB) de rato (GREENBERG *et al.*, 1995). A expressão da probasina é regulada por andrógenos e restrita ao epitélio prostático, fator que leva os camundongos TRAMP

a desenvolverem neoplasias especificamente em sua glândula prostática a partir da puberdade, em que há aumento na produção de testosterona (GREENBERG *et al.*, 1995).

A adoção do modelo TRAMP é fundamentada a partir de sua capacidade de mimetizar a progressão do CaP humano (KAPLAN-LEFKO *et al.*, 2003). O desenvolvimento do CaP ocorre de forma gradual (HSU *et al.*, 1998), iniciando-se com PINs por volta das 8 a 12 semanas de vida, e evolui para o adenocarcinoma bem diferenciado e, posteriormente, indiferenciado, com altos índices de metástases (GREENBERG *et al.*, 1995; KAPLAN-LEFKO *et al.*, 2003). Além disso, camundongos TRAMP também apresentam a transição metabólica e hormonal do CaP humano: inicialmente, a doença é andrógeno-dependente e sensível à castração, mas evolui para um fenótipo andrógeno-independente e, consequentemente, resistente à castração (KAPLAN-LEFKO *et al.*, 2003), estágio compatível ao CPRC humano. Esse fator caracteriza o modelo TRAMP como adequado para o estudo de sistemas moduladores, como o ECS, dado que o desequilíbrio do eixo metabólico AEA/AA e alterações na ação da enzima FAAH parecem estar relacionadas ao favorecimento do fenótipo maligno (DÍAZ-LAVIADA, 2011).

7. CONCLUSÃO

A presente investigação indica que tanto o tratamento com a anandamida quanto a suplementação alimentar com o ácido araquidônico exercem papel proeminente na aceleração da progressão tumoral do CaP no modelo TRAMP, favorecendo o desenvolvimento do UDAC. Este avanço da agressividade tumoral, caracterizado pela presença de tumores volumosos e independentes de andrógenos, observados em 50% dos animais com 16 semanas de vida, mimetiza o estágio clínico do CRPC, sugerindo a ocorrência de seleção de linhagens celulares de natureza neuroendócrina, intimamente relacionadas à maior agressividade e pior prognóstico.

O mecanismo-chave que parece induzir esses resultados é a queda dos níveis séricos de testosterona, observada em ambos os grupos experimentais. Apesar da promoção para o fenótipo indiferenciado em AA e AEA, a anandamida e o ácido araquidônico apresentaram efeitos sobre o microambiente prostático de maneiras diferentes. O ácido araquidônico promove uma resposta pró-proliferativa e pró-fibrótica, caracterizada pelo aumento de componentes colagênicos na matriz extracelular, conferindo rigidez ao tecido e maior facilidade para a invasividade tumoral. A anandamida, por sua vez, levou à concentração de mastócitos na região periférica dos tumores. Esse comportamento observado mastocitário, somado à natureza imunodepletada do interior dos tumores, reforça a hipótese de que a AEA contribui para a evasão imune e para a perda de expressão de AR, acelerando o desenvolvimento tumoral.

Por fim, os achados aqui obtidos contradizem o consenso de que a anandamida possui efeitos exclusivamente antitumorais, demonstrando que, em um cenário complexo de um modelo *in vivo*, a modulação hormonal e estromal pode alterar esse papel. Além disso, a associação entre tumores volumosos e hipertrigliceridemia corrobora a relevância do metabolismo lipídico na agressividade da doença. Em suma, esta pesquisa demonstra que tratamento com anandamida e a suplementação com o ácido araquidônico

desequilibram a homeostase prostática, remodelando o microambiente tumoral de forma a favorecer o desenvolvimento do CaP de maior agressividade, frequentemente associado a piores prognósticos.

REFERÊNCIAS

- ABEDI, E., SAHARI, M. A. Long-chain polyunsaturated fatty acid sources and evaluation of their nutritional and functional properties. **Food Science & Nutrition**, v. 2, n. 5, p. 446-463, 2014.
- ABRÀMOFF, M. D. Image Processing with ImageJ. **Biophotonics Int.** **2005**, v. 11, p. 36–43.
- AGEELI, W. *et al.* Characterisation of Collagen Re-Modelling in Localised Prostate Cancer Using Second-Generation Harmonic Imaging and Transrectal Ultrasound Shear Wave Elastography. **Cancers**, v. 13, n. 21, p. 5553, 2021.
- AMARO, G. M. *et al.* Differential effects of omega-3 PUFAS on tumor progression at early and advanced stages in TRAMP mice. **Prostate**, v. 82, n. 16, p. 1491–1504, 2022.
- ANGEL, P. M. *et al.* Zonal regulation of collagen-type proteins and posttranslational modifications in prostatic benign and cancer tissues by imaging mass spectrometry. **The Prostate**, v. 80, n. 13, p. 1071–1086, 2020.
- APTE, S. A. *et al.* A low dietary ratio of omega-6 to omega-3 Fatty acids may delay progression of prostate cancer. **Nutrition and Cancer**, v. 65, n. 4, p. 556-562, 2013.
- ARTHUR, R. *et al.* Association between baseline serum glucose, triglycerides and total cholesterol, and prostate cancer risk categories. **Cancer Medicine**, v. 5, n. 6, p. 1307–1318, jun. 2016.
- BARRIE, N.; MANOLIOS, N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: its relevance to rheumatic disease. **European Journal of Rheumatology**, v. 4, n. 3, p. 210–218, 2017.
- BARRON, D. A.; ROWLEY, D. R. The reactive stroma microenvironment and prostate cancer progression. **Endocrine-Related Cancer**, v. 19, n. 6, p. R187–R204, 2012.
- BATTISTA, N. *et al.*, The endocannabinoid system: an overview. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, v. 6, n. 9, 2012.
- BELTRAN, H.; DEMICHELIS, F. Therapy considerations in neuroendocrine prostate cancer: what next? **Endocrine-Related Cancer**, v. 28, n. 8, p. T67-T78, 15 jul. 2021.
- BERMAN-BOOTY, L. D. *et al.* A Review of the Existing Grading Schemes and a Proposal for a Modified Grading Scheme for Prostatic Lesions in TRAMP Mice. **Toxicologic Pathology**, 2012.
- BERMAN-BOOTY, L. D.; KNUDSEN, K. E. Models of neuroendocrine prostate cancer. **Endocrine-Related Cancer**, v. 21, n. 1, p. T131-T142, 2014.
- BHINDER, B. *et al.* Immunogenomic landscape of neuroendocrine prostate cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 29, n. 15, p. 2933–2943, 2023.
- BIFULCO, M. *et al.* Cannabinoids and cancer: pros and cons of an antitumour strategy. **British**

Journal of Pharmacology, v. 148, n. 2, p. 123-135, 2006.

BISOGLIO, T. *et al.* Molecular targets for cannabidiol and its synthetic analogues: effect on vanilloid VR1 receptors and on the cellular uptake and enzymatic hydrolysis of anandamide. **British Journal of Pharmacology**, v. 134, n. 4, p. 845-852, 2001.

BONNANS, C.; CHOU, J.; WERB, Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 15, n. 12, p. 786-801, 2014.

BONOLLO, F.; THALMANN, G. N.; KRUTHOF-DE JULIO, M.; KARKAMPOUNA, S. The role of cancer-associated fibroblasts in prostate cancer tumorigenesis. **Cancers**, Basel, v. 12, n. 7, p. 1887, 2020.

BRASH, A. R. Arachidonic acid as a bioactive molecule. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 107, n. 11, p. 1339-1345, 2001.

BRIOLAY, A. *et al.* Myogenic differentiation and lipid-raft composition of L6 skeletal muscle cells are modulated by PUFAs. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1828, n. 2, p. 602-613, 2012.

CANDELA, C. G., LÓPEZ, L. M. B., KOHEN, V. L. Importance of a balanced omega 6/omega 3 ratio for the maintenance of health: nutritional recommendations. **Nutricion Hospitalaria**, v. 26, n. 2, p. 323-329, 2011.

CHAVARRO, J. E. *et al.* A 22-y prospective study of fish intake in relation to prostate cancer incidence and mortality. **The American journal of clinical nutrition**, v. 88, n. 5, p. 1297-1303, 2008.

COBELLIS, G. *et al.* Effects of neuroendocrine CB1 activity on adult Leydig cells. **Frontiers in Endocrinology (Lausanne)**, v. 7, p. 47, 2016.

COETZEE, M.; HAAG, M.; CLAASSEN, N.; KRUGER, M. C. Stimulation of prostaglandin E2 (PGE2) production by arachidonic acid, oestrogen and parathyroid hormone in MG-63 and MC3T3-E1 osteoblast-like cells. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 73, n. 6, p. 423-430, 2005.

CONNOLLY, J. M.; COLEMAN, M.; ROSE, D. P. Effects of dietary fatty acids on DU145 human prostate cancer cell growth in athymic nude mice. **Nutrition and Cancer**, v. 29, n. 2, p. 114-119, 1997.

CRAWFORD, M. A. *et al.* The potential role for arachidonic and docosahexaenoic acids in protection against some central nervous system injuries in preterm infants. **Lipids**, v. 38, n. 4, p. 303-315, 2003.

CUNHA, G. R.; DONJACOUR, A. A.; COOKE, P. S.; *et al.* The endocrinology and developmental biology of the prostate. **Endocrine Reviews**, v. 8, n. 3, p. 338-362, 1987

CUNHA, G. R. *et al.* Role of stroma in carcinogenesis of the prostate. **Differentiation**, v. 70, n. 9-10, p. 473-485, 2002.

DAS, U. N. Gamma-linolenic acid, arachidonic acid, and eicosapentaenoic acid as potential anticancer drugs. **Nutrition**, v. 6, n. 6, p. 429-434, 1990.

DE PETROCELLIS, L. *et al.* The endogenous cannabinoid anandamide inhibits human breast cancer cell proliferation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 95, n. 14, p. 8375-8380, 1998.

DE SOUZA, E. O. *et al.* Effects of Arachidonic Acid Supplementation on Acute Anabolic Signaling and Chronic Functional Performance and Body Composition Adaptations. **PLoS One**, v. 11, n. 5, 2016.

DEVANE, W. A. *et al.* Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. **Molecular Pharmacology**, v. 34, n. 5, p. 605-613, 1988.

DEVANE, W. A. *et al.* Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. **Science**, v. 258, n. 5090, p. 1946-1949, 1992.

DHANASEKARAN, S. M. *et al.* Molecular profiling of human prostate tissues: insights into gene expression patterns of prostate development during puberty. **FASEB Journal**, v. 19, n. 2, 243-245, 2004.

DI CARLO, E.; SORRENTINO, C. The multifaceted role of the stroma in the healthy prostate and prostate cancer. **Journal of Translational Medicine**, v. 22, n. 1, p. 825, 5 set. 2024.

DI MARZO, V. STELLA, N. ZIMMER, A. Endocannabinoid signalling and the deteriorating brain. **Nature Reviews - Neuroscience**, v. 16, n. 1, p. 30-42, 2015.

DÍAZ-LAVIADA, I. The endocannabinoid system in prostate cancer. **Nature Reviews - Urology**, v. 8, n. 10, p. 553-561, 2011.

DONGRE, A.; WEINBERG, R. A. New insights into the mechanisms of epithelial–mesenchymal transition and implications for cancer. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 20, n. 2, p. 69-84, 2019.

DUZAN, A. *et al.* Endocannabinoids are potential inhibitors of glioblastoma growth: A review of in vitro and in vivo evidence. **Journal of Cannabis Research**, v. 5, n. 1, p. 29, 2023.

EPSTEIN, J. I. *et al.* The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. **The American Journal of Surgical Pathology**, v. 40, n. 2, p. 244-252, 2016.

FAIR, W. R.; CORDONNIER, J. J. The pH of prostatic fluid: a reappraisal and therapeutic implications. **The Journal of Urology**, v. 120, n. 6, p. 695-698, 1978.

FOSTER, B. A. *et al.* Characterization of prostatic epithelial cell lines derived from transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate (TRAMP) model. **Cancer Research**, v. 57, n. 16, p. 3325–3330, 1997.

FOWLER, C. J. *et al.* Tumour cannabinoid CB(1) receptor and phosphorylated epidermal

growth factor receptor expression are additive prognostic markers for prostate cancer. **PLoS One**, v. 5, n. 12, p. e15205, 2010.

FRIDE, E. *et al.* The endocannabinoid system during development: emphasis on perinatal events and delayed effects. **Vitamins and hormones**, v. 81, p. 139-158, 2009.

GERSHBEIN, L. L.; THIELEN, D. R. Enzymatic and Electrolytic Profiles of Human Semen. **Prostate**, v. 269, p. 263–269, 1988.

GINGRICH, J. R. *et al.* Metastatic prostate cancer in a transgenic mouse. **Cancer Research**, v. 56, n. 18, p. 4096-4102, 1996.

GODOY, A. *et al.* Androgen receptor is causally involved in the homeostasis of the human prostate endothelial cell. **Endocrinology**, v. 149, n. 6, p. 2959–2969, jun. 2008.

GÓMEZ DEL PULGAR, T. *et al.* De novo-synthesized ceramide is involved in cannabinoid-induced apoptosis. **Biochemical Journal**, v. 363, n. Pt 1, p. 183-188, 2002.

GREENBERG, N. M. *et al.* Prostate cancer in a transgenic mouse. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 92, n. 8, p. 3439-3443, 1995.

GROBHOLZ, R. Neuroendocrine differentiation in prostate neoplasms. **Die Pathologie**, v. 46, p. 26–34, 2025

GINGRICH, J. R. *et al.* Androgen-independent prostate cancer progression in the TRAMP model. **Cancer Research**, v. 57, n. 21, p. 4687-4691, 1997.

HAMDY, F. C. *et al.* 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 15, p. 1415-1424, 2016

HANAKA, H. *et al.* Microsomal prostaglandin E synthase 1 determines tumor growth in vivo of prostate and lung cancer cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 106, n. 44, p. 18757–18762, 2009.

HORIMOTO, N., NABEKURA, J., OGAWA, T. Arachidonic acid activation of potassium channels in rat visual cortex neurons. **Neuroscience**, v. 77, n. 3, p. 661-671, 1997.

HSU, C. X. *et al.* Longitudinal cohort analysis of lethal prostate cancer progression in transgenic mice. **The Journal of Urology**, v. 160, n. 4, p. 1500-1505, 1998.

HUGHES-FULFORD, M. *et al.* Arachidonic acid activates phosphatidylinositol 3-kinase signaling and induces gene expression in prostate cancer. **Cancer Research**, v. 66, n. 3, p. 1427-1433, 2006.

HUTTUNEN E., ROMPPANEN T., HELMINEN H.J. A histoquantitative study on the effects of castration on the rat ventral prostate lobe. **J Anatomy**, 3:357-370, 1981.

IGISSINOVA, Gulnur *et al.* Stage-specific and regional trends in prostate cancer incidence in Kazakhstan, 2005–2024. **Frontiers in Oncology**, [S. l.], v. 14, p. 1-13, 28 nov. 2025.
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). **Estimativa 2023:**

incidência de câncer no Brasil. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2022.

IOZZO, M. *et al.* Endocannabinoid system and tumour microenvironment: new intertwined connections for anticancer approaches. **Cells, Basel**, v. 10, n. 12, p. 3396, 2021.

ISER, D. A. *et al.* Prostate cancer mortality in Brazil 1990-2019: geographical distribution and trends. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 55, supl. 1, e0277-2021, 2022.

JIANG, L. *et al.* Role of activated endocannabinoid system in regulation of cellular cholesterol metabolism in macrophages. **Cardiovascular Research**, v. 81, n. 4, p. 805–813, 1 mar. 2009.

JOSEPH, J. *et al.* Anandamide is an endogenous inhibitor for the migration of tumor cells and T lymphocytes. **Cancer Immunology, Immunotherapy**, v. 53, p. 723–728, 2004.

KAPLAN-LEFKO, P. J. *et al.* Pathobiology of autochthonous prostate cancer in a pre-clinical transgenic mouse model. **The Prostate**, v. 55, n. 3, p. 219-237, 2003.

KAVANAGH, J. P. Sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc, citrate and chloride content of human prostatic and seminal fluid. **Journal of Reproduction and Fertility**, v. 75, n. 1, p. 35–41, 1985.

KHARAISHVILI, G. *et al.* The role of cancer-associated fibroblasts, solid stress and other microenvironmental factors in tumor progression and therapy resistance. **Cancer Cell International**, v. 14, art. 41, 2014.

KIENZL, M.; KARGL, J.; SCHICHO, R. The immune endocannabinoid system of the tumor microenvironment. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 23, p. 8929, 2020.

KILARU, A., CHAPMAN, K. D. The endocannabinoid system. **Essays in Biochemistry**, v. 64, n. 3, 485-499, 2020.

KOMPRDA, T. *et al.* Arachidonic acid and long-chain n-3 polyunsaturated fatty acid contents in meat of selected poultry and fish species in relation to dietary fat sources. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 17, p. 6804-6812, 2005.

KOROTKOVA, M., JAKOBSSON, P.J. Persisting eicosanoid pathways in rheumatic diseases. **Nature Reviews - Rheumatology**, v. 10, n. 4, p. 229-241, 2014.

KURITA, T. *et al.* Role of p63 and basal cells in the prostate. **Development**, v. 131, n. 20, p. 4955–4964, 2004.

LEE, C.; *et al.* Demonstration of the role of prostate-specific antigen in semen liquefaction by two-dimensional electrophoresis. **Journal of Andrology**, v. 10, n. 6, p. 432–438, 1989.

LEE, J. H. *et al.* Modulation of proliferation and differentiation of C2C12 skeletal muscle cells by fatty acids. **Life Sciences**, v. 84, n. 13-14, p. 415-420, 2009.

LEE, Y. J. *et al.* Suppression of human prostate cancer PC-3 cell growth by N-acetylcysteine

involves over-expression of Cyp61. **Toxicology In Vitro**, v. 25, n. 1, p. 199-205, 2011.

LEITZMANN, M. F. *et al.* Dietary intake of n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. **The American journal of clinical nutrition**, v. 80, n. 1, p. 204-216, 2004.

LIN, Z. *et al.* Androgen receptor promotes arachidonic acid metabolism and angiogenic microenvironment in AFP-negative hepatocellular carcinoma. **Nature Communications**, v. 16, p. 6451, 2025.

LIU, J *et al.* A biosynthetic pathway for anandamide. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 36, p. 13345–13350, 2006.

LLAVERIAS, G. *et al.* Role of cholesterol in the development and progression of breast cancer. **The American Journal of Pathology**, v. 178, n. 1, p. 402-412, 2010.

LLOYD, E.; NGUYEN, N.; HELLMAN, J. The endocannabinoid system, immunomodulation, and LPS-induced inflammation. *Neurobiology and Physiology of the Endocannabinoid System*. **Cambridge, MA: Academic Press**, p. 17–34, 2023.

LOCKE, J. A. *et al.* Arachidonic acid activation of intratumoral steroid synthesis during prostate cancer progression to castration resistance. **The Prostate**, v. 70, n. 3, p. 239–251, 2010.

MACCARRONE, M. Tribute to Professor Raphael Mechoulam, the founder of cannabinoid and endocannabinoid research. **Molecules**, v. 27, n. 1, p. 323, 2022.

MACCARRONE, M. *et al.* Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. **Trends in Pharmacological Sciences**, v. 36, n. 5, 277-296, 2015.

MALFITANO, A. M. *et al.* Update on the endocannabinoid system as an anticancer target. **Expert opinion on therapeutic targets**, v. 15, n. 3, p. 297-308, 2011.

MARKWORTH, J. F., CAMERON-SMITH, D. Arachidonic acid supplementation enhances in vitro skeletal muscle cell growth via a COX-2-dependent pathway. **American Journal of Physiology**, v. 304, n. 1, p. 56-67, 2012.

MARTIN, S. A., BRASH, A. R., MURPHY, R. C. The discovery and early structural studies of arachidonic acid. **Journal of Lipid Research**, v. 57, n. 7, p. 1126-1132, 2016.

MATSUDA, L. A. *et al.* Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. **Nature**, v. 346, n. 6284, p. 561-564, 1990.

MCNEAL, J. E. The zonal anatomy of the prostate. **The Prostate**, v. 2, n. 1, p. 35-49, 1981

MIMEAULT, M. *et al.* Anti-proliferative and apoptotic effects of anandamide in human prostatic cancer cell lines: implication of epidermal growth factor receptor down-regulation and ceramide production. **Prostate**, v. 56, n. 1, p. 1-12, 2003.

MITCHELL, C. J. *et al.* Effect of dietary arachidonic acid supplementation on acute muscle adaptive responses to resistance exercise in trained men: a randomized controlled trial. **Journal of Applied Physiology**, v. 124, n. 4, p. 1080-1091, 2018.

MORENO, E. *et al.* The Endocannabinoid System as a Target in Cancer Diseases: Are We There Yet?. **Frontiers in Pharmacology**, v. 5, n. 10, p. 339, 2019.

MOTTET, N. *et al.* EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer—2020 update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. **European Urology**, v. 79, n. 2, p. 243-262, 2021.

MUKHOPADHYAY, P. *et al.* Fatty acid amide hydrolase is a key regulator of endocannabinoid-induced myocardial tissue injury. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 50, n. 1, p. 179-195, 2011.

NAITO, Y.; *et al.* Effects of arachidonic acid intake on inflammatory reactions in dextran sodium sulphate-induced colitis in rats. **British Journal of Nutrition**, v. 114, n. 5, p. 734–745, 2015.

NALESKINA, L. A. *et al.* Remodeling the architecture of collagen-containing connective tissue fibers of metastatic prostate cancer. **Cytology and Genetics**, v. 57, p. 406–412, 2023.

NIU, Y. N.; XIA, S. J. Stroma–epithelium crosstalk in prostate cancer. **Asian Journal of Andrology**, v. 11, n. 1, p. 28–35, 2009.

NISHIDA, C. *et al.* The joint WHO/FAO expert consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. **Public Health Nutrition**, v. 7, n. 1A, p. 245-250, 2004.

OLIVEIRA, D. S. M. *et al.* The mouse prostate: a basic anatomical and histological guideline. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 16, n. 1, p. 8-13, 10 fev. 2016.

OLUMI, A. F. *et al.* Carcinoma-associated fibroblasts direct tumor progression of initiated human prostatic epithelium. **Cancer Research**, v. 59, n. 19, p. 5002-5011, 1999.

OU, W. *et al.* Integrated proteogenomic characterization of localized prostate cancer identifies biological insights and subtype-specific therapeutic strategies. **Nature Communications**, v. 16, p. 6341, 2025.

PALMER, R. M., WAHLE, K. W. Protein synthesis and degradation in isolated muscle. Effect of omega 3 and omega 6 fatty acids. **The Biochemical Journal**, v. 242, n. 2, p. 615-618, 1987.

PARKER, C. C. *et al.* Timing of radiotherapy after radical prostatectomy (RADICALS-RT): a randomised, controlled phase 3 trial. **The Lancet**, v. 396, n. 10260, p. 1413-1421, 2020.

PATSOS, H. A. *et al.* The endogenous cannabinoid, anandamide, induces cell death in colorectal carcinoma cells: a possible role for cyclooxygenase 2. **Gut**, v. 54, n. 12, p. 1741–1750, 2005.

PÉREZ, R. *et al.* Blockade of arachidonic acid incorporation into phospholipids induces apoptosis in U937 promonocytic cells. **Journal of Lipid Research**, v. 47, n. 3, pg. 484-491, 2006.

POZZO, L. *et al.* O câncer de próstata metastático resistente à castração no Brasil: um estudo

do mundo real usando o banco de dados do INCA. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 69, n. 2, p. e-20230239, 2023.

PUCCI, M. *et al.* High fat diet increases circulating endocannabinoids accompanied by increased synthesis enzymes in adipose tissue. **Frontiers in Physiology**, v. 9, p. 1913, 2019.

PUROHIT, V., AHLUWAHLIA, B. S., VIGERSKY, R. A. Marihuana inhibits dihydrotestosterone binding to the androgen receptor. **Endocrinology**, v. 107, n. 3, p. 848-850, 1980.

RAWLA, P. Epidemiology of prostate cancer. **World Journal of Oncology**, v. 10, n. 2, p. 63-89, 2019.

REBELLO, R. J. *et al.* Prostate cancer. **Nature Reviews - Disease Primers**, v.7, n. 9, 2021.

REEVES, P. G. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. **The Journal of Nutrition**, v. 123, n. 11, p. 1939-1951, 1993.

REAGAN-SHAW, S.; NIHAL, M.; AHMAD, N. Dose translation from animal to human studies revisited. **FASEB Journal**, v. 22, n. 3, p. 659-661, 2008.

RIBATTI, D.; CRIVELLATO, E. Mast cells, angiogenesis, and tumour growth. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1822, n. 1, p. 2–8, 2012.

ROBERTS, M. D. *et al.* Effects of arachidonic acid supplementation on training adaptations in resistance-trained males. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, v. 28, n. 4, p. 21, 2007.

RODRIGUEZ, H.; MARTÍNEZ, A.; PEREZ, L.; *et al.* Morphological changes of the cellularity in the prostatic gland from patients with confirmed cancer: Gleason level and presence of eosinophils and mast cells: cellular bioindicators. **International Journal of Morphology**, v. 38, n. 4, p. 882-887, 2020.

RØMER, A. M. A. *et al.* Immune modulatory properties of collagen in cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 12, p. 791453, 7 dez. 2021.

SAINI, S. *et al.* A novel exosome based therapeutic intervention against neuroendocrine prostate cancer. **Scientific Reports**, v. 14, p. 2816, 2024.

SAIVLOKANATHAN, S.; *et al.* Inhibition of 5-lipoxygenase triggers apoptosis in prostate cancer cells via down-regulation of protein kinase C-epsilon. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research**, v. 1813, n. 12, p. 2108-2117, dez. 2011.

SALAGIERSKI, M.; SCHALKEN, J. A. Molecular diagnosis of prostate cancer: PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion. **The Journal of Urology**, v. 187, n. 3, p. 795–801, mar. 2012.
SARFARAZ, S. Cannabinoid receptor as a novel target for the treatment of prostate cancer. **Cancer Research**, v. 65, n. 5, p. 1635-1641, 2005.

SARVESWARAN, S. *et al.* Inhibition of 5-lipoxygenase triggers apoptosis in prostate cancer

cells via down-regulation of protein kinase C-epsilon. **Biochimica et Biophysica Acta – Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1791, n. 12, p. 1180–1189, 2009.

SAVINAINEN, J. R., SAARIO, S. M., LAITINEN, J. T. The serine hydrolases MAGL, ABHD6 and ABHD12 as guardians of 2-arachidonoylglycerol signalling through cannabinoid receptors. **Acta Physiologica**, v. 204, n. 2, p. 267-276, 2011.

SCHAEFFER, E. M. *et al.* Prostate cancer, version 4.2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**, v. 21, n. 10, p. 1067-1096, 2023.

SCORTICATI, C. *et al.* The inhibitory effect of anandamide on luteinizing hormone-releasing hormone secretion is reversed by estrogen. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 101, n. 32, p. 11891–11896, 2004.

SHARMA, B. *et al.* Epigenetic insights into prostate cancer: exploring histone modifications and their therapeutic implications. **Frontiers in Oncology**, v. 15, p. 1570193, 28 abr. 2025.

SIEGEL, R. L., MILLER, K. D., JEMAL, A. Cancer statistics, 2020. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 70, n. 1, p. 7-30, 2020.

SILTARI, A.; *et al.* Role of lipids and lipid metabolism in prostate cancer progression and the tumor's immune environment. **Cancers (Basel)**, v. 14, n. 17, p. 4293, 1 set. 2022.

SUGIMURA, Y.; CUNHA, G. R.; DONJACOUR, A. A. Morphogenesis of ductal networks in the mouse prostate. **Biology of Reproduction**, v. 34, n. 5, p. 961–971, jun. 1986.

SUN, Y. X. *et al.* Biosynthesis of anandamide and N-palmitoylethanolamine by sequential actions of phospholipase A2 and lysophospholipase D. **Biochemical Journal**, v. 380, n. 3, p. 749-756, 2004.

SWEENEY, C. J. *et al.* Circulating tumor DNA assessment for treatment monitoring adds value to PSA in metastatic castration-resistant prostate cancer. **Clinical Cancer Research**, v. 30, n. 18, p. 4115-4122, 2024

SWINNEN, J. V. *et al.* Androgens stimulate fatty acid synthase in the human prostate cancer cell line LNCaP. **Cancer Research**, v. 57, n. 6, p. 1086-1090, 1997.

SWINNEN, J. V. *et al.* Increased lipogenesis in cancer cells: new players, novel targets. **Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care**, v. 9, n. 4, p. 358-365, 2006.

TABOGA, S. R.; VIDAL, B. C. Structural features of the ventral lobe of the gerbil prostate. **Tissue and Cell**, v. 35, n. 5, p. 343-349, 2003.

TAMARINDO, G. H. *et al.* DHA suppresses hormone-sensitive and castration-resistant prostate cancer growth by decreasing de novo lipogenesis. **Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 185, p. 102650, 2023.

TAN, C., TRIAY, J. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome secondary to treatment-related neuroendocrine differentiation of metastatic castrate-resistant prostate cancer.

Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports, v. 2023, n. 1, 2023

TANASESCUCU, R., CONSTANTINESCU, C. S. Cannabinoids and the immune system: An overview. **Immunobiology**, v. 215, n. 8, p. 588-597, 2010.

TANG, Z. *et al.* Research advances in cancer-associated fibroblasts in prostate cancer progression. **Biomolecules**, v. 15, n. 10, p. 1369, 2025.

TAVERNA, G. *et al.* Mast cells as a potential prognostic marker in prostate cancer. **Disease Markers**, v. 35, n. 6, p. 711-720, 2013.

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.

THORS, L. *et al.* Fatty Acid Amide Hydrolase in Prostate Cancer: Association with Disease Severity and Outcome, CB1 Receptor Expression and Regulation by IL-4. **PLoS One**, v. 5, n. 8, 2010.

TUONG, Z. K. *et al.* Resolving the immune landscape of human prostate at a single-cell level in health and cancer. **Cell reports**, v. 37, n. 12, 2021.

VANCE, D. E.; VANCE, J. E. (Eds.). Biochemistry of Lipids, Lipoproteins and Membranes. 4. ed. Amsterdam: **Elsevier Science & Technology Books**, 2002.

VICKMAN, R. E. *et al.* Heterogeneity of human prostate carcinoma-associated fibroblasts implicates a role for subpopulations in myeloid cell recruitment. **The Prostate**, v. 80, n. 2, p. 173–185, 2020.

VILAMAIOR, P. S. *et al.* Collagen fiber reorganization in the rat ventral prostate following androgen deprivation: a possible role for smooth muscle cells. **The Prostate**, v. 45, n. 3, p. 253-258, 2000.

WANG, J., UEDA, N. Biology of endocannabinoid synthesis system. **Prostaglandins & other lipid mediators**, v. 89, n. 3-4, p. 112-119, 2009.

WEIBEL E.R. Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. **Laboratory Investigation**, v. 12, p.131-155, 1963.

WITT, M. R. *et al.* Unsaturated Free Fatty Acids Increase Benzodiazepine Receptor Agonist Binding Depending on the Subunit Composition of the GABAA Receptor Complex. **Journal of Neurochemistry**, v. 67, n. 5, p. 2141-2145, 1996.

XIAO, L. *et al.* Lipid peroxidation of immune cells in cancer. **Frontiers in Immunology**, v. 14, p. 1322746, 2023.

YANG, P. *et al.* Arachidonic acid metabolism in human prostate cancer. **International Journal of Oncology**, v. 41, n. 4, p. 1495–1503, 2012.

ZHANG, H. *et al.* Define cancer-associated fibroblasts (CAFs) in the tumor microenvironment: new opportunities in cancer immunotherapy and advances in clinical trials. **Molecular Cancer**, v. 22, p. 159, 2023.

ZHAO, Z *et al.* The association of fatty acid levels and Gleason grade among men undergoing radical prostatectomy. **PLoS ONE**, v. 11, n. 11, e0166594, 2016.