RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 29/09/2028

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus Presidente Prudente

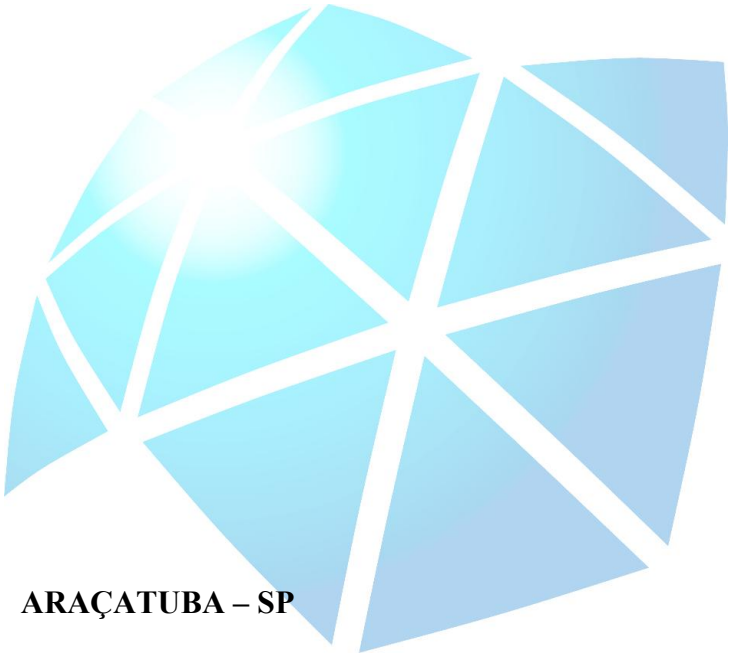
UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

VICTOR ROGÉRIO GARCIA BATISTA

DESENVOLVIMENTO DE BIONANOTECNOLOGIA DE PARTÍCULAS LIPÍDICAS CARREADORA DO QUIMIOTERÁPICO DOCETAXEL APLICADA A CARCINOGENESE DA BEXIGA URINÁRIA ASSOCIADO AO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO



ARAÇATUBA – SP

2026

6UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

VICTOR ROGÉRIO GARCIA BATISTA

DESENVOLVIMENTO DE BIONANOTECNOLOGIA DE PARTÍCULAS LIPÍDICAS CARREADORA DO QUIMIOTERÁPICO DOCETAXEL APLICADA A CARCINOGENESE DA BEXIGA URINÁRIA ASSOCIADO AO TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, da Faculdade de Odontologia de Araçatuba, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", para obtenção do título de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Giovana Rampazzo Teixeira

ARAÇATUBA – SP

2026

Catalogação na Publicação (CIP)
Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação – FOA / UNESP

Batista, Victor Rogério Garcia.
B333d Desenvolvimento de bionanotecnologia de partículas lipídicas carreadora do quimioterápico docetaxel aplicada a carcinogenese da bexiga urinária associado ao treinamento físico aeróbio / Victor Rogério Garcia Batista. – Araçatuba, 2026
126 f. : il. ; tab.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Odontologia, Araçatuba
Orientadora: Profa. Giovana Rampazzo Teixeira

1. Neoplasias da bexiga urinária 2. Docetaxel 3. Exercício físico 4. Apoptose 5. Inflamação I. T.

CDD 612

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

DADOS CURRICULARES

Nascimento: 21/06/2000, São Paulo/SP, Brasil.

Filiação: Carlos Rogério Miranda Batista

Elisangela Neves Garcia

2019-2023: Graduação em Educação Física, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Ciências e Tecnologia, Campus de Presidente Prudente, São Paulo, Brasil.

2023-2026: Mestrado acadêmico em Ciências Fisiológicas pelo Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas (PPGMCF), Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Odontologia de Araçatuba (FOA), Campus de Araçatuba, São Paulo, Brasil.

Nomes em citações bibliográficas:

BATISTA, V. R. G.; BATISTA, VICTOR ROGÉRIO GARCIA.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pessoas que, de alguma forma, fizeram parte desta trajetória, contribuindo para a realização desta pesquisa, para o desenvolvimento da ciência e para a minha formação pessoal e acadêmica.

A todos aqueles a quem este trabalho, uma pequena contribuição para a contínua e coletiva construção do conhecimento científico, possa, em algum momento, ser útil.

Esta dedicatória também se estende àqueles que abriram caminhos antes de nós. Pesquisadores que, apesar das limitações de suas épocas, da escassez de recursos e das adversidades enfrentadas, escolheram dedicar suas vidas à busca pelo conhecimento e tornaram possível o avanço da ciência.

Dedico, ainda, às futuras gerações de cientistas, na esperança de que possam desenvolver suas ideias com liberdade, criatividade e condições dignas de trabalho. Que encontrem uma ciência mais humana e inclusiva, na qual o valor de uma pesquisa seja reconhecido por sua contribuição para o conhecimento e para a sociedade, e não apenas por indicadores de produtividade.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, aos meus pais, Carlos e Elizangela, e aos meus irmãos, Vinicius, Isabela e Rafaela, por estarem presentes em cada etapa desta caminhada, desde o início da graduação até este momento. Cada conquista alcançada ao longo desses anos também pertence a vocês, que sempre fizeram parte da minha história e estiveram ao meu lado durante todo esse percurso.

Um agradecimento especialmente carinhoso aos meus avós, Antonio e Elisabeth, que, durante toda a minha criação, ensinaram-me o verdadeiro valor do estudo e mostraram-me o caminho do conhecimento. Cresci ouvindo de vocês uma frase que carregarei comigo por toda a vida: "Tudo o que você tem na vida pode ser tirado, menos o conhecimento que você constrói." Essas palavras ajudaram a formar quem sou e tiveram um papel fundamental nas escolhas que me trouxeram até aqui. Obrigado por tudo. Graças a vocês, sigo firme e forte, sempre buscando aprender e crescer.

À minha mãe, Elizangela, deixo ainda um agradecimento especial. Você nunca mediu esforços e trabalhou incansavelmente para proporcionar a mim e aos meus irmãos oportunidades que muitas vezes você mesma não teve. Se hoje posso olhar para trás e dizer que me tornei mestre, sei que essa conquista também é fruto de cada esforço, renúncia e gesto de amor seu. Muito obrigado por sempre acreditar que eu poderia chegar mais longe.

A Tatiana, que esteve ao meu lado desde a graduação e durante grande parte do meu mestrado, meu carinho e minha gratidão por tudo o que compartilhamos ao longo desses anos. Você me ensinou muito sobre como ser um grande pesquisador, mas, principalmente, sobre como ser uma pessoa melhor. Foram muitos momentos felizes, outros difíceis, inúmeras viagens, aprendizados e experiências que fizeram parte desta caminhada. Obrigado por comemorar cada conquista como se fosse sua e, principalmente, por respeitar e apoiar minhas decisões. Você sempre foi uma referência de pesquisador para mim e uma das pessoas que mais me inspiraram a continuar buscando conhecimento. Obrigado por acreditar em mim, por me incentivar e por fazer parte de uma etapa tão importante da minha vida.

A Deus, por iluminar meus caminhos, sobretudo nos dias em que tudo parecia mais difícil. Por conceder-me forças quando pensei não ter mais, serenidade diante das incertezas e esperança para continuar seguindo em frente. Sou grato por cada porta aberta,

por cada aprendizado, pelas pessoas que colocou em meu caminho e pela oportunidade de ter chegado até aqui.

À minha orientadora, Giovana, por todos esses anos de orientação, desde a iniciação científica até o mestrado. Sou profundamente grato por cada reunião, discussão, questionamento, conselho e ensinamento. Sua orientação foi fundamental não apenas para a construção deste trabalho, mas também para o meu amadurecimento científico, profissional e pessoal. Muito do pesquisador que me tornei foi construído por meio das experiências e oportunidades que tive ao longo dessa trajetória sob sua orientação.

Agradeço imensamente a todos os integrantes do Laboratório Experimental de Biologia do Exercício (LEBIOEX), especialmente Allice, Duda, Rafael, Wolf, Mateus, Rebeca e Joice, além de todos aqueles que passaram pelo laboratório durante esses anos e com quem tive a oportunidade de conviver. Obrigado por cada contribuição, discussão, ensinamento, conversa e momento compartilhado. O cotidiano de um laboratório é construído muito além dos experimentos, e cada um de vocês contribuiu, de alguma maneira, para minha formação científica, acadêmica e pessoal.

A todos os meus amigos de república, meu agradecimento por esses aproximadamente sete anos em que vivemos muito mais do que uma simples convivência entre amigos. Vivemos como uma família, como irmãos, dividindo a casa, as responsabilidades, as conquistas, as dificuldades, os momentos bons e também aqueles nem tão bons, mas permanecendo sempre juntos e unidos. Um agradecimento especial a Rafa, Eduardo, José, Jeferson, Vinicius Folgado, Gustavo Caixa e Wolf. Para mim, vocês foram muito mais do que amigos. Vocês marcaram profundamente minha passagem por Presidente Prudente e fizeram dessa cidade um lugar que sempre carregarei comigo.

Gostaria também de agradecer a toda a equipe de atletismo Invictos. Durante todos esses anos, vocês me ensinaram o verdadeiro significado de fazer parte de uma equipe e de torcer genuinamente pelo sucesso do outro, mesmo dentro de um esporte considerado, muitas vezes, individual. Aprendi que, dentro da pista, cada atleta pode competir sozinho, mas ninguém constrói sua trajetória completamente sozinho. Ao nosso treinador, Lelo, deixo um agradecimento muito especial. Ao longo desses anos, você sempre se mostrou não apenas um grande treinador, mas também um grande homem e, para muitos de nós, uma verdadeira figura paterna. Obrigado pelos ensinamentos, pela paciência, pelos conselhos e por acreditar em cada atleta que passou por suas mãos. Aos meus amigos de equipe Ricardo, Tavinho, Vascouto e Brinquedo, obrigado por tudo o que me ensinaram dentro e fora da pista. Estendo esse agradecimento a todos os atletas com quem tive a

oportunidade de treinar, competir, sofrer, comemorar e aprender. Foi dentro da pista de atletismo da UNESP de Presidente Prudente que aprendi a amar esse esporte e compreendi que o atletismo ensina muito mais do que correr mais rápido, saltar mais longe ou superar marcas. Ele ensina disciplina, resiliência, companheirismo e, principalmente, a continuar mesmo quando o corpo e a mente dizem que já chegaram ao limite.

Não poderia deixar de agradecer aos integrantes do Laboratório de Neurotransmisión en el Tracto Urinario, onde tive a oportunidade de realizar dois intercâmbios que marcaram profundamente minha formação científica e pessoal. Durante esses períodos, pude conhecer não apenas novas técnicas e formas de fazer ciência, mas também vivenciar a cultura espanhola e madrilenha, ampliar minha visão de mundo e construir relações que levarei para toda a vida. Ao meu orientador durante os intercâmbios, Víctor S. Fernandes, deixo minha profunda gratidão. Obrigado por tudo o que me ensinou sobre bexiga urinária, artérias, miografia e tantos outros aspectos da fisiologia experimental. Mais do que os conhecimentos técnicos, agradeço por ter contribuído para minha formação como pesquisador, estimulando minha curiosidade científica, meu pensamento crítico e minha autonomia dentro do laboratório.

Um agradecimento muito especial a todos aqueles que compartilharam comigo o dia a dia no laboratório: Pakito, Ana, Cristina, Alfonso, Zhiyi, Laura, Merchi, Verónica e Jorge, além de tantas outras pessoas que possam não estar nominalmente citadas aqui, mas que foram igualmente importantes durante essa trajetória. Cada conversa, experimento, café, almoço, discussão de resultados e momento de convivência contribuiu para tornar essas experiências inesquecíveis e teve importância significativa na minha formação.

Agradeço também a todos os amigos que fiz durante os intercâmbios, especialmente Carlos, Regina, Ester, Denis e Sergio, além de tantas outras pessoas que compartilharam comigo momentos, histórias e experiências. Obrigado por me ensinarem tanto sobre a língua espanhola, sobre a Espanha, sobre diferentes culturas e, principalmente, sobre amizade mesmo que nem todos vocês fossem espanhóis. Foram vocês que fizeram com que estar tão longe de casa se tornasse um pouco mais fácil e muito mais especial.

Ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas (PPGMCF), por possibilitar a realização desta importante etapa da minha formação acadêmica, e à Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Estadual Paulista

(FCT/UNESP), por proporcionar a estrutura, o ambiente e as oportunidades que fizeram parte de toda essa jornada. Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo apoio técnico, científico e financeiro que contribuiu para a realização deste trabalho e para minha formação acadêmica.

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo financiamento desta pesquisa e pelas bolsas concedidas por meio dos processos nº 2020/15324-0, nº 2022/10266-7, nº 2023/13014-1 e nº 2025/02445-7. O apoio recebido ao longo desses anos possibilitou não apenas a realização deste trabalho, mas também experiências científicas, intercâmbios e oportunidades que contribuíram para que muitos dos meus sonhos acadêmicos se tornassem realidade.

Por fim, agradeço a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, fizeram parte desta caminhada. Algumas estiveram presentes desde o início, outras chegaram ao longo do percurso e algumas seguiram caminhos diferentes, mas todas deixaram algum aprendizado, alguma lembrança ou alguma contribuição para que este momento fosse possível.

Ao olhar para trás, percebo que esta conquista não foi construída apenas por experimentos, resultados, artigos ou horas dentro do laboratório. Ela foi construída por pessoas, encontros, ensinamentos, amizades, dificuldades superadas e oportunidades que transformaram não apenas minha formação acadêmica, mas também quem sou hoje.

A todos que fizeram parte desta história, minha mais sincera gratidão. Muito obrigado.

EPÍGRAFE

“O importante é não parar de questionar. A curiosidade tem sua própria razão de existir.”

Albert Einstein

Victor Rogério Garcia Batista. **Desenvolvimento De Bionanotecnologia De Partículas Lipídicas Carreadora Do Quimioterápico Docetaxel Aplicada A Carcinogenese Da Bexiga Urinária Associado Ao Treinamento Físico Aeróbio.** 2026. Dissertação de Mestardo – Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

RESUMO

O câncer de bexiga apresenta elevada recorrência e envolve alterações moleculares relacionadas à proliferação celular, inflamação, apoptose e remodelamento tecidual. Este estudo avaliou os efeitos de uma nanoemulsão lipídica rica em colesterol contendo docetaxel (LDE-DTX), isoladamente ou associada ao exercício físico aeróbio, em um modelo experimental de câncer de bexiga. Ratos Sprague-Dawley com câncer de bexiga quimicamente induzido foram distribuídos nos grupos BCa, BCa+Ex, BCa+LDE-DTX e BCa+LDE-DTX+Ex. O treinamento aeróbio foi realizado durante oito semanas, e o LDE-DTX foi administrado nas seis semanas finais do protocolo. Foram avaliados parâmetros corporais, metabólicos, histopatológicos e moleculares, complementados por análise de dados públicos de RNA-seq de câncer de bexiga humano. O exercício físico e o LDE-DTX reduziram a adiposidade e os pesos absoluto e relativo da bexiga, com maior redução do peso absoluto no grupo BCa+LDE-DTX+Ex. Os grupos tratados com LDE-DTX apresentaram menor vacuolização citoplasmática, enquanto sua associação ao exercício resultou em menor ocorrência de carcinoma urotelial in situ em comparação ao LDE-DTX isolado. A combinação LDE-DTX+Ex também aumentou a expressão da citocina anti-inflamatória IL-10. O tratamento com LDE-DTX, isolado ou associado ao exercício, reduziu a expressão de BCL-2 e aumentou Caspase-3, enquanto P53 foi aumentada pelo LDE-DTX, indicando modulação das vias apoptóticas. Também foram observadas alterações no metabolismo vesical e no remodelamento tecidual, com redução da imunomarcação de TGF-β após exercício físico, LDE-DTX ou sua associação. O exercício físico modulou ainda a via PI3K/AKT, reduzindo PI3K e aumentando PTEN. As análises transcriptômicas evidenciaram alterações em genes envolvidos na proliferação, metabolismo, inflamação e sobrevivência celular. Em conjunto, os resultados demonstram que o LDE-DTX apresenta efeitos antitumorais e que o exercício físico promove respostas complementares sobre mecanismos envolvidos na carcinogênese vesical, indicando seu potencial como estratégia adjuvante ao tratamento com LDE-DTX.

Palavras-chave: Câncer de bexiga; Docetaxel; LDE-DTX; Exercício físico; Apoptose; Inflamação.

Victor Rogério Garcia Batista. **Development of a Bionanotechnology Based on Lipid Particles Carrying the Chemotherapeutic Agent Docetaxel Applied to Urinary Bladder Carcinogenesis Associated with Aerobic Physical Training**. 2026. Master's Dissertation – School of Dentistry, São Paulo State University (UNESP), Araçatuba, 2026.

ABSTRACT

Bladder cancer is characterized by a high recurrence rate and involves molecular alterations related to cell proliferation, inflammation, apoptosis, and tissue remodeling. This study evaluated the effects of a cholesterol-rich lipid nanoemulsion containing docetaxel (LDE-DTX), administered alone or in combination with aerobic physical exercise, in an experimental model of bladder cancer. Sprague-Dawley rats with chemically induced bladder cancer were allocated to the BCa, BCa+Ex, BCa+LDE-DTX, and BCa+LDE-DTX+Ex groups. Aerobic training was performed for eight weeks, whereas LDE-DTX was administered during the final six weeks of the protocol. Body composition, metabolic, histopathological, and molecular parameters were evaluated, complemented by the analysis of publicly available RNA-seq data from human bladder cancer. Physical exercise and LDE-DTX reduced adiposity and both absolute and relative bladder weights, with the greatest reduction in absolute bladder weight observed in the BCa+LDE-DTX+Ex group. The LDE-DTX-treated groups showed reduced cytoplasmic vacuolization, whereas its association with exercise resulted in a lower occurrence of urothelial carcinoma in situ compared with LDE-DTX alone. The LDE-DTX+Ex combination also increased the expression of the anti-inflammatory cytokine IL-10 LDE-DTX, alone or combined with exercise, reduced BCL-2 expression and increased Caspase-3 expression, whereas P53 was increased by LDE-DTX treatment indicating modulation of apoptotic pathways. Alterations in bladder metabolism and tissue remodeling were also observed, with reduced TGF-β immunostaining following physical exercise, LDE-DTX treatment, or their combination. Physical exercise also modulated the PI3K/AKT pathway by reducing PI3K expression and increasing PTEN expression ($p=0.044$). Transcriptomic analyses revealed alterations in genes involved in proliferation, metabolism, inflammation, and cell survival. Taken together, these findings demonstrate that LDE-DTX exerts antitumor effects and that physical exercise promotes complementary responses in mechanisms involved in bladder carcinogenesis, supporting its potential as an adjuvant strategy to LDE-DTX treatment.

Keywords: Bladder cancer; Docetaxel; LDE-DTX; Apoptosis; Physical exercise.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da alocação dos animais, acompanhamento e distribuição das amostras ao longo do protocolo experimental.

Figura 2 – Delineamento experimental

Figura 3 – Efeitos do exercício físico e do tratamento com LDE-DTX sobre a composição corporal, balanço energético, peso da bexiga e capacidade física.

Figura 4 – Análise bioinformática de genes relacionados à proliferação celular e avaliação histopatológica, morfométrica e proliferativa da bexiga urinária de animais com câncer tratados com LDE-DTX associado ou não ao exercício físico.

Figura 5 – Alterações no Perfil de Expressão Gênica e Enriquecimento Funcional no Câncer de Bexiga Humano com Base em Banco de Dados.

Figura 6 – Modulação do Metabolismo Energético, Metabolismo Lipídico e Estresse Oxidativo em Animais com Tumor Induzido Tratados com LDE-DTX Associado ao Exercício Físico.

Figura 7 – Regulação da Inflamação e da Apoptose pela LDE-DTX e pelo Exercício Físico na Bexiga Urinária de Animais com Tumor Induzido.

Figura 8 – Modulação das Vias de Proliferação Celular e do Remodelamento da Matriz Extracelular em Animais com Tumor Induzido Tratados com LDE-DTX Associado ao Exercício Físico

Figura 9 – Resumo gráfico dos efeitos sistêmicos, estruturais, metabólicos, histológicos e moleculares do exercício físico e do tratamento com LDE-DTX no câncer de bexiga experimental.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Disposição dos grupos experimentais e dos protocolos de tratamento e intervenção com exercício físico aeróbio, com 10 animais por grupo

Tabela 2 – Protocolo de treinamento físico aeróbio

Tabela 3 – Características dos anticorpos primários utilizados nas análises de imuno-histoquímica

Tabela 4 – Características dos anticorpos primários utilizados nas análises de Western blotting

Tabela 5 – Características dos primers utilizados nas análises de RT-PCR

ABREVIATURAS

3Rs – Substituição, redução e refinamento no uso de animais em experimentação

AKT/PKB – Proteína quinase B

AKT1 – Quinase serina/treonina AKT 1

ANOVA – Análise de variância

Apo E – Apolipoproteína E

ATM – Quinase serina/treonina ATM

BAX – Proteína X associada à BCL-2

BCa – Câncer de bexiga

BCa+Ex – Grupo com câncer de bexiga submetido ao exercício físico

BCa+LDE-DTX – Grupo com câncer de bexiga tratado com LDE associada ao docetaxel

BCa+LDE-DTX+Ex – Grupo com câncer de bexiga tratado com LDE associada ao docetaxel e submetido ao exercício físico

BCG – *Bacillus Calmette–Guérin*

BCL-2 – Linfoma de células B 2

BCL-XL – Proteína antiapoptótica BCL-extra large

BCL2L1 – Proteína semelhante à BCL-2 1

Beta-actina (β-actina) – Proteína beta-actina

Beta-catenina (β-catenina) – Proteína beta-catenina

BIRC5 – Proteína contendo repetição IAP baculoviral 5, também denominada survivina

BSA – Albumina sérica bovina

CAF – Fibroblastos associados ao câncer

CASP3 – Gene codificador da caspase-3

CAT – Catalase

CCNB1 – Ciclina B1

CCND2 – Ciclina D2

CD36 – Grupamento de diferenciação 36

CDC20 – Proteína do ciclo de divisão celular 20

CDKN1A – Inibidor 1A de quinase dependente de ciclina, também denominado p21

CDKs – Quinases dependentes de ciclinas

cDNA – DNA complementar

CEMIB – Centro Multidisciplinar para Investigação Biológica na Área da Ciência em Animais de Laboratório

CEUA – Comissão de Ética no Uso de Animais

CIS – Carcinoma *in situ*

CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

COX-2 – Ciclooxigenase-2

CYP27A1 – Citocromo P450, família 27, subfamília A, membro 1

DAB – 3,3′-diaminobenzidina

DEGs – Genes diferencialmente expressos

DMBA – 7,12-dimetilbenz[a]antraceno

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DNase – Desoxirribonuclease

DPM – Desvio-padrão médio

DTX – Docetaxel

DUSP2 – Fosfatase de especificidade dupla 2

E2F1 – Fator de transcrição E2F 1

E2F3 – Fator de transcrição E2F 3

EGFR – Receptor do fator de crescimento epidérmico

ELISA – Ensaio de imunoabsorção enzimática

EMT – Transição epitélio-mesenquimal

ERK – Quinase regulada por sinal extracelular

ERK1 – Quinase regulada por sinal extracelular 1

EROs/ROS – Espécies reativas de oxigênio

Ex – Exercício físico

FAS – Receptor de morte da superfície celular FAS

FCT – Faculdade de Ciências e Tecnologia

FE – Eficiência alimentar

FGF2 – Fator de crescimento de fibroblastos 2

FGFR – Receptor do fator de crescimento de fibroblastos

FGFR1 – Receptor do fator de crescimento de fibroblastos 1

FGFR1β – Isoforma beta do receptor do fator de crescimento de fibroblastos 1

FGFR2 – Receptor do fator de crescimento de fibroblastos 2

FGFR3 – Receptor do fator de crescimento de fibroblastos 3

FOXM1 – Fator de transcrição Forkhead Box M1

FRAP – Poder antioxidante redutor férrico

GAPDH – Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase

GEO – Gene Expression Omnibus

GLOBOCAN – Global Cancer Observatory

GO – Ontologia Gênica

GPx – Glutationa peroxidase

GSR – Glutationa-dissulfeto redutase

H&E – Hematoxilina e eosina

HDAB – Hematoxilina e diaminobenzidina

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HDL-c – Colesterol associado à lipoproteína de alta densidade

HIF-1α – Fator induzível por hipóxia 1 alfa

HIIT – Treinamento intervalado de alta intensidade

HK1 – Hexoquinase 1

HK2 – Hexoquinase 2

HMGCR – 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA redutase

HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência

HRP – Peroxidase de rábano

IHC – Imuno-histoquímica

IL-6 – Interleucina 6

IL-10 – Interleucina 10

IL6R – Receptor de interleucina 6

IL10RA – Subunidade alfa do receptor de interleucina 10

INCA – Instituto Nacional de Câncer

IκB – Inibidor do fator nuclear kappa B

JNK – Quinase Jun N-terminal

KEGG – Enciclopédia de Genes e Genomas de Kyoto

Ki-67 – Proteína nuclear marcadora de proliferação celular

LDE – Nanoemulsão lipídica rica em colesterol

LDE-DTX – Nanoemulsão lipídica rica em colesterol associada ao docetaxel

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

LDL-c – Colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade

LDLR/LDL-R – Receptor da lipoproteína de baixa densidade

MAP2K1 – Quinase 1 da quinase de proteína ativada por mitógeno, também denominada MEK1

MAPK – Proteína quinase ativada por mitógeno

MAPK1 – Proteína quinase ativada por mitógeno 1, também denominada ERK2

MAPK3 – Proteína quinase ativada por mitógeno 3, também denominada ERK1

MDA – Malondialdeído

MDM2 – Proto-oncogene MDM2

MEC – Matriz extracelular

MEK – Quinase da via MAPK/ERK

MEK1 – Quinase 1 da via MAPK/ERK

miR-99a – MicroRNA 99a

miR-100 – MicroRNA 100

miRNA/miRNAs – MicroRNA/microRNAs

MKI67 – Gene marcador de proliferação Ki-67

MMP9 – Metaloproteinase de matriz 9

mRNA – RNA mensageiro

mTOR – Alvo mecanístico da rapamicina

mTORC2/TORC2 – Complexo 2 do alvo mecanístico da rapamicina

NB – Bexiga normal

NCBI – Centro Nacional de Informação Biotecnológica

NF-κB – Fator nuclear kappa B

NHUCs – Células uroteliais humanas normais imortalizadas

OMS – Organização Mundial da Saúde

p38 MAPK – Proteína quinase p38 ativada por mitógeno

p53 – Proteína tumoral p53

PAS – Ácido periódico de Schiff

PC1 – Primeiro componente principal

PC2 – Segundo componente principal

PCA – Análise de componentes principais

PCR – Reação em cadeia da polimerase

PDK1 – Quinase 1 dependente de fosfoinositídeo

PI3K – Fosfatidilinositol-3-quinase

PIK3CA – Gene codificador da subunidade catalítica alfa da PI3K

PIK3CG – Gene codificador da subunidade catalítica gama da PI3K

PIP2 – Fosfatidilinositol-4,5-bifosfato

PIP3 – Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato

PLCγ – Fosfolipase C gama

Pmax – Potência máxima

PRDX2 – Peroxirredoxina 2

PTEN – Homólogo da fosfatase e tensina

PTPN7 – Fosfatase de tirosina proteica não receptora tipo 7

PTX – Paclitaxel

RAS – Família de pequenas GTPases RAS

RB1 – Gene do retinoblastoma 1

RHO – Família de pequenas GTPases homólogas a RAS

RIPA – Tampão de ensaio de radioimunoprecipitação

RNA – Ácido ribonucleico

RNA-seq – Sequenciamento de RNA

RT-PCR – Reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa

RT-qPCR – Reação em cadeia da polimerase quantitativa com transcrição reversa

SD – Sprague-Dawley

SDS-PAGE – Eletroforese em gel de poliacrilamida com dodecil sulfato de sódio

SHR – Ratos espontaneamente hipertensos

SMAD2 – Proteína da família SMAD 2

SNAI1 – Repressor transcricional 1 da família Snail

SNAI2 – Repressor transcricional 2 da família Snail

SOCS3 – Supressor da sinalização de citocinas 3

SOD – Superóxido dismutase

SOD1 – Superóxido dismutase 1

SOD2 – Superóxido dismutase 2

SREBF2 – Fator de transcrição 2 de ligação ao elemento regulador de esteróis

STAT3 – Transdutor de sinal e ativador da transcrição 3

TAC – Capacidade antioxidante total

TBARS – Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico

TBS-T/TBST – Solução salina tamponada com Tris contendo Tween 20

TEI – Ingestão energética total

TGF-β – Fator de crescimento transformador beta

TGF-β1 – Fator de crescimento transformador beta 1

TNF-α – Fator de necrose tumoral alfa

TNM – Tumor–Nódulo–Metástase

TP53 – Gene codificador da proteína tumoral p53

TXN – Tiorredoxina

u.a. – Unidade arbitrária

UNESP – Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho"

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

VEGFA – Fator de crescimento endotelial vascular A

VLDL – Lipoproteína de densidade muito baixa

VO_2 – Consumo de oxigênio

VO_2max – Consumo máximo de oxigênio

WNT – Família de proteínas de sinalização Wnt

WNT1 – Proteína da família Wnt 1

WNT3A – Proteína da família Wnt 3A

ZEB1 – Proteína homeobox 1 de ligação à E-box com dedo de zinco

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 25

REFERENCIAL TEÓRICO 30

1.1. CÂNCER DE BEXIGA URINÁRIA 31

1.2. TRATAMENTO DO CÂNCER DE BEXIGA 36

1.3. Tratamento baseado em nanotecnologia de LDE 40

1.4. CÂNCER DE BEXIGA E EXERCÍCIO FÍSICO 44

JUSTIFICATIVA 49

OBJETIVOS 52

MÉTODOS 54

4.1 Animais e Delineamento Experimental 55

4.2 Indução do Câncer de Bexiga por 7,12-dimetilbenz[a]antraceno (DMBA) 56

4.3 Preparação e Tratamento com LDE-Docetaxel (LDE-DTX) 57

4.4 Peso corporal e nutrição 59

4.5 Teste de Carga Incremental 59

4.6 Protocolo de Treinamento Físico Aeróbico 59

4.7 Eutanásia, e Análises Histológicas 60

4.8 Análise Histopatológica 61

4.9 Análises Imuno-histoquímicas 62

4.10 Western Blotting 63

4.11 RT-PCR 64

4.12. Análises bioquímicas de estresse Oxidativo 65

4.13 Análises de Bioinformática de dados Públicos 66

4.14 Análises estatísticas 67

RESULTADOS 69

5.1 Efeitos do exercício físico e do tratamento com LDE-DTX sobre a composição corporal, adiposidade, balanço energético e capacidade física 70

5.2 O exercício físico e o tratamento com LDE-DTX reduzem o peso da bexiga e modificam a morfologia da bexiga urinária 72

5.3 Análises de Bioinformática para a Compreensão das Vias Genéticas Alteradas no Desenvolvimento do Câncer de Bexiga 76

5.4 A ativação de genes relacionados ao ciclo celular acompanha alterações histopatológicas e proliferativas no câncer de bexiga. 79

5.5 O exercício físico e o tratamento com LDE-DTX modulam vias metabólicas e a homeostase redox no câncer de bexiga. 80

5.6 O tratamento com LDE-DTX, com ou sem exercício físico, modula a inflamação e promove apoptose no câncer de bexiga 84

5.7 *O tratamento com LDE-DTX e o exercício físico modulam a fibrose e o remodelamento da matriz extracelular no câncer de bexiga* 88

5.8 O *exercício físico e sua associação com LDE-DTX modulam componentes das vias de proliferação e sobrevivência celular no câncer de bexiga* 90

DISCUSSÃO 95

CONCLUSÃO 107

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 109

ANEXOS 123

MATERIAL SUPLEMENTAL 125

INTRODUÇÃO

A bexiga urinária é um órgão ímpar e oco, localizado na cavidade pélvica, cuja principal função é o armazenamento temporário e a eliminação da urina proveniente dos rins. O câncer de bexiga urinária (BCa) é a neoplasia maligna mais frequente do trato urinário e representa uma importante carga para a saúde pública mundial. De acordo com as estimativas mais recentes do GLOBOCAN 2024, o BCa ocupa a oitava posição entre os cânceres mais diagnosticados no mundo, com aproximadamente 635.264 novos casos e 227.626 mortes [1]. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima a ocorrência de aproximadamente 13.110 novos casos para o período de 2026 a 2028, com maior incidência na população masculina [2]. Estudos epidemiológicos identificam uma série de fatores de risco ambientais, tais como o aumento da prevalência do tabagismo, o uso de medicamentos e inflamações recorrentes [3].

Os tipos mais recorrentes de câncer de bexiga são os carcinomas uroteliais, originados a partir das células do urotélio que revestem internamente a bexiga urinária. Esses tumores são categorizados pelo sistema Tumor-Nódulo-Metástase (TNM) [4], no qual o componente T descreve a extensão local do tumor, variando desde lesões restritas ao urotélio até tumores que invadem estruturas adjacentes. Além do estadiamento, os carcinomas uroteliais são classificados de acordo com suas características histológicas e alterações celulares, incluindo o grau de diferenciação, a organização arquitetural, o pleomorfismo celular e a atividade mitótica. Atualmente, são utilizados sistemas de classificação baseados nos critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que auxiliam na caracterização da carcinogênese da bexiga urinária [5,6].

No momento do diagnóstico, grande parte dos casos corresponde a tumores de bexiga não músculo-invasivos. O estágio Ta caracteriza os tumores papilares não invasivos, restritos ao urotélio e sem invasão da lâmina própria. Essas lesões são frequentemente de baixo grau e apresentam crescimento papilar relativamente organizado, com manutenção parcial da polaridade celular, discreto aumento nuclear, leve hipercromasia e baixa atividade mitótica. Em tumores de maior grau, observa-se maior desorganização arquitetural, perda da polaridade, pleomorfismo nuclear, hipercromasia acentuada e aumento das figuras mitóticas [7,8]. O estágio Tis corresponde ao carcinoma in situ, uma lesão plana, não invasiva e de alto grau, caracterizada por intensa atipia citológica, perda da organização do urotélio, aumento da relação núcleo-citoplasma, núcleos irregulares e hipercromáticos e maior atividade mitótica [7–9]. Nos tumores em estágio T1, as células neoplásicas atravessam a membrana basal e invadem a lâmina própria, sem atingir a musculatura própria da bexiga. Embora o estágio T1 seja

definido pela profundidade de invasão, muitos desses tumores apresentam alto grau histológico e alterações celulares associadas a maior risco de recorrência e progressão [7–9].

Os cânceres de bexiga não músculo-invasivos compreendem principalmente os estágios Ta, Tis e T1 e apresentam elevada frequência de recorrência, tornando necessário o acompanhamento periódico por cistoscopia e, em muitos casos, a realização de novas ressecções transuretrais ao longo do seguimento [9]. Em contraste, os tumores músculo-invasivos, classificados a partir do estágio T2, apresentam maior capacidade invasiva e comportamento clínico mais agressivo [10]. No estágio T2, o tumor invade a musculatura própria ou músculo detrusor da bexiga. No estágio T3, a invasão ultrapassa a musculatura própria e alcança o tecido perivesical. No estágio T4, o crescimento tumoral estende-se para estruturas adjacentes, podendo envolver, de acordo com a extensão da doença, estruturas como estroma prostático, vesículas seminais, útero, vagina, parede pélvica ou parede abdominal [10]. Nos carcinomas uroteliais invasivos, especialmente aqueles de alto grau, são frequentemente observadas acentuada desorganização da arquitetura tecidual, perda da diferenciação e da polaridade celular, maior pleomorfismo nuclear, aumento da atividade proliferativa e aquisição de características associadas à invasão tecidual e disseminação tumoral [7,8]. A progressão para estágios músculo-invasivos está relacionada a prognóstico menos favorável e maior risco de disseminação metastática 2[10]. Assim, novas abordagens terapêuticas, bem como uma compreensão mais detalhada da patogênese do carcinoma urotelial e de sua biologia molecular, são necessárias para melhorar o manejo desses pacientes [5,6,11].

No tratamento farmacológico antitumoral, os avanços da nanotecnologia têm contribuído para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas e eficientes. Nesse contexto, nanopartículas vêm sendo empregadas como veículos para o transporte de agentes antineoplásicos, podendo proteger os fármacos contra a degradação, modificar sua distribuição no organismo, favorecer sua interação com as células-alvo e aumentar sua disponibilidade no tecido tumoral [12]. Essas características são particularmente relevantes no tratamento do câncer de bexiga, no qual as abordagens farmacológicas convencionais podem estar associadas à toxicidade e à elevada recorrência tumoral 2[13,14]. Embora diferentes nanopartículas e lipossomas tenham sido investigados para a administração intravesical, esses sistemas ainda apresentam limitações relacionadas à estabilidade, biodegradabilidade, liberação do fármaco e ocorrência de efeitos adversos [12,15,16]. Entre as estratégias nanotecnológicas desenvolvidas

para melhorar a administração de agentes antineoplásicos destaca-se a nanoemulsão lipídica LDE, que pode ser utilizada como veículo para fármacos como o docetaxel. A LDE apresenta composição semelhante à fase lipídica da lipoproteína de baixa densidade, LDL, e foi desenvolvida para explorar mecanismos fisiológicos relacionados ao transporte e à captação de lipídios pelas célula[17–19].

Diferentemente da LDL endógena, a LDE é sintetizada sem apolipoproteínas. Após sua administração e entrada na circulação sanguínea, a nanoemulsão adquire apolipoproteínas plasmáticas, principalmente a apolipoproteína E, apoE, que atua como ligante para os receptores de LDL presentes na membrana celular [17]. A interação entre a apoE e esses receptores favorece a internalização da LDE por endocitose mediada pelo receptor de LDL [17]. Esse mecanismo apresenta particular relevância no tecido tumoral, uma vez que muitas células neoplásicas apresentam maior atividade das vias de captação de colesterol e aumento da expressão de receptores de LDL em resposta à elevada demanda por lipídios necessários à formação de novas membranas e à manutenção da intensa proliferação celular [20,21]. Dessa forma, a associação do DTX à LDE permite explorar essa maior demanda metabólica das células tumorais, favorecendo a captação da nanoemulsão e, consequentemente, a entrega do quimioterápico ao tecido tumoral [19]. Considerando que a eficiência dessa estratégia está relacionada, entre outros fatores, à disponibilidade e à atividade dos receptores de LDL, intervenções capazes de modular essa via podem contribuir para potencializar a captação da LDE.

Nesse contexto, a prática regular de exercícios físicos surge como uma possível estratégia complementar ao tratamento com LDE-DTX, uma vez que o treinamento físico pode modificar o metabolismo das lipoproteínas e a atividade da via mediada pelos receptores de LDL [22,23]. Estudos demonstraram que atletas praticantes de ciclismo apresentam uma taxa de depuração plasmática da LDL significativamente maior em comparação com indivíduos sedentários [24]. De maneira semelhante, o treinamento resistido foi associado ao aumento do clearance da LDL e da expressão de seus receptores [25]. Tanto o treinamento aeróbio realizado por indivíduos normolipidêmicos ao longo de quatro meses quanto o treinamento resistido foram capazes de aumentar a depuração da LDL [22]. Esses efeitos sugerem que adaptações metabólicas promovidas pelo exercício físico podem favorecer a atividade da via dos receptores de LDL e, potencialmente, contribuir para a captação da LDE pelas células tumorais. Assim, a associação entre exercício físico e LDE-DTX constitui uma estratégia de interesse para investigar se a

modulação do metabolismo lipídico pode contribuir para aumentar a eficiência da entrega do docetaxel ao tumor.

Diante dessas perspectivas, a associação entre o tratamento com LDE-DTX e o exercício físico aeróbio surge como uma estratégia potencial para o tratamento do câncer de bexiga. A LDE atua como veículo para o docetaxel e utiliza mecanismos relacionados à captação de lipoproteínas pelas células. Esse mecanismo pode ser particularmente relevante no tecido tumoral, uma vez que alterações no metabolismo do colesterol e dos lipídios estão associadas à proliferação e à progressão de diferentes neoplasias, incluindo o câncer de bexiga [20,26]. Além disso, evidências experimentais recentes demonstraram que a associação do exercício aeróbio ao tratamento com LDE-DTX pode aumentar a internalização da nanoemulsão pelas células tumorais e potencializar seus efeitos antitumorais [19] . Além desse possível efeito sobre a captação da LDE, o exercício aeróbio constitui uma importante estratégia adjuvante durante o tratamento oncológico. Estudos recentes demonstram que programas de exercício realizados durante a quimioterapia podem melhorar a capacidade cardiorrespiratória, a força muscular, a composição corporal e a qualidade de vida, além de contribuir para o controle da fadiga relacionada ao câncer [27,28]. No câncer de bexiga, intervenções envolvendo exercício físico também têm demonstrado benefícios sobre a capacidade funcional, a fadiga e a qualidade de vida dos pacientes [29,30]. Dessa forma, a associação do treinamento físico aeróbio ao LDE-DTX pode atuar tanto sobre mecanismos relacionados à entrega do quimioterápico quanto sobre a manutenção da capacidade funcional durante o tratamento. Assim, a hipótese deste estudo é que essa abordagem combinada potencialize os efeitos antitumorais do LDE-DTX e contribua para a redução da progressão do câncer de bexiga e dos efeitos adversos associados à quimioterapia.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que o exercício físico e o tratamento com LDE-DTX promoveram efeitos distintos e complementares sobre a carcinogênese vesical. As intervenções reduziram o peso absoluto e relativo da bexiga, a adiposidade corporal e o recrutamento de mastócitos, enquanto o LDE-DTX, isoladamente ou associado ao exercício, reduziu a expressão de BCL-2 e aumentou a expressão de caspase-3. O exercício físico apresentou efeitos relevantes sobre a capacidade antioxidante total e o eixo PI3K/PTEN, ao passo que a terapia combinada aumentou IL-10, a razão BAX/BCL-2, a atividade da SOD e a expressão de P38, além de apresentar menor ocorrência de carcinoma in situ em comparação ao tratamento farmacológico isolado. Entretanto, a ausência de alterações significativas em Ki-67 e em outros marcadores demonstra que os efeitos foram seletivos e dependentes da via analisada. Em conjunto, os achados sustentam o potencial do exercício físico como estratégia adjuvante ao LDE-DTX, embora estudos adicionais sejam necessários para esclarecer os mecanismos envolvidos e confirmar a relevância terapêutica dessa associação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Bladder cancer fact sheet. Available at: https://gco.iarc.who.int/today/en/fact-sheets-cancers/30/bladder (accessed August 18, 2026).

2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2026.

3. Jubber I, Ong S, Bukavina L, Black PC, Compérat E, Kamat AM, et al. Epidemiology of Bladder Cancer in 2023: A Systematic Review of Risk Factors. Eur Urol. 2023;84:176-90. doi:10.1016/j.eururo.2023.03.029.

4. Sobin LH, Fleming ID. TNM classification of malignant tumors, Fifth edition (1997). Cancer. 1997;80:1803-4. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19971101)80:9<1803::AID-CNCR16>3.0.CO;2-9.

5. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA, Sobin LH. Histological typing of urinary bladder tumours. 2nd ed. Berlin: Springer; 1999. doi:10.1007/978-3-642-59871-5.

6. Choi JH, Ro JY. The 2020 WHO classification of tumors of soft tissue: selected changes and new entities. Adv Anat Pathol. 2021;28:44-58. doi:10.1097/PAP.0000000000000284.

7. Guo CC, Shen SS, Czerniak B. Recent Advances in the Classification of Bladder Cancer - updates from the 5th Edition of the World Health Organization Classification of the Urinary and Male Genital Tumors. Bladder Cancer. 2023;9:1-14. doi:10.3233/BLC-220106.

8. Raspollini MR, Comperat EM, Lopez-Beltran A, Montironi R, Cimadamore A, Tsuzuki T, et al. News in the classification of WHO 2022 bladder tumors. Pathologica. 2022;115:32-40. doi:10.32074/1591-951X-838.

9. Babjuk M, Burger M, Capoun O, Cohen D, Compérat EM, Dominguez Escrig JL, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). Eur Urol. 2022;81:75-94. doi:10.1016/j.eururo.2021.08.010.

10. van der Heijden AG, Bruins HM, Carrion A, Cathomas R, Compérat E, Dimitropoulos K, et al. European Association of Urology Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer: Summary of the 2025 Guidelines. Eur Urol. 2025;87:582-600. doi:10.1016/j.eururo.2025.02.019.

11. Prout GR, Barton BA, Griffin PP, Friedell GH, Brannen G, Knatterud G, et al. Treated history of noninvasive grade 1 transitional cell carcinoma. The National Bladder Cancer Group. J Urol. 1992;148:1413-9. doi:10.1016/S0022-5347(17)36924-0.

12. Boschi F, Malatesta M. Nanoparticle-Based Techniques for Bladder Cancer Imaging: A Review. Int J Mol Sci. 2023;24:3812. doi:10.3390/ijms24043812.

13. Tomlinson B, Lin TY, Dall'Era M, Pan CX. Nanotechnology in bladder cancer: Current state of development and clinical practice. Nanomedicine. 2015;10:1189-201. doi:10.2217/nnm.14.212.

14. Chen CH, Chan TM, Wu YJ, Chen JJ. Review: Application of nanoparticles in urothelial cancer of the urinary bladder. J Med Biol Eng. 2015;35:419-27. doi:10.1007/s40846-015-0060-5.

15. Tomlinson B, Lin TY, Dall'Era M, Pan CX. Nanotechnology in bladder cancer: Current state of development and clinical practice. Nanomedicine. 2015;10:1189-201. doi:10.2217/nnm.14.212.

16. Almeida AJ, Souto E. Solid lipid nanoparticles as a drug delivery system for peptides and proteins. Adv Drug Deliv Rev. 2007;59:478-90. doi:10.1016/J.ADDR.2007.04.007.

17. Maranhão RC, Cesar TB, Pedroso-Mariani SR, Hirata MH, Mesquita CH. Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low-density lipoprotein. Lipids. 1993;28:691-6. doi:10.1007/BF02535988.

18. Maranhão RC, Roland IA, Toffoletto O, Ramires JA, Gonçalves RP, Mesquita CH, et al. Plasma kinetic behavior in hyperlipidemic subjects of a lipidic microemulsion that binds to low density lipoprotein receptors. Lipids. 1997;32:627-33. doi:10.1007/S11745-997-0080-6.

19. Veras ASC, Batista VRG, Correia RR, de Almeida Tavares ME, Rubira RJG, Tavares ER, et al. Integrated aerobic exercise with LDE-docetaxel treatment: a novel approach to combat prostate cancer progression. Sci Rep. 2024;14:1-16. doi:10.1038/s41598-024-60138-y.

20. Lauridsen AR, Skorda A, Winther NI, Bay ML, Kallunki T. Why make it if you can take it: review on extracellular cholesterol uptake and its importance in breast and ovarian cancers. J Exp Clin Cancer Res. 2024;43:254. doi:10.1186/S13046-024-03172-Y.

21. Maranhão R, Garicochea B, Silva EL, Dorlhiac-Llacer P, Cadena S, Coelho IJ, et al. Plasma kinetics and biodistribution of a lipid emulsion resembling low-density lipoprotein in patients with acute leukemia. Cancer Res. 1994;54:4660-6.

22. Ficker ES, Maranhão RC, Chacra APM, Neves VC, Negrão CE, Martins VCN, et al. Exercise training accelerates the removal from plasma of LDL-like nanoemulsion in moderately hypercholesterolemic subjects. Atherosclerosis. 2010;212:230-6. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.030.

23. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The Effects of Exercise Training on the Traditional Lipid Profile and Beyond. Curr Sports Med Rep. 2014;13:253-9. doi:10.1249/JSR.0000000000000073.

24. Vinagre CGC, Ficker ES, Finazzo C, Alves MJN, de Angelis K, Irigoyen MC, et al. Enhanced removal from the plasma of LDL-like nanoemulsion cholesteryl ester in trained men compared with sedentary healthy men. J Appl Physiol. 2007;103:1166-71. doi:10.1152/japplphysiol.01176.2006.

25. da Silva JL, Vinagre CGCM, Morikawa AT, Alves MJNN, Mesquita CH, Maranhão RC. Resistance training changes LDL metabolism in normolipidemic subjects: A study with a nanoemulsion mimetic of LDL. Atherosclerosis. 2011;219:532-7. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.08.014.

26. Zeng Y, Luo Y, Zhao K, Liu S, Wu K, Wu Y, et al. m6A-Mediated Induction of 7-Dehydrocholesterol Reductase Stimulates Cholesterol Synthesis and cAMP Signaling to Promote Bladder Cancer Metastasis. Cancer Res. 2024;84:3402-18. doi:10.1158/0008-5472.CAN-23-3703.

27. Herranz-Gómez A, Suso-Martí L, Varangot-Reille C, Barrachina-Gauchia L, Casaña J, López-Bueno L, et al. The Benefit of Exercise in Patients With Cancer Who Are Receiving Chemotherapy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Phys Ther. 2024;104:pzad132. doi:10.1093/PTJ/PZAD132.

28. Walker RC, Pezeshki P, Barman S, Ngan S, Whyte G, Lagergren J, et al. Exercise During Chemotherapy for Cancer: A Systematic Review. J Surg Oncol. 2024;130:1725-36. doi:10.1002/JSO.27845.

29. Briggs LG, Parke SC, Beck KL, Sinha D, Gill V, Van Ligten MJ, et al. Prehabilitative/rehabilitative exercise, nutrition, and psychological support for bladder cancer: A scoping review of randomized clinical trials. Cancer. 2025;131. doi:10.1002/CNCR.35608.

30. Porserud A, Karlsson P, Aly M, Rydwik E, Torikka S, Henningsohn L, et al. Effects of an exercise intervention in primary care after robot-assisted radical cystectomy for urinary bladder cancer: a randomised controlled trial. BMC Cancer. 2024;24:891. doi:10.1186/S12885-024-12647-2.

31. Robertson AG, Kim J, Al-Ahmadie H, Bellmunt J, Guo G, Cherniack AD, et al. Comprehensive molecular characterization of muscle invasive bladder cancer. Cell. 2017;171:540. doi:10.1016/J.CELL.2017.09.007.

32. Di Martino E, L'Ȟte CG, Kennedy W, Tomlinson DC, Knowles MA. Mutant fibroblast growth factor receptor 3 induces intracellular signaling and cellular transformation in a cell type- and mutation-specific manner. Oncogene. 2009;28:4306-16. doi:10.1038/ONC.2009.280.

33. Chess-Williams R, Sellers DJ. Pathophysiological Mechanisms Involved in Overactive Bladder/Detrusor Overactivity. Curr Bladder Dysfunct Rep. 2023;18:79-88. doi:10.1007/S11884-023-00690-X.

34. Kamoun A, de Reyniès A, Allory Y, Sjödahl G, Robertson AG, Seiler R, et al. A Consensus Molecular Classification of Muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol. 2019;77:420. doi:10.1016/J.EURURO.2019.09.006.

35. Dodurga Y, Tataroglu C, Kesen Z, Satiroglu-Tufan NL. Incidence of fibroblast growth factor receptor 3 gene (FGFR3) A248C, S249C, G372C, and T375C mutations in bladder cancer. Genet Mol Res. 2011;10:86-95. doi:10.4238/vol10-1gmr923.

36. van Rhijn BWG, van Tilborg AAG, Lurkin I, Bonaventure J, de Vries A, Thiery JP, et al. Novel fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3) mutations in bladder cancer previously identified in non-lethal skeletal disorders. Eur J Hum Genet. 2002;10:819-24. doi:10.1038/sj.ejhg.5200883.

37. Tomlinson DC, Baldo O, Hamden P, Knowles MA. FGFR3 protein expression and its relationship to mutation status and prognostic variables in bladder cancer. J Pathol. 2007;213:91-8. doi:10.1002/PATH.2207.

38. Lal P. The molecular-morphologic correlates of bladder cancer. Diagn Histopathol. 2023;29:299-307. doi:10.1016/j.mpdhp.2023.03.007.

39. Tomlinson DC, L'Hôte CG, Kennedy W, Pitt E, Knowles MA. Alternative splicing of fibroblast growth factor receptor 3 produces a secreted isoform that inhibits fibroblast growth factor-induced proliferation and is repressed in urothelial carcinoma cell lines. Cancer Res. 2005;65:10441-9. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1718.

40. Xiang J, Luo Y, Zhang B, Ke K, Li H. Molecular mechanisms and translational advances in bladder cancer: from driver genes to precision therapy. Front Oncol. 2025;15:1670574. doi:10.3389/FONC.2025.1670574.

41. Tang L, Xu H, Wu T, Wu W, Lu Y, Gu J, et al. Advances in tumor microenvironment and underlying molecular mechanisms of bladder cancer: a systematic review. Discov Oncol. 2024;15:111. doi:10.1007/S12672-024-00902-8.

42. Ching CB, Hansel DE. Expanding therapeutic targets in bladder cancer: The PI3K/Akt/mTOR pathway. Lab Invest. 2010;90:1406-14. doi:10.1038/labinvest.2010.133.

43. Yang JH, Siroky MB, Yalla S V., Azadzoi KM. Mitochondrial stress and activation of PI3K and Akt survival pathway in bladder ischemia. Res Rep Urol. 2017;9:93. doi:10.2147/RRU.S132082.

44. Luis NM, López-Knowles E, Real FX. Molecular biology of bladder cancer. Clin Transl Oncol. 2007;9:5-12. doi:10.1007/S12094-007-0003-X.

45. Knowles MA, Platt FM, Ross RL, Hurst CD. Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) pathway activation in bladder cancer. Cancer Metastasis Rev. 2009;28:305-16. doi:10.1007/s10555-009-9198-3.

46. Bozulic L, Surucu B, Hynx D, Hemmings BA. PKBα/Akt1 Acts Downstream of DNA-PK in the DNA Double-Strand Break Response and Promotes Survival. Mol Cell. 2008;30:203-13. doi:10.1016/j.molcel.2008.02.024.

47. Ahmad I, Patel R, Liu Y, Singh LB, Taketo MM, Wu XR, et al. Ras mutation cooperates with β-catenin activation to drive bladder tumourigenesis. Cell Death Dis. 2011;2:e124. doi:10.1038/cddis.2011.7.

48. Sfakianos JP, Lin Gellert L, Maschino A, Gotto GT, Kim PH, Al-Ahmadie H, et al. The role of PTEN tumor suppressor pathway staining in carcinoma in situ of the bladder. Urol Oncol. 2014;32:657-62. doi:10.1016/j.urolonc.2014.02.003.

49. Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Samarghandian S, Najafi M. PTEN: What we know of the function and regulation of this onco-suppressor factor in bladder cancer? Eur J Pharmacol. 2020;881:173226. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173226.

50. Trotman LC, Pandolfi PP. PTEN and p53: Who will get the upper hand? Cancer Cell. 2003;3:97-9. doi:10.1016/S1535-6108(03)00022-9.

51. Wu G, Weng W, Xia P, Yan S, Zhong C, Xie L, et al. Wnt signalling pathway in bladder cancer. Cell Signal. 2021;79:109886. doi:10.1016/j.cellsig.2020.109886.

52. Garg M, Maurya N. WNT/β-catenin signaling in urothelial carcinoma of bladder. World J Nephrol. 2019;8:83-94. doi:10.5527/wjn.v8.i5.83.

53. Wagner EF, Nebreda ÁR. Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. Nat Rev Cancer. 2009;9:537-49. doi:10.1038/nrc2694.

54. Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways activated by stress and inflammation. Physiol Rev. 2001;81:807-69. doi:10.1152/PHYSREV.2001.81.2.807.

55. Nebreda AR, Porras A. p38 MAP kinases: beyond the stress response. Trends Biochem Sci. 2000;25:257-60. doi:10.1016/S0968-0004(00)01595-4.

56. Karin M, Gallagher E. From JNK to pay dirt: Jun kinases, their biochemistry, physiology and clinical importance. IUBMB Life. 2005;57:283-95. doi:10.1080/15216540500097111.

57. Thornton TM, Rincon M. Non-classical p38 MAP kinase functions: cell cycle checkpoints and survival. Int J Biol Sci. 2009;5:44-52. doi:10.7150/ijbs.5.44.

58. Ambrosino C, Nebreda AR. Cell cycle regulation by p38 MAP kinases. Biol Cell. 2001;93:47-51. doi:10.1016/S0248-4900(01)01124-8.

59. Chen J. The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of p53 in Tumor Initiation and Progression. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6:a026104. doi:10.1101/CSHPERSPECT.A026104.

60. Merheb E, Zubair M, Bokhari SRA. Apoptosis and Cell Death: Signaling in Health and Diseases. StatPearls 2026.

61. Karamitopoulou E, Rentsch CA, Markwalder R, Vallan C, Thalmann GN, Brunner T. Prognostic significance of apoptotic cell death in bladder cancer: a tissue microarray study on 179 urothelial carcinomas from cystectomy specimens. Pathology. 2010;42:37-42. doi:10.3109/00313020903434397.

62. Kong G, Shin KY, Oh YH, Lee JJ, Park HY, Woo YN, et al. Bcl-2 and p53 expressions in invasive bladder cancers. Acta Oncol. 1998;37:715-20. doi:10.1080/028418698430098.

63. Xiao Y, Xu D, Bao E, Liu Z, Zhou X, Li X, et al. Identification of inflammation related gene signatures for bladder cancer prognosis prediction. Sci Rep. 2024;14. doi:10.1038/S41598-024-79942-7.

64. Li P, Zhao Z, Chen Q, Liu Y, Sun G, Chen J, et al. CircACTR2 promotes bladder cancer progression through IKBKB-mediated NF-κB signaling pathway activation. Heliyon. 2024;10:e30778. doi:10.1016/J.HELIYON.2024.E30778.

65. Zhang J, Fan X, Chen Y, Han Y, Yu W, Zhang S, et al. An unfolded protein response (UPR)-signature regulated by the NFKB-miR-29b/c axis fosters tumor aggressiveness and poor survival in bladder cancer. Front Mol Biosci. 2025;12:1542650. doi:10.3389/FMOLB.2025.1542650.

66. Engelmann SU, Pickl C, Haas M, Kasparbauer F, Rinderknecht E, Kälble S, et al. Prognostic Role of Serum IL-6 Levels in Bladder Cancer Patients and Hints of its Origin. Clin Genitourin Cancer. 2025;23:102378. doi:10.1016/j.clgc.2025.102378.

67. Chen L, He C, Ou Z, Zhao C. TNF-α drives bladder cancer metastasis via METTL3-mediated m6A modification to promote CLASP2/IQGAP1-dependent cytoskeleton remodeling. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2025;1871:167811. doi:10.1016/J.BBADIS.2025.167811.

68. Liu L, He JH, Xiao Y, Wei D. Prognostic impact of serum interleukin-6 and 17 level in patients with bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. PeerJ. 2025;13:e19385. doi:10.7717/PEERJ.19385.

69. Chen Z, He S, Zhan Y, He A, Fang D, Gong Y, et al. TGF-β-induced transgelin promotes bladder cancer metastasis by regulating epithelial-mesenchymal transition and invadopodia formation. EBioMedicine. 2019;47:208. doi:10.1016/J.EBIOM.2019.08.012.

70. Liang Y, Zhu F, Zhang H, Chen D, Zhang X, Gao Q, et al. Conditional ablation of TGF-β signaling inhibits tumor progression and invasion in an induced mouse bladder cancer model. Sci Rep. 2016;6:29479. doi:10.1038/srep29479.

71. Zhuang J, Lu Q, Shen B, Huang X, Shen L, Zheng X, et al. TGFβ1 secreted by cancer-associated fibroblasts induces epithelial-mesenchymal transition of bladder cancer cells through lncRNA-ZEB2NAT. Sci Rep. 2015;5:11924. doi:10.1038/SREP11924.

72. Tong H, Yin H, Hossain MA, Wang Y, Wu F, Dong X, et al. Starvation-induced autophagy promotes the invasion and migration of human bladder cancer cells via TGF-β1/Smad3-mediated epithelial-mesenchymal transition activation. J Cell Biochem. 2019;120:5118-27. doi:10.1002/JCB.27788.

73. Yang D, Liu J, Qian H, Zhuang Q. Cancer-associated fibroblasts: from basic science to anticancer therapy. Exp Mol Med. 2023;55:1322-32. doi:10.1038/s12276-023-01013-0.

74. Caramelo B, Zagorac S, Corral S, Marqués M, Real FX. Cancer-associated Fibroblasts in Bladder Cancer: Origin, Biology, and Therapeutic Opportunities. Eur Urol Oncol. 2023;6:366-75. doi:10.1016/J.EUO.2023.02.011.

75. Masuda H. Cancer-associated fibroblasts in cancer drug resistance and cancer progression: a review. Cell Death Discov. 2025;11:341. doi:10.1038/S41420-025-02566-X.

76. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer EAU Guidelines on 2026.

77. Gontero P, Baard J, Birtle A, Compérat E, Dominguez JL, Liedberg F, et al. Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS) EAU Guidelines on 2026.

78. Powles T, Catto JWF, Galsky MD, Al-Ahmadie H, Meeks JJ, Nishiyama H, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. N Engl J Med. 2024;391:1773-86. doi:10.1056/NEJMOA2408154.

79. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024;390:875-88. doi:10.1056/NEJMOA2312117.

80. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2023;389:1961-71. doi:10.1056/NEJMOA2308849.

81. Gallego-Yerga L, Posadas I, de la Torre C, Ruiz-Almansa J, Sansone F, Mellet CO, et al. Docetaxel-loaded nanoparticles assembled from β-cyclodextrin/calixarene giant surfactants: Physicochemical properties and cytotoxic effect in prostate cancer and glioblastoma cells. Front Pharmacol. 2017;8:249. doi:10.3389/fphar.2017.00249.

82. Herbst RS, Khuri FR. Mode of action of docetaxel—a basis for combination with novel anticancer agents. Cancer Treat Rev. 2003;29:407-15. doi:10.1016/S0305-7372(03)00097-5.

83. Chaurawal N, Misra C, Abul Barkat H, Jatyan R, Chitkara D, Barkat MA, et al. Oral sorafenib-loaded microemulsion for breast cancer: evidences from the in-vitro evaluations and pharmacokinetic studies. Sci Rep. 2022;12. doi:10.1038/s41598-022-17333-6.

84. Cushen SJ, Power DG, Murphy KP, McDermott R, Griffin BT, Lim M, et al. Impact of body composition parameters on clinical outcomes in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer treated with docetaxel. Clin Nutr ESPEN. 2016;13:e39-45. doi:10.1016/J.CLNESP.2016.04.001.

85. Deeken JF, Slack R, Weiss GJ, Ramanathan RK, Pishvaian MJ, Hwang J, et al. A phase i study of liposomal-encapsulated docetaxel (LE-DT) in patients with advanced solid tumor malignancies. Cancer Chemother Pharmacol. 2013;71:627-33. doi:10.1007/s00280-012-2048-y.

86. De Wit R, Kruit WHJ, Stoter G, De Boer M, Kerger J, Verweij J. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. Br J Cancer. 1998;78:1342-5. doi:10.1038/BJC.1998.681.

87. Kim YS, Lee S Il, Park SH, Park S, Hwang IG, Lee SC, et al. A Phase II Study of Weekly Docetaxel as Second-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma. Clin Genitourin Cancer. 2016;14:76-81. doi:10.1016/j.clgc.2015.09.008.

88. McKiernan JM, Masson P, Murphy AM, Goetzl M, Olsson CA, Petrylak DP, et al. Phase I trial of intravesical docetaxel in the management of superficial bladder cancer refractory to standard intravesical therapy. J Clin Oncol. 2006;24:3075-80. doi:10.1200/JCO.2005.03.1161.

89. Taylor J, Kamat AM, Annapureddy D, Khene ZE, Howard J, Tan WS, et al. Oncologic Outcomes of Sequential Intravesical Gemcitabine and Docetaxel Compared with Bacillus Calmette-Guérin in Patients with Bacillus Calmette-Guérin-Unresponsive Non-Muscle Invasive Bladder Cancer. Eur Urol Oncol. 2025;8:469-76. doi:10.1016/j.euo.2024.12.005.

90. Pozzi FS, Maranhão RC, Guedes LK, Borba EF, Laurindo IMM, Bonfa E, et al. Plasma kinetics of an LDL-like non-protein nanoemulsion and transfer of lipids to high-density lipoprotein (HDL) in patients with rheumatoid arthritis. J Clin Lipidol. 2015;9:72-80. doi:10.1016/j.jacl.2014.10.004.

91. Pires LA, Hegg R, Valduga CJ, Graziani SR, Rodrigues DG, Maranhão RC. Use of cholesterol-rich nanoparticles that bind to lipoprotein receptors as a vehicle to paclitaxel in the treatment of breast cancer: pharmacokinetics, tumor uptake and a pilot clinical study. Cancer Chemother Pharmacol. 2009;63:281-7. doi:10.1007/s00280-008-0738-2.

92. Perez AS, Morikawa AT, Maranhão RC, Figueiredo Neto AM. Structural characterization of cholesterol-rich nanoemulsion (LDE). Chem Phys Lipids. 2024;263:105418. doi:10.1016/j.chemphyslip.2024.105418.

93. Perez AS, Regueira JLLF, Vital CG, Nicolau JC, Maranhão RC, Figueiredo Neto AM. Characterization of cholesterol-rich nanoemulsions (LDE) from different lipid mixtures: A USAXS and DLS study on particle shape and long-term stability. Chem Phys Lipids. 2026;275:105578. doi:10.1016/J.CHEMPHYSLIP.2026.105578.

94. Valduga CJ, Fernandes DC, Prete AC Lo, Azevedo CHM, Rodrigues DG, Maranhão RC. Use of a cholesterol-rich microemulsion that binds to low-density lipoprotein receptors as vehicle for etoposide. J Pharm Pharmacol. 2003;55:1615-22. doi:10.1211/0022357022232.

95. Rodrigues DG, Covolan CC, Coradi ST, Barboza R, Maranhão RC. Use of a cholesterol-rich emulsion that binds to low-density lipoprotein receptors as a vehicle for paclitaxel. J Pharm Pharmacol. 2002;54:765-72. doi:10.1211/0022357021779104.

96. Hungria VTM, Latrilha MC, Rodrigues DG, Bydlowski SP, Chiattone CS, Maranhão RC. Metabolism of a cholesterol-rich microemulsion (LDE) in patients with multiple myeloma and a preliminary clinical study of LDE as a drug vehicle for the treatment of the disease. Cancer Chemother Pharmacol. 2004;53:51-60. doi:10.1007/s00280-003-0692-y.

97. Maranhão RC, Graziani SR, Yamaguchi N, Melo RF, Latrilha MC, Rodrigues DG, et al. Association of carmustine with a lipid emulsion: In vitro, in vivo and preliminary studies in cancer patients. Cancer Chemother Pharmacol. 2002;49:487-98. doi:10.1007/s00280-002-0437-3.

98. Vital CG, Maranhão RC, Freitas FR, Van Eyll BM, Graziani SR. Use of paclitaxel carried in lipid core nanoparticles in patients with late-stage solid cancers with bone metastases: Lack of toxicity and therapeutic benefits. J Bone Oncol. 2022;34:100431. doi:10.1016/j.jbo.2022.100431.

99. Graziani SR, Vital CG, Morikawa AT, Van Eyll BM, Fernandes Junior HJ, Kalil Filho R, et al. Phase II study of paclitaxel associated with lipid core nanoparticles (LDE) as

third-line treatment of patients with epithelial ovarian carcinoma. Med Oncol. 2017;34. doi:10.1007/s12032-017-1009-z.

100. Azevedo CHM, Carvalho JP, Valduga CJ, Maranhão RC. Plasma kinetics and uptake by the tumor of a cholesterol-rich microemulsion (LDE) associated to etoposide oleate in patients with ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 2005;97:178-82. doi:10.1016/J.YGYNO.2004.12.015.

101. Moura JA, Valduga CJ, Tavares ER, Kretzer IF, Maria DA, Maranhão RC. Novel formulation of a methotrexate derivative with a lipid nanoemulsion. Int J Nanomedicine. 2011;6:2285-95. doi:10.2147/IJN.S18039.

102. Teixeira RS, Valduga CJ, Benvenutti LA, Schreier S, Maranhão RC. Delivery of daunorubicin to cancer cells with decreased toxicity by association with a lipidic nanoemulsion that binds to LDL receptors. J Pharm Pharmacol. 2008;60:1287-95. doi:10.1211/JPP/60.10.0004.

103. Meneghini BC, Tavares ER, Guido MC, Tavoni TM, Stefani HA, Kalil-Filho R, et al. Lipid core nanoparticles as vehicle for docetaxel reduces atherosclerotic lesion, inflammation, cell death and proliferation in an atherosclerosis rabbit model. Vascul Pharmacol. 2019;115:46-54. doi:10.1016/j.vph.2019.02.003.

104. Briggs LG, Parke SC, Beck KL, Sinha D, Gill V, Van Ligten MJ, et al. Prehabilitative/rehabilitative exercise, nutrition, and psychological support for bladder cancer: A scoping review of randomized clinical trials. Cancer. 2025;131. doi:10.1002/CNCR.35608.

105. Güney B, Alomari O, Mokresh ME, Eyvazova H, Ari EN, Yegin R, et al. The role of preoperative and postoperative exercise in enhancing quality of life following cystectomy for bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2025;33:629. doi:10.1007/S00520-025-09692-3.

106. Porserud A, Karlsson P, Aly M, Rydwik E, Torikka S, Henningsohn L, et al. Effects of an exercise intervention in primary care after robot-assisted radical cystectomy for urinary bladder cancer: a randomised controlled trial. BMC Cancer. 2024;24:891. doi:10.1186/S12885-024-12647-2.

107. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Br J Sports Med. 2020;54:1451-62. doi:10.1136/BJSPORTS-2020-102955.

108. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. Med Sci Sports Exerc. 2011;43:1334-59. doi:10.1249/MSS.0B013E318213FEFB.

109. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, et al. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. Med Sci Sports Exerc. 2019;51:2375-90. doi:10.1249/MSS.0000000000002116.

110. Feng Y, Feng X, Wan R, Luo Z, Qu L, Wang Q. Impact of exercise on cancer: mechanistic perspectives and new insights. Front Immunol. 2024;15:1474770. doi:10.3389/FIMMU.2024.1474770.

111. Batista VRG, Correia RR, Fernandes VS, Veras ASC, Tavares MEA, Chaves-Neto AH, et al. High-Intensity Interval Training Minimizes the Deleterious Effects of Arterial

Hypertension on the Urinary Bladder of Spontaneously Hypertensive Rats. Oxid Med Cell Longev. 2023;2023:1-15. doi:10.1155/2023/9979397.

112. Batista VRG, Tavares MEA, Sousa Neto IV de, Rubira RJG, Oliveira TA de, Veras ASC, et al. High-intensity interval training attenuates urothelial nerve growth factor and angiotensin axis in hypertensive urinary bladder. Hypertens Res. 2026;49:2215. doi:10.1038/S41440-026-02680-Y.

113. Padrão AI, Nogueira-Ferreira R, Vitorino R, Carvalho D, Correia C, Neuparth MJ, et al. Exercise training protects against cancer-induced cardiac remodeling in an animal model of urothelial carcinoma. Arch Biochem Biophys. 2018;645:12-8. doi:10.1016/j.abb.2018.03.013.

114. Montero-Bullon JF, Melo T, Ferreira R, Padrão AI, Oliveira PA, Domingues MRM, et al. Exercise training counteracts urothelial carcinoma-induced alterations in skeletal muscle mitochondria phospholipidome in an animal model. Sci Rep. 2019;9. doi:10.1038/S41598-019-49010-6.

115. Liu D, Qiu X, Xiong X, Chen X, Pan F. Current updates on the role of reactive oxygen species in bladder cancer pathogenesis and therapeutics. Clin Transl Oncol. 2020;22:1687-97. doi:10.1007/s12094-020-02330-w.

116. Wigner P, Szymańska B, Bijak M, Sawicka E, Kowal P, Marchewka Z, et al. Oxidative stress parameters as biomarkers of bladder cancer development and progression. Sci Rep. 2021;11:1-11. doi:10.1038/s41598-021-94729-w.

117. Galiniak S, Mołoń M, Biesiadecki M, Mokrzyńska A, Balawender K. Oxidative Stress Markers in Urine and Serum of Patients with Bladder Cancer. Antioxidants. 2023;12:277. doi:10.3390/ANTIOX12020277.

118. Vinagre CGC, Ficker ES, Finazzo C, Alves MJN, de Angelis K, Irigoyen MC, et al. Enhanced removal from the plasma of LDL-like nanoemulsion cholesteryl ester in trained men compared with sedentary healthy men. J Appl Physiol. 2007;103:1166-71. doi:10.1152/japplphysiol.01176.2006.

119. Charan J, Kantharia ND. How to calculate sample size in animal studies? J Pharmacol Pharmacother. 2013;4:303. doi:10.4103/0976-500X.119726.

120. Festing MFW, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. ILAR J. 2002;43:244-58. doi:10.1093/ILAR.43.4.244.

121. Festing MFW. Design and statistical methods in studies using animal models of development. ILAR J. 2006;47:5-14. doi:10.1093/ILAR.47.1.5.

122. Festing MFW, Altman DG. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals. ILAR J. 2002;43:244-58. doi:10.1093/ILAR.43.4.244.

123. You T, Disanzo BL, Arsenis NC. Aerobic exercise training attenuates obesity-related hypogonadism in male rats. Med Sci Sports Exerc. 2013;45:1244-51. doi:10.1249/MSS.0b013e318285816c.

124. Ferreira JCB, Rolim NPL, Bartholomeu JB, Gobatto CA, Kokubun E, Brum PC. Maximal lactate steady state in running mice: Effect of exercise training. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2007;34:760-5. doi:10.1111/j.1440-1681.2007.04635.x.

125. Veras ASC, de Freitas MC, Thorpe HHA, Seraphim PM, Teixeira GR. Strength Training Modulates Prostate of Wistar Rats Submitted to High-Fat Diet. Reprod Sci. 2020;27:2187-96. doi:10.1007/s43032-020-00238-y.

126. Pfaffl MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. Nucleic Acids Res. 2001;29:e45. doi:10.1093/nar/29.9.e45.

127. Buege JA, Aust SD. Microsomal Lipid Peroxidation. Methods Enzymol. 1978;52:302-10. doi:10.1016/s0076-6879(78)52032-6.

128. Mesquita CS, Oliveira R, Bento F, Geraldo D, Rodrigues J V., Marcos JC. Simplified 2,4-dinitrophenylhydrazine spectrophotometric assay for quantification of carbonyls in oxidized proteins. Anal Biochem. 2014;458:69-71. doi:10.1016/j.ab.2014.04.034.

129. Benzie IFF, Strain JJ. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. Anal Biochem. 1996;239:70-6. doi:10.1006/abio.1996.0292.

130. MARKLUND S, MARKLUND G. Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase. Eur J Biochem. 1974;47:469-74. doi:10.1111/j.1432-1033.1974.tb03714.x.

131. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. Anal Biochem. 1976;72:248-54. doi:10.1016/0003-2697(76)90527-3.

132. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences 2013:1-567. doi:10.4324/9780203771587.

133. Liu C, Liu T, Deng L, Zhang Q, Song M, Shi J, et al. Sarcopenic Obesity and Outcomes for Patients With Cancer. JAMA Netw Open. 2024;7:e2417115-e2417115. doi:10.1001/JAMANETWORKOPEN.2024.17115.

134. Zhang Y, Zhang J, Zhan Y, Pan Z, Liu Q, Yuan W. Sarcopenia Is a Prognostic Factor of Adverse Effects and Mortality in Patients With Tumour: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2024;15:2295-310. doi:10.1002/JCSM.13629.

135. Li X, Wang J, Zhang J, Zhang N, Wu C, Geng Z, et al. The Effect of Exercise on Weight and Body Composition of Breast Cancer Patients Undergoing Chemotherapy: A Systematic Review. Cancer Nurs. 2023;47:207-20. doi:10.1097/NCC.0000000000001196.

136. Cheng L, Tian W, Mu H. Effects of aerobic combined with resistance exercise on cardiorespiratory fitness and cardiometabolic health in breast cancer survivors: A Systematic Review, meta-analysis and meta-regression. Heliyon. 2024;10:e26318. doi:10.1016/j.heliyon.2024.e26318.

137. Thomsen SN, Lahart IM, Thomsen LM, Fridh MK, Larsen A, Mau-Sørensen M, et al. Harms of exercise training in patients with cancer undergoing systemic treatment: a systematic review and meta-analysis of published and unpublished controlled trials. EClinicalMedicine. 2023;59:101937. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101937.

138. Metcalfe JW, Orange ST, Madden LA, Marshall P, Vince R V. Effects of resistance training on quality of life, fatigue, physical function, and muscular strength during chemotherapy treatment: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2024;32. doi:10.1007/S00520-024-08766-Y.

139. Gofrit ON, Birman T, Dinaburg A, Ayesh S, Ohana P, Hochberg A. Chemically induced bladder cancer—a sonographic and morphologic description. Urology. 2006;68:231-5. doi:10.1016/j.urology.2006.03.022.

140. Fusco F, Creta M, De Nunzio C, Iacovelli V, Mangiapia F, Li Marzi V, et al. Progressive bladder remodeling due to bladder outlet obstruction: a systematic review of

morphological and molecular evidences in humans. BMC Urol. 2018;18. doi:10.1186/S12894-018-0329-4.

141. Chess-Williams R, Sellers DJ. Pathophysiological Mechanisms Involved in Overactive Bladder/Detrusor Overactivity. Curr Bladder Dysfunct Rep. 2023;18:79-88. doi:10.1007/S11884-023-00690-X.

142. Strohmaier S, Edlinger M, Manjer J, Stocks T, Bjørge T. Total Serum Cholesterol and Cancer Incidence in the Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can). PLoS One. 2013;8:e54242. doi:10.1371/journal.pone.0054242.

143. Long J, Zhang C-J, Zhu N, Du K, Yin Y-F, Tan X, et al. Lipid metabolism and carcinogenesis, cancer development. Am J Cancer Res. 2018;8:778-91.

144. Patel KK, Kashfi K. Lipoproteins and cancer: The role of HDL-C, LDL-C, and cholesterol-lowering drugs. Biochem Pharmacol. 2022;196:114654. doi:10.1016/j.bcp.2021.114654.

145. Campos A de L, Sawada MIBAC, Santana MF de M, Iborra RT, de Assis SIS, Reis M, et al. The increased antioxidant action of HDL is independent of HDL cholesterol plasma levels in triple-negative breast cancer. Front Oncol. 2023;13:1111094. doi:10.3389/fonc.2023.1111094.

146. Yang L, Sun J, Li M, Long Y, Zhang D, Guo H, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein Links Hypercholesterolemia and Bladder Cancer Aggressiveness by Promoting Cancer Stemness. Cancer Res. 2021;81:5720-32. doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-0646.

147. Liang Z, Chen Y, Wang L, Li D, Yang X, Ma G, et al. CYP27A1 inhibits bladder cancer cells proliferation by regulating cholesterol homeostasis. Cell Cycle. 2018;18:34. doi:10.1080/15384101.2018.1558868.

148. Azhar NA, Paramanantham Y, B W M Nor WMFS, Nur NA. MicroRNA-146b-5p/FDFT1 mediates cisplatin sensitivity in bladder cancer by redirecting cholesterol biosynthesis to the non-sterol branch. Int J Biochem Cell Biol. 2024;176:106652. doi:10.1016/j.biocel.2024.106652.

149. Gręboswski R, Saluk J, Bijak M, Szemraj J, Wigner-Jeziorska P. The role of SOD2 and NOS2 genes in the molecular aspect of bladder cancer pathophysiology. Sci Rep. 2023;13:14491. doi:10.1038/S41598-023-41752-8.

150. Gontero P, Birtle A, Capoun O, Compérat E, Dominguez-Escrig JL, Liedberg F, et al. European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (TaT1 and Carcinoma In Situ)—A Summary of the 2024 Guidelines Update. Eur Urol. 2024;86:531-49. doi:10.1016/j.eururo.2024.07.027.

151. Subiela JD, Rodríguez Faba Ó, Aumatell J, Gonzalez-Padilla DA, Rosales Bordes A, Huguet J, et al. Long-term Recurrence and Progression Patterns in a Contemporary Series of Patients with Carcinoma In Situ of the Bladder With or Without Associated Ta/T1 Disease Treated with Bacillus Calmette-Guérin: Implications for Risk-adapted Follow-up. Eur Urol Focus. 2023;9:325-32. doi:10.1016/j.euf.2022.09.007.

152. Guerrero-Ramos F, Boormans JL, Daneshmand S, Gontero P, Kamat AM, Rouprêt M, et al. Novel Delivery Systems and Pharmacotherapeutic Approaches for the Treatment of Non-muscle-invasive Bladder Cancer. Eur Urol Oncol. 2024;7:1267-79. doi:10.1016/j.euo.2024.05.012.

153. Kumar A, Singh MK, Singh V, Shrivastava A, Sahu DK, Bisht D, et al. The role of autophagy dysregulation in low and high-grade nonmuscle invasive bladder cancer:

A survival analysis and clinicopathological association. Urol Oncol. 2024;42:452.e1-452.e13. doi:10.1016/j.urolonc.2024.07.017.

154. Wan S, Li K-P, Wang C-Y, Yang J-W, Chen S-Y, Wang H-B, et al. Immunologic Crosstalk of Endoplasmic Reticulum Stress Signaling in Bladder Cancer. Curr Cancer Drug Targets. 2024;24:701-19. doi:10.2174/0115680096272663231121100515.

155. Peng R, Zhang Y, Jia M, Yi X, Yi X, Li S, et al. Predicting recurrence of non-muscle invasive bladder urothelial carcinoma: predictive value of the optimal cut-off value of Ki67. Front Oncol. 2024;14:1522009. doi:10.3389/FONC.2024.1522009.

156. Liu J, Ma C, Li X, Li A, Wang Z. Circulating tumor cells correlating with Ki-67 predicts the prognosis of bladder cancer patients. Int Urol Nephrol. 2023;55:309-18. doi:10.1007/S11255-022-03406-Y.

157. Mane A, Patil NJ, Hulwan AB, Koley A. Clinicohistopathological Correlation and Prognostic Significance of Molecular Biomarkers in Urinary Bladder Neoplasms: A Comprehensive Analysis. Cureus. 2024;16:e66088. doi:10.7759/CUREUS.66088.

158. Benjamin DJ, Lyou Y. Advances in Immunotherapy and the TGF-β Resistance Pathway in Metastatic Bladder Cancer. Cancers (Basel). 2021;13:5724. doi:10.3390/CANCERS13225724.

159. Ping Q, Wang C, Cheng X, Zhong Y, Yan R, Yang M, et al. TGF-β1 dominates stromal fibroblast-mediated EMT via the FAP/VCAN axis in bladder cancer cells. J Transl Med. 2023;21:1-19. doi:10.1186/S12967-023-04303-3.

160. Yang HJ, Liu GL, Liu B, Liu T. GP73 promotes invasion and metastasis of bladder cancer by regulating the epithelial-mesenchymal transition through the TGF-β1/Smad2 signalling pathway. J Cell Mol Med. 2018;22:1650-65. doi:10.1111/JCMM.13442.

161. Caramelo B, Zagorac S, Corral S, Marqués M, Real FX. Cancer-associated Fibroblasts in Bladder Cancer: Origin, Biology, and Therapeutic Opportunities. Eur Urol Oncol. 2023;6:366-75. doi:10.1016/J.EUO.2023.02.011.

162. Stojnev S, Krstić M, Kokoris JČ, Conić I, Petković I, Ilić S, et al. Prognostic Impact of Canonical TGF-β Signaling in Urothelial Bladder Cancer. Medicina (Kaunas). 2019;55:302. doi:10.3390/MEDICINA55060302.

163. Kurniawan W, Soesatyo MHNE, Aryandono T. The effects of docetaxel and/or captopril in expression of TGF-β1, MMP-1, CTGF, and PAI-1 as markers of anterior urethral stricture in an animal model. Ther Adv Urol. 2020;12:1756287220927994. doi:10.1177/1756287220927994.

164. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. Prog Mol Biol Transl Sci. 2015;135:355-80. doi:10.1016/BS.PMBTS.2015.08.001.

165. Juanpere N, Agell L, Lorenzo M, De Muga S, López-Vilaró L, Murillo R, et al. Mutations in FGFR3 and PIK3CA, singly or combined with RAS and AKT1, are associated with AKT but not with MAPK pathway activation in urothelial bladder cancer. Hum Pathol. 2012;43:1573-82. doi:10.1016/J.HUMPATH.2011.10.026.

166. Weickhardt AJ, Lau DK, Hodgson-Garms M, Lavis A, Jenkins LJ, Vukelic N, et al. Dual targeting of FGFR3 and ERBB3 enhances the efficacy of FGFR inhibitors in FGFR3 fusion-driven bladder cancer. BMC Cancer. 2022;22:1-11. doi:10.1186/S12885-022-09478-4.

167. Komura K, Hirosuna K, Tokushige S, Tsujino T, Nishimura K, Ishida M, et al. The Impact of FGFR3 Alterations on the Tumor Microenvironment and the Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitors in Bladder Cancer. Mol Cancer. 2023;22:1-16. doi:10.1186/S12943-023-01897-6.

168. Zhang QL, Qiao LY. Regulation of IGF-1 but not TGF-β1 by NGF in the smooth muscle of the inflamed urinary bladder. Regul Pept. 2012;177:73-8. doi:10.1016/j.regpep.2012.05.088.

169. Gallí M, Van Gool F, Rongvaux A, Andris F, Leo O. The nicotinamide phosphoribosyltransferase: A molecular link between metabolism, inflammation, and cancer. Cancer Res. 2010;70:8-11. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2465.

170. Cho HJ, Kim JK, Kim KD, Yoon HK, Cho MY, Park YP, et al. Upregulation of Bcl-2 is associated with cisplatin-resistance via inhibition of Bax translocation in human bladder cancer cells. Cancer Lett. 2006;237:56-66. doi:10.1016/J.CANLET.2005.05.039.

171. Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, Herold MJ, Strasser A. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? Cell Death Differ. 2018;25:104-13. doi:10.1038/cdd.2017.169.

172. Fabbri F, Carloni S, Brigliadori G, Zoli W, Lapalombella R, Marini M. Sequential events of apoptosis involving docetaxel, a microtubule-interfering agent: A cytometric study. BMC Cell Biol. 2006;7:6. doi:10.1186/1471-2121-7-6.

173. Yu M, King B, Ewert E, Su X, Mardiyati N, Zhao Z, et al. Exercise Activates p53 and Negatively Regulates IGF-1 Pathway in Epidermis within a Skin Cancer Model. PLoS One. 2016;11:e0160939. doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0160939.

174. Tavares MEA, Pinto AP, da Rocha AL, Sampaio LV, Correia RR, Batista VRG, et al. Combined physical exercise re-synchronizes expression of Bmal1 and REV-ERBα and up-regulates apoptosis and metabolism in the prostate during aging. Life Sci. 2024;351:122800. doi:10.1016/J.LFS.2024.122800.

175. Soylu H, Aksu Istil K, Ustunel I, Karaçor K, Beyazçiçek Ö. Abiraterone and docetaxel treatments increase phospho-PTEN expression in metastatic prostate cancer cells. Sağlık Bilimlerinde Değer. 2023;13:6-10. doi:10.33631/SABD.1125407.

176. Zou F, Rao T, Chen W, Song T, Li T, Hu W, et al. DUSP2 affects bladder cancer prognosis by down-regulating MEK/ERK and P38 MAPK signaling pathways through PTPN7. Cell Signal. 2023;112:110893. doi:10.1016/j.cellsig.2023.110893.

177. Han L, Li P, Fu X, Huang Z, Yin W. Aesculetin Inhibits Proliferation and Induces Mitochondrial Apoptosis in Bladder Cancer Cells by Suppressing the MEK/ERK Signaling Pathway. Anticancer Agents Med Chem. 2022;23:478-87. doi:10.2174/1871520622666220615142636.

178. Koul HK, Pal M, Koul S. Role of p38 MAP Kinase Signal Transduction in Solid Tumors. Genes Cancer. 2013;4:342. doi:10.1177/1947601913507951.

179. Liu T, Fan MQ, Xie XX, Shu QP, Du XH, Qi LZ, et al. Activation of CTNNB1 by deubiquitinase UCHL3-mediated stabilization facilitates bladder cancer progression. J Transl Med. 2023;21. doi:10.1186/S12967-023-04311-3.

180. Hashemi M, Rezaei M, Rezaeiaghdam H, Jamali B, Koohpar ZK, Tanha M, et al. Highlighting function of Wnt signalling in urological cancers: Molecular interactions, therapeutic strategies, and (nano)strategies. Transl Oncol. 2024;50:102145. doi:10.1016/j.tranon.2024.102145.