

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 3/07/2027

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS**

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

ALLICE SANTOS CRUZ VERAS

**DESENVOLVIMENTO DA BIOTECNOLOGIA APLICADA AO CARCINOMA
PROSTÁTICO COM A UTILIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS
CARREADORAS DO QUIMIOTERÁPICO DOCETAXEL ASSOCIADO AO
TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO**

**ARAÇATUBA-SP.
2026.**



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS
FISIOLÓGICAS**

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE ARAÇATUBA

ALLICE SANTOS CRUZ VERAS

**DESENVOLVIMENTO DA BIOTECNOLOGIA APLICADA AO CARCINOMA
PROSTÁTICO COM A UTILIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS
CARREADORAS DO QUIMIOTERÁPICO DOCETAXEL ASSOCIADO A
TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas (PPGMCF/SBFis), da Faculdade de Odontologia de Araçatuba - Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (FOA-UNESP), para obtenção do título de Doutora em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Profa. Dra. Giovana Rampazzo Teixeira.

ARAÇATUBA-SP.

2026.

Catálogo na Publicação (CIP)

Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação - FOA / UNESP

Veras, Allice Santos Cruz.

V476d Desenvolvimento da biotecnologia aplicada ao carcinoma
prostático com a utilização de nanopartículas carreadoras do qui-
mioterápico docetaxel associado a treinamento físico aeróbio /
Allice Santos Cruz Veras. - Araçatuba, 2026
162 f. : il. ; tab.

Tese (Doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Faculdade de Odontologia, Araçatuba

Orientadora: Profa. Giovana Rampazzo Teixeira

1. Neoplasias da próstata 2. Exercício físico 3. Docetaxel
4. MicroRNAs 5. Estresse oxidativo 6. Inflamação I. T.

CDD 612

Claudio Hideo Matsumoto CRB-8/5550

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE ALLICE SANTOS CRUZ VERAS, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MULTICÊNTRICO EM CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS, DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA - CÂMPUS DE ARAÇATUBA.

Aos 03 de julho de 2026, às 9h, no(a) Anfiteatro III - bloco 3 - Departamento de Educação Física da Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - UNESP, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de ALLICE SANTOS CRUZ VERAS, intitulada "Desenvolvimento da biotecnologia aplicada ao carcinoma prostático com a utilização de nanopartículas carreadoras do quimioterápico docetaxel associado a treinamento físico aeróbio". A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. GIOVANA RAMPAZZO TEIXEIRA (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Educação Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - UNESP, Profa. Dra. SANDRA HELENA PENHA DE OLIVEIRA (Participação Presencial) do(a) Departamento de Ciências Básicas / Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, Profa. Dra. RITA CASSIA MENEGATI DORNELLES (Participação Presencial) do(a) Departamento de Ciências Básicas / Faculdade de Odontologia de Araçatuba - UNESP, Prof. Dr. ISMAEL FORTE FREITAS JUNIOR (Participação Presencial) do(a) Departamento de Educação Física / Faculdade de Ciências e Tecnologia de Presidente Prudente - UNESP, Profa. Dra. PATRÍCIA CHIMIN PERANDINI (Participação Presencial) do(a) Departamento de Educação Física / Universidade Estadual de Londrina - UEL, Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: Aprovada _____. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão



Profa. Dra. GIOVANA RAMPAZZO TEIXEIRA

DADOS CURRICULARES

ALLICE SANTOS CRUZ VERAS

Nascimento: 09 de abril de 1995, Brasília-DF.

Filiação: Ester Henriqueta dos Santos / Wellington Francisco Rosas da Cruz Veras.

2014-2018: Graduação em Educação Física (bacharelado) pela Universidade Estadual Paulista, Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT-UNESP), campus de Presidente Prudente-SP.

2018-2020: Mestrado em Ciências da Motricidade pela Universidade Estadual Paulista, Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT-UNESP), campus de Presidente Prudente-SP.

2021-2026: Doutorado em Ciências Fisiológicas, pelo Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas (PPGMCF/SBFis), na Universidade Estadual Paulista, Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Ciências e Tecnologia (FCT-UNESP), campus de Presidente Prudente-SP.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese aos meus pais, **Ester Henriqueta dos Santos e Wellington Francisco Rosas da Cruz Veras**, minha eterna fonte de amor, força e inspiração. Foi o apoio, a fé e o exemplo que tornaram possível cada passo desta jornada. Obrigada por cada centavo investido na minha educação.

AGRADECIMENTOS

Os últimos anos dedicados à graduação, mestrado e doutorado representam não apenas uma trajetória acadêmica, mas uma construção contínua marcada por dedicação, desafios, amadurecimento e profunda entrega à ciência. Ao longo desse percurso, enfrentei inúmeras dificuldades estruturais, financeiras e pessoais, mas jamais perdi a vontade de aprender, pesquisar e contribuir para a produção científica.

Agradeço à Faculdade de Ciências e Tecnologia da UNESP e a todos os seus funcionários, técnicos e colaboradores, pelo suporte, acolhimento e convivência ao longo desses anos. Em especial, minha gratidão às equipes que, direta ou indiretamente, contribuíram para que o ambiente universitário permanecesse funcionando mesmo nos períodos mais difíceis.

Aos meus pais, **Ester Henriqueta dos Santos e Wellington Francisco Rosas da Cruz Veras**, expresso minha eterna gratidão pelos ensinamentos, valores, amor e apoio incondicional. Tudo o que construí teve como base o esforço e o exemplo de vocês.

À minha família, amigos e pessoas queridas, agradeço pela compreensão diante das ausências, pela paciência durante os períodos mais intensos da vida acadêmica e por permanecerem ao meu lado mesmo à distância.

À minha noiva, **Raissa de Oliveira Mantovani**, agradeço o companheirismo, incentivo, acolhimento e amor durante toda essa trajetória, especialmente nos momentos mais desafiadores vividos durante o período de intercâmbio internacional.

Agradeço aos docentes, pesquisadores, colegas de laboratório e membros do grupo de pesquisa LEBioEx, assim como a todas as instituições nacionais e internacionais que contribuíram para minha formação científica e profissional ao longo desses anos. Em especial, minha gratidão à **Edith Cowan University** e ao Melanoma Research Group, pela receptividade, aprendizado e colaboração científica durante meu período na Austrália.

Aos Conselhos e coordenação do Programa de Pós-Graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas (PPGMCF), agradeço a confiança, ensinamentos e oportunidade de crescimento acadêmico e institucional.

Por fim, expresso minha mais profunda gratidão à Profa. Dra. **Giovana Rampazzo Teixeira**, orientadora fundamental em minha trajetória acadêmica e profissional. Obrigada pelos ensinamentos, pela confiança, pelo apoio constante e por ter contribuído de maneira tão significativa para minha formação ao longo de todos esses

quase 13 anos, desde a iniciação científica. Sua dedicação, generosidade e compromisso foram essenciais para que eu chegasse até aqui.

Encerro este ciclo com a certeza de que cada desafio enfrentado contribuiu para a profissional e pesquisadora que me tornei. Levo comigo todos os aprendizados, vínculos e experiências construídos ao longo dessa caminhada. À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo concessão da bolsa de doutorado no país, 2020/16166-6, e no intercâmbio na Austrália, 2024//00096-2.

EPÍGRAFE

“A vida corresponde, quem corre faz por onde, não têm pessoas fortes com caminhos fáceis. Se persistência é meu nome, resiliência é o sobrenome”.

Hariel Denaro Ribeiro

RESUMO

VERAS, A.S.C. DESENVOLVIMENTO DA BIOTECNOLOGIA APLICADA AO CARCINOMA PROSTÁTICO COM A UTILIZAÇÃO DE NANOPARTÍCULAS CARREADORAS DO QUIMIOTERÁPICO DOCETAXEL ASSOCIADO A TREINAMENTO FÍSICO AERÓBIO. 2026. Tese de Doutorado - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

O câncer de próstata (PCa) está entre as neoplasias mais incidentes na população masculina e sua progressão envolve alterações metabólicas, inflamatórias, oxidativas e moleculares associadas ao remodelamento tumoral. Assim, a presente tese investigou os efeitos do treinamento físico aeróbio e da nanoemulsão lipídica de baixa densidade carreando docetaxel (LDE-DTX), aplicados de forma isolada ou associada, sobre parâmetros relacionados ao câncer de próstata experimental. Foram utilizados 60 ratos machos da linhagem Sprague-Dawley, todos os animais receberam uma dose única (65 mg/kg) do carcinógeno 7,12-dimetilbenz(a)antraceno, DMBA, e posteriormente os animais foram divididos nos respectivos grupos: PC: os animais receberam dose única do carcinógeno DMBA; PC+EX: receberam a dose única do DMBA e realizou treinamento físico aeróbio por 8 semanas; PC+LDE-DTX: receberam a dose única do DMBA, e receberam 6 doses de docetaxel (DTX) sendo 2mg/kg por animal; PC+LDE-DTX+EX: receberam a dose única do DMBA, realizou treinamento físico aeróbio por 8 semanas, concomitante a 6 doses do docetaxel (DTX) sendo 2mg/kg por animal. Os resultados demonstraram que o treinamento físico aeróbio reduziu peso corporal, gordura corporal, peso prostático e volume tumoral, além de melhorar parâmetros metabólicos relacionados à glicemia, colesterol e triglicerídeos. O treinamento físico também promoveu modulação do estresse oxidativo sistêmico e prostático, reduzindo TBARS e proteínas carboniladas, além de aumentar defesas antioxidantes associadas à SOD, CAT e GSS. Paralelamente, foram observadas alterações histopatológicas importantes, incluindo redução da proliferação celular, diminuição da expressão de Ki-67, receptor de andrógeno (AR), NF- κ B, IL-6, TNF- α e mastócitos, acompanhadas pelo aumento de IL-10 e modulação de proteínas relacionadas à apoptose. A associação entre treinamento físico e LDE-DTX potencializou efeitos antitumorais relevantes, promovendo aumento da captação prostática da nanoemulsão e modulação de vias oncogênicas relacionadas à progressão tumoral prostática, incluindo PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK/ERK e WNT/ β -catenina. Também foram observadas alterações envolvendo HER2, STAT1, VEGF, HIF-1 α , PDK1 e microRNAs circulantes associados ao câncer de próstata. Em conjunto, os achados demonstram que o treinamento físico aeróbio associado à LDE-docetaxel (LDE-DTX+EX) promovem efeitos antitumorais relevantes no câncer de próstata experimental.

Palavras-chave: câncer de próstata; treinamento físico aeróbio; nanoemulsão lipídica de baixa densidade; docetaxel; microRNAs; estresse oxidativo; inflamação.

ABSTRACT

VERAS, A.S.C. Development of biotechnology applied to prostate carcinoma using nanoparticles to deliver the chemotherapy drug docetaxel combined with aerobic physical training. 2026. Tese de Doutorado - Faculdade de Odontologia, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araçatuba, 2026.

Prostate cancer (PCa) is among the most prevalent malignancies affecting the male population, and its progression involves metabolic, inflammatory, oxidative, and molecular alterations associated with tumor remodeling. Therefore, the present thesis investigated the effects of aerobic physical exercise and low-density lipid nanoemulsion carrying docetaxel (LDE-DTX), applied either alone or in combination, on parameters related to experimental prostate cancer. Eighty male Sprague-Dawley rats were used; all animals received a single dose (65 mg/kg) of the carcinogen 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) and were subsequently divided into the following groups: PC (animals received a single dose of the carcinogen DMBA); PC+EX (received a single dose of DMBA and underwent aerobic physical training for 8 weeks); PC+LDE-DTX (received a single dose of DMBA and six doses of docetaxel (DTX) at 2 mg/kg per animal); and PC+LDE-DTX+EX (received a single dose of DMBA and underwent aerobic physical training for 8 weeks, concurrently with six doses of docetaxel (DTX) at 2 mg/kg per animal). The results demonstrated that aerobic physical exercise reduced body weight, total fat mass, prostate weight, and tumor volume, in addition to improving metabolic parameters related to glucose, cholesterol, and triglycerides. Physical training also promoted modulation of systemic and prostatic oxidative stress, reducing TBARS and carbonylated proteins while increasing antioxidant defenses associated with SOD, CAT, and GSS. Furthermore, important histopathological alterations were observed, including reduced cell proliferation, decreased expression of Ki-67, androgen receptor (AR), NF- κ B, IL-6, TNF- α , and mast cells, accompanied by increased IL-10 levels and modulation of apoptosis-related proteins. The association between physical exercise and LDE-DTX potentiated relevant antitumor effects by increasing prostatic uptake of the nanoemulsion and modulating oncogenic signaling pathways related to prostate tumor progression, including PI3K/AKT/mTOR, RAS/MAPK/ERK, and WNT/ β -catenin. Alterations involving HER2, STAT1, VEGF, HIF-1 α , PDK1, and circulating microRNAs associated with prostate cancer were also observed. Collectively, these findings demonstrate that aerobic physical exercise associated with LDE-docetaxel (LDE-DTX+EX) promotes relevant antitumor effects in experimental prostate cancer.

Keywords: prostate cancer; aerobic physical exercise; low-density lipid nanoemulsion; docetaxel; microRNAs; oxidative stress; inflammation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do mecanismo de direcionamento tumoral da nanoemulsão lipídica de baixa densidade (LDE). Após administração sistêmica, a nanoemulsão adquire apolipoproteína E (ApoE) na corrente sanguínea, permitindo reconhecimento pelos receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDLr). Devido à superexpressão de LDLr em células neoplásicas, ocorre maior internalização da LDE e liberação intracelular do quimioterápico, favorecendo o direcionamento tumoral seletivo e reduzindo efeitos sistêmicos associados à quimioterapia convencional (Perez et al., 2024).....	39
Figura 2: Esquema dos principais mecanismos envolvidos na modulação do microambiente tumoral promovida pelo exercício físico. O treinamento físico pode atuar sobre hipóxia tumoral, angiogênese, inflamação, metabolismo tumoral, espécies reativas de oxigênio (ROS), microRNAs circulantes e sensibilidade terapêutica, contribuindo para redução da progressão tumoral e remodelamento do microambiente neoplásico (He et al., 2024).....	43
Figura 3: Delineamento experimental do protocolo de treinamento físico aeróbio em ratos Sprague-Dawley induzidos ao câncer de próstata por DMBA. Os animais receberam administração de DMBA (65 mg/kg) aos 50 dias de idade, seguida pelo período de indução tumoral. Aos 141 dias de idade foi iniciado o protocolo de adaptação e treinamento físico aeróbio, totalizando 8 semanas de intervenção. Os grupos experimentais foram divididos em animais submetidos ao treinamento físico aeróbio e animais sem tratamento. A eutanásia e coleta das amostras foram realizadas aos 188 dias de idade, 48 horas após a última sessão de exercício físico.	54
Figura 4: Imagens representativas dos achados relacionados a: A) Peso corporal dos animais antes do tratamento entre os grupos tumor e treinado; B) Efeitos do treinamento físico sobre o peso corporal após o tratamento dos ratos; C) Peso corporal inicial; D) Peso corporal final dos ratos nos grupos tumor e treinado; E) Valores de ganho de peso (g/dia) de cada gaiola; F) Ganho de peso dos ratos ao final do protocolo experimental; G) Ingestão energética dos animais (kcal/dia) relacionada às 8 semanas de treinamento físico aeróbio; H) Ingestão energética total dos animais (kcal/dia); I) Consumo de água (mL/dia) dos animais tumorais e treinados durante 8 semanas de protocolo aeróbio; J) Achados da eficiência alimentar (g/kcal) durante o período de treinamento entre ratos tumorais e exercitados; K) Comparação da eficiência alimentar dos animais (g/kcal); L) Redução da gordura corporal total (g) promovida pelo treinamento físico em comparação ao grupo	

tumor; M) Volume tumoral (cm^3) desenvolvido nos ratos tumorais e exercitados; N) Redução do peso absoluto da próstata ventral (g) promovida pelo exercício em comparação ao grupo tumor; O) Correlação da eficiência alimentar (g/kcal) do grupo PC; P) Correlação da eficiência alimentar (g/kcal) do grupo PC+Ex. 61

Figura 5: A) Glicogênio, tirosina/fenilalanina, proteínas e lipídios, amida I e lipídios identificados por espectroscopia Raman (cm^{-1}); B) Representação esquemática da análise IDMAP obtida a partir do soro sanguíneo dos ratos; C) Área da banda de colesterol (cm^{-1}); D) Área da banda de glicogênio (cm^{-1}); E) Área da banda referente ao modo de torção C-C da tirosina (cm^{-1}); F) Área da banda $\delta(\text{CH}_2)$ de proteínas e lipídios (cm^{-1}); G) Triacilglicerol sérico (mg/dL); H) Colesterol total sérico (mg/dL); I) HDL sérico (mg/dL); J) Glicose sérica (mg/dL). 63

Figura 6: A) Análise histológica por hematoxilina e eosina (H&E); B) Comparação do volume epitelial (%) entre os grupos PC e PC+Ex; C) Comparação do tecido conjuntivo (%) entre os grupos; D) Volume luminal (%) da próstata ventral; E) Frequência dos focos histopatológicos identificados como neoplasia intraepitelial prostática de baixo grau (LGPIN), neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (HGPIN) e adenocarcinoma; F) Imagens representativas de glicogênio na próstata ventral; G) Percentual de glicogênio (%); H) Imunofluorescência para Ki-67; I) Percentual de Ki-67 (%); J) Imunolocalização do receptor de andrógeno (AR); K) Percentual de AR (%); L) Mastócitos na próstata ventral; M) Quantificação de mastócitos (mm^2); N) Imunolocalização de TNF- α ; O) Percentual de TNF- α (%); P) Imunolocalização de IL-6; Q) Percentual de IL-6 (%); R) Imunolocalização de NF- κ B; S) Percentual de NF- κ B (%); T) Imunolocalização de IL-10; U) Percentual de IL-10 (%); V) Imunolocalização de BCL-2; X) Percentual de BCL-2 (%); Y) Imunolocalização de BAX; Z) Percentual de BAX (%). Barra = 20 μm ; aumento de 400x; imagens de Ki-67 com aumento de 200x. 65

Figura 7: A) TBARS ($\mu\text{mol/mL}$) nos grupos PC e PC+Ex; B) Capacidade antioxidante total ($\mu\text{mol Fe}^{2+}/\text{mL}$); C) Proteína carbonilada ($\mu\text{mol/g}$); D) Níveis de mRNA de Nos2 (a.u.); E) Níveis de mRNA de Sod1 (a.u.); F) Níveis de mRNA de Gss (a.u.); G) Níveis de mRNA de Cat (a.u.); H) Níveis de mRNA de Vegf (a.u.); I) Níveis de mRNA de Hif1 (a.u.). 67

Figura 8: Resumo esquemático dos efeitos do treinamento físico aeróbio sobre o câncer de próstata experimental. O treinamento físico aeróbio promoveu modulação de parâmetros relacionados ao estresse oxidativo, inflamação e proliferação tumoral prostática, incluindo alterações em ROS, NF- κ B, IL-6, TNF- α , SOD2, catalase, BAX e

BCL-2, contribuindo para redução da proliferação celular e progressão tumoral prostática.

..... 73

Figura 9: A) Massa corporal inicial (g); B) Peso corporal durante o período experimental de tratamento (g); C) Massa corporal final (g); D) Ganho de peso durante o período experimental de tratamento (g/dia); E) Ganho de peso total (g/dia); F) Ingestão energética durante o período experimental de tratamento (Kcal/dia); G) Ingestão energética total (Kcal/dia); H) Eficiência alimentar durante o período experimental de tratamento (g/kcal); I) Eficiência alimentar total (g/Kcal); J) Consumo de água durante o período experimental de tratamento (mL/dia); K) Gordura corporal total (g); L) Volume tumoral (cm^3); M) Peso da próstata ventral (g); N) Teste incremental; O) Diferença entre os grupos PC-Ex e LDE-DTX+Ex no teste de carga incremental no terceiro momento; P) Linha do tempo do protocolo experimental. 86

Figura 10: A) Espectros Raman; B) Valores multidimensionais IDMAP dos espectros Raman do soro; C) Colesterol (cm^{-1}); D) Glicose (cm^{-1}); E) Achados relacionados a proteínas e lipídios (cm^{-1}); F) Amida I de lipídios (cm^{-1}); G) Tirosina (cm^{-1}); H) (cm^{-1}); I) Achados de triacilglicerol (mg/dL); J) Colesterol total (mg/dL); K) HDL (mg/dL); L) Glicose (mg/dL). 88

Figura 11: A) Hematoxilina e eosina; B) Imunolocalização de BCL-2; C) Imunolocalização de BAX; D) Imunolocalização de Ki-67; E) Volume epitelial (%); F) Tecido conjuntivo (%); G) Lúmen (%); H) Ki-67 (%); I) Cyclin D1/ β -actina (a.u.); J) p16/ β -actina (a.u.); K) p21/ β -actina (a.u.); L) p27/ β -actina (a.u.); M) Western blot representativo de BCL-2, BAX, Caspase-3, Cyclin D1 e β -actina; N) Quantificação de BCL-2/ β -actina (a.u.); O) Western blot representativo de p16, p21 e β -actina; P) Quantificação de BAX/ β -actina (a.u.); Q) Western blot representativo de p27, p53 e β -actina; R) Quantificação de p53/ β -actina (a.u.); S) Quantificação de Caspase-3/ β -actina (a.u.); T) Razão BCL-2/BAX (a.u.); U) Representação esquemática dos efeitos do treinamento físico aeróbio associado ao LDE-DTX sobre apoptose e ciclo celular no câncer de próstata. Barra = 20 μm ; aumento de 400x e 100x nas imagens de hematoxilina e eosina. 90

Figura 12: A) Cyclin D1/ β -actina (a.u.); B) p16/ β -actina (a.u.); C) p21/ β -actina (a.u.); D) p27/ β -actina (a.u.); E) BCL-2/ β -actina (a.u.); F) BAX/ β -actina (a.u.); G) Razão BCL-2/BAX (a.u.); H) Caspase-3/ β -actina (a.u.); I) p53/ β -actina (a.u.); J) Níveis de mRNA de Nos2 (a.u.); K) Níveis de mRNA de Sod1 (a.u.); L) Níveis de mRNA de Gss (a.u.); M) Níveis de mRNA de Cat (a.u.); N) Western blot representativo das proteínas p16, p21,

BCL-2, BAX, Caspase-3 e Cyclin D1; O) Western blot representativo das proteínas p27 e p53. 93

Figura 13: A) Imunolocalização de AR; B) Imunolocalização de IL-6; C) Imunolocalização de TNF- α ; D) Imunolocalização de NF- κ B; E) Imunolocalização de IL-10; F) Mastócitos; G) Percentual de marcação de AR (%); H) Percentual de marcação de IL-6 (%); I) Percentual de marcação de TNF- α (%); J) Percentual de marcação de NF- κ B (%); K) Percentual de marcação de IL-10 (%); L) Mastócitos (mm²) na próstata ventral. Barra = 20 μ m e aumento de 400x. 95

Figura 14: Delineamento experimental do protocolo de câncer de próstata. A indução do câncer de próstata foi realizada em ratos, seguida pela divisão dos grupos experimentais: PC, PC+LDEdtx, PC+T e PC+LDEdtx+T. Os grupos submetidos ao treinamento físico realizaram adaptação à esteira durante 5 dias, seguida por protocolo de treinamento de 8 semanas. O LDE-DTX foi administrado seis vezes durante o período experimental. Os protocolos de testes foram realizados ao longo da intervenção, seguidos por eutanásia, extração dos tecidos e análises moleculares e histológicas. 107

Figura 15: A) Massa corporal final (g) dos ratos; B) Peso relativo da próstata (%); C) Captação prostática (%); D) Proteína carbonilada (μ mol/g); E) TBARS (μ mol/g); F) Capacidade antioxidante total (μ mol Fe²⁺/g); G) Atividade de SOD (U/g); H) Níveis relativos de miR-16; I) Níveis relativos de miR-375; J) Níveis relativos de miR-221; K) Níveis relativos de miR-141; L) Níveis relativos de miR-21; M) Representação esquemática dos efeitos do treinamento físico aeróbio associado ao tratamento com LDE-DTX sobre o câncer de próstata e modulação de miRNAs; N) Western blot representativo da expressão proteica de PTEN e β -actina; O) Quantificação da expressão proteica PTEN/ β -actina (a.u.); P) Correlação entre expressão proteica de PTEN e níveis de miR-21 no grupo PC; Q) Correlação entre expressão proteica de PTEN e níveis de miR-21 no grupo PC+T; R) Correlação entre expressão proteica de PTEN e níveis de miR-21 no grupo PC+LDE-DTX; S) Correlação entre expressão proteica de PTEN e níveis de miR-21 no grupo PC+LDE-DTX+T. 113

Figura 16: A) Quantificação de glicogênio (%) no tecido prostático; B) Análise da coloração Periodic Acid-Schiff na próstata dos grupos PC, PC+T, PC+LDEdtx e PC+LDEdtx+T; C) Quantificação de colágeno (%) no tecido prostático; D) Análise da coloração Picrosirius Red na próstata dos grupos experimentais; E) Quantificação da expressão proteica AR/ β -actina (a.u.); F) Quantificação da expressão proteica PI3K/ β -actina (a.u.); G) Quantificação da expressão proteica AKT1/ β -actina (a.u.); H)

Quantificação da expressão proteica p-mTOR/ β -actina (a.u.); I) Western blot representativo da expressão proteica de AR, PI3K, AKT, mTOR e β -actina; J) Correlação entre expressão proteica de AR e PI3K no grupo PC; K) Correlação entre expressão proteica de AR e AKT no grupo PC; L) Correlação entre expressão proteica de AR e mTOR no grupo PC; M) Correlação entre expressão proteica de AR e PDK1 no grupo PC. Barra = 20 μ m e aumento de 400x.115

Figura 17: A) Quantificação da expressão proteica H-RAS/ β -actina (a.u.); B) Quantificação da expressão proteica MAPK/ β -actina (a.u.); C) Quantificação da expressão proteica ERK1/ β -actina (a.u.); D) Quantificação da expressão proteica MEK1/ β -actina (a.u.); E) Quantificação da expressão proteica LDLr/ β -actina (a.u.); F) Análise imunohistoquímica representativa da expressão do receptor de LDL no tecido prostático dos grupos PC, PC+T, PC+LDEdtx e PC+LDEdtx+T; G) Western blot representativo da expressão proteica de H-RAS, p-MAPK, ERK1, MEK1, LDLr e β -actina. Barra = 20 μ m e aumento de 400x.118

Figura 18: A) Quantificação da expressão proteica PDK1/ β -actina (a.u.); B) Quantificação da expressão proteica HER2/ β -actina (a.u.); C) Western blot representativo da expressão proteica de PDK1, HER2, WNT1, β -catenina e β -actina; D) Quantificação da expressão proteica WNT1/ β -actina (a.u.); E) Quantificação da expressão proteica β -catenina/ β -actina (a.u.); F) Western blot representativo da expressão proteica de STAT1, JAK2, VEGF monomérico, VEGF dimérico e β -actina; G) Quantificação da expressão proteica JAK2/ β -actina (a.u.); H) Quantificação da expressão proteica STAT1/ β -actina (a.u.); I) Quantificação da expressão proteica VEGF dimérico/ β -actina (a.u.); J) Quantificação da expressão proteica VEGF monomérico/ β -actina (a.u.). 121

Figura 19: Resumo gráfico ilustrando os efeitos sistêmicos e intratumorais promovidos pela combinação entre LDE-docetaxel e treinamento físico aeróbio no câncer de próstata experimental. O delineamento experimental incluiu os grupos PC, PC+T, PC+LDEdtx e PC+LDEdtx+T. Os efeitos sistêmicos envolveram redução do peso prostático e corporal, aumento do acúmulo de LDE na próstata, redução de TBARS, aumento da atividade de SOD e da capacidade antioxidante total (TAC/FRAP), além da modulação de miRNAs circulantes, incluindo miR-375, miR-221, miR-141 e miR-21. A regulação do eixo miR-21/PTEN foi associada à alteração do perfil de correlação entre os grupos experimentais. Os efeitos intratumorais incluíram redução das vias PI3K/AKT/mTOR, Ras/MAPK/ERK e Wnt/ β -catenina, diminuição de HER2 e STAT1, ausência de alteração em JAK2 e VEGF dimérico, e redução de VEGF monomérico. Alterações no microambiente tumoral

envolveram redução da expressão do receptor de andrógeno, diminuição da deposição de colágeno e aumento da expressão do receptor de LDL. Em conjunto, os achados demonstram modulação molecular associada à redução da progressão tumoral prostática.

..... 129

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Genes-alvo, genes de referência, ensaios TaqMan (Applied Biosystems®) e respectivos tamanhos dos amplicons utilizados nas análises de RT-qPCR.	58
Tabela 2. Captação tecidual de ¹⁴ C-CE pelos tecidos nos grupos PC e PC-Exercício após injeção de LDE.	89
Tabela 3. Ocorrência de distúrbios histopatológicos em animais experimentais com PC.	89

LISTA DE ABREVIACÕES

14C: Éster de Colesterol LDE

ACS: American Cancer Society/Sociedade Americana de Câncer

ACSM: American College of Sports Medicine/Colégio Americano de Medicina do Esporte

ADT: Androgen Deprivation Therapy/Terapia de Privação de Andrógenos

AF: Atividade física

AKT: Protein Kinase B/Proteína quinase B

AP: Atrofia prostática

apo-B: Apolipoproteína B

apo-E: Apolipoproteína E

AR: Receptor de andrógeno

ARRIVE: Animal Research: Reporting of in vivo experiments/pesquisa com animais relato de experimentos *in vivo*

BAX: BCL-2-proteína X associada

BCL-2: Linfoma de células B 2

Beta-Catenina: Catenin beta-1/Beta catenina 1

cDNA: Complementary DNA/DNA complementar

CAT: Capacidade Antioxidante não Enzimática Total

CD8+: Cluster of Differentiation 8 positive/Cluster de Diferenciação 8 positivo

CDK: Cyclin-Dependent Kinase

CEUA: Comitê de Ética no Uso de Animais

CEMIB: Centro Multidisciplinar de Investigação Biológica

C-MYC: v-myc Avian Myelocytomatosis Viral Oncogene Homolog

COBEA: Colégio Brasileiro de Experimentação Animal

CONCEA: Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal

CP: Proteína Carbonil

CP: Câncer de Próstata

CPM: Counts per Minute/Contagens por Minuto

CRPC: Castrate-resistant prostate cancer/Câncer de próstata resistente à castração

DAB: Diaminobenzidina

DAPI: 4',6-diamidino-2-phenylindole/4',6-diamidino-2-fenilindol

DHT: Dihydrotestosterone/Di-hidrotestosterona

DMBA: 7,12-dimetilbenz[a]antraceno

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2

DNA: Deoxyribonucleic acid/Ácido desoxirribonucleico

DNPH: Método Alcalino 2,4-dinitrofenilhidrazina

DNPH: 2,4-dinitrofenil-hidrazina

DP: Desvio Padrão

DTX: Docetaxel

EF: Eficiência Alimentar

EGF-R: Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico

ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase/Quinase regulada por sinal extracelular

ERK: Extracellular Signal-Regulated Kinase/Quinase regulada por sinal extracelular

ESSA: Exercise and Sports Science Australia/Ciência do Exercício e do Esporte Austrália

FCT/UNESP: Faculdade de Ciências e Tecnologia

FITC: Fluorescein Isothiocyanate/Isotiocianato de Fluoresceína

FRAP: Ferric Reducing Antioxidant Power/Poder Antioxidante de Redução Férrica

GAPDH: Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase/Gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase

Globocan: Global Cancer Observatory/Observatório Global de Câncer

GSS: Glutathione Sintase

H&E: Hematoxilina e Eosina

HBP: Hiperplasia benigna prostática

HCL: Hydrochloric Acid/Ácido Clorídrico

HDL: High-density lipoprotein/Lipoproteína de alta densidade

HER 2: Erb-b2 Receptor Tyrosine Kinase 2/Receptor de Tirosina Quinase Erb-b2

HGPIN: Neoplasia Intraepitelial Prostática de Alto Grau

HIF-1: Fator Induzível por Hipóxia 1

HIF1- α : Hypoxia-inducible factor 1-alpha/Fator induzível por hipóxia 1- α

HPLC: High-Performance Liquid Chromatography/Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

HPRT1: Hypoxanthine Phosphoribosyltransferase 1/Hipoxantina Fosforribosiltransferase 1

IC: Intervalo de Confiança

IDMAP: Mapa de Documento Interativo

IDMAP: Interactive Document Mapping/Mapeamento Interativo de Documentos

IFN- α : Interferon Alfa

IFN- β : Interferon Beta

IFN- γ : Interferon Gama

IGF1: Insulin-like Growth Factor 1/Fator de crescimento semelhante à insulina 1

IGFBP-1: Insulin-like Growth Factor-Binding Protein/Proteína de Ligação ao Fator de Crescimento Semelhante à Insulina

IL-6: Interleucina 6

IL-10: Interleucina 10

INCA: Instituto Nacional do Câncer

i.p: Injeção Intraperitoneal

JAK: Janus kinase/Janus quinase

Kcal: Quilocaloria

KI-67: Proteína marcadora de proliferação Ki-67

KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog/Homólogo do oncogene viral do sarcoma de rato Kirsten

LDE: Low-density emulsion/Emulsão de baixa densidade

LDL: Low-density lipoprotein/Lipoproteína de baixa densidade

LGPIN: Neoplasia Intraepitelial Prostática de Baixo Grau

LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms/Sintomas do trato urinário inferior

m-CRPC: Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer/Câncer de próstata metastático resistente à castração

MAPK: Mitogen-activated Protein Kinases/Proteína Quinase Ativada por Mitógenos

MEK: Mitogen-Activated Protein Kinase 1/Quinase 1 da proteína quinase ativada por mitogênio

mRNA: microRNA

mTOR: Mechanistic Target of Rapamycin/Alvo Mecanístico da Rapamicina

NaOH: Hidróxido de Sódio

NF- κ B: Nuclear Factor-kappa B/Fator nuclear kappa B

NIH: National Institutes of Research and Health

NMU: N-metil-N-nitrosoureia

NOS-2: Óxido Nítrico Sintase 2

PAS: Ácido Periódico de Schiff

PC: Grupo câncer de próstata

PC: Ratos com câncer de próstata

PC+Ex: Grupo câncer de próstata e exercício físico

PC+Ex: Animais com PC foram submetidos ao treinamento físico aeróbio por 8 semanas

PC+LDE*: Ratos com PC receberam dose única de LDE

PC+LDE+Ex*: Animais com PC receberam dose única de LDE e foram submetidos ao treinamento físico aeróbio

PC+LDE-DTX: Animais com PC receberam 6 doses de LDE-docetaxel

PC+LDE-DTX+EX: Animais com PC receberam 6 doses de LDE-docetaxel e realizaram treinamento físico aeróbio por 8 semanas

PCa: Prostate cancer/Câncer de próstata

PCR: Polymerase Chain Reaction/Reação em cadeia da polimerase

PDK-1: Pyruvate Dehydrogenase Kinase 1/Piruvato Desidrogenase Quinase 1

PGC1- α : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma co-activator 1-alpha/Co-ativador do receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase/Fosfoinosítideo 3-quinase

PIA: Atrofia inflamatória proliferativa

PIN: Neoplasia intraepitelial prostática

Pmáx: Potência Máxima

p-21: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 1A/Inibidor da Quinase Dependente de Ciclina 1A

p-53: Tumor protein p53/Proteína tumoral p53

PSA: Prostate-Specific Antigen/Antígeno prostático específico

PTEN: Phosphatase and Tensin homolog/Homólogo da fosfatase e da Tensina

PTX: Paclitaxel

PYY: Lactato e Peptídeo YY

r-LDL: Receptor de LDL

RIPA: Radioimunoprecipitação

RM: Repetição máxima

RNA: Ribonucleic Acid/Ácido Ribonucleico

ROS: Reactive Oxygen Species/Espécies Reativas de Oxigênio

RTq-PCR: Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction/Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa

SOD-1: Superóxido Dismutase 1

STAT-3: Signal Transducer and Activator of Transcription 3/Transdutor de sinal e ativador de transcrição 3

Supp: Suplementar

TAC: Capacidade Antioxidante não Enzimática Total

TBARS: Thiobarbituric acid reactive substances/Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

TEI: Total de Energia Ingerida

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral- α

UNICAMP: Universidade Estadual de Campinas

VEGF: Fator de Crescimento Endotelial Vascular

VO² máx: Volume de Oxigênio Máximo

WNT: Wntless-related integration site/Sítio de integração relacionado ao Wntless

LISTA DE SÍMBOLOS

%: Porcentagem

g: Gramas

α : Alfa

K: Kappa

+: Sinal de soma

$\pm$: Sinal de mais ou menos

$^{\circ}\text{C}$: Grau Celcius

®: Marca registrada

Δ : Delta

n^o: Número

ϵ : Épsilon

$\times$: Resolução/Ampliação

: Diluição/Proporção

™: Trademark/ Marca comercial

$\approx$: Aproximadamente/ Aproximado

$\in$: Elemento de /Pertence a

=: Igual

-1: Elevado a menos 1

$\uparrow$: Elevado/Aumentado

$\downarrow$: Reduzido/Diminuído

a.u: Unidades arbitrárias

β : Beta

μ : Micro

LISTA DE ANEXOS

ANEXOS 1. ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em inglês. 161

ANEXOS 2. ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em português. 162

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABELAS	18
LISTA DE ABREVIACÕES	19
LISTA DE SÍMBOLOS	24
LISTA DE ANEXOS	25
1.0 INTRODUÇÃO	30
2.0 REVISÃO DA LITERATURA	31
2.1. <i>Próstata: Morfologia e doenças</i>	31
2.3. <i>Nanoemulsão de LDE e quimioterápicos</i>	38
2.4. <i>Treinamento físico e efeitos na próstata</i>	41
2.5. <i>Modelos e protocolos de indução de câncer prostático</i>	44
3.0 JUSTIFICATIVA	46
4.0 OBJETIVOS	47
4.1. <i>OBJETIVO GERAL</i>	47
4.1.2 <i>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</i>	47
CAPÍTULO 1	49
EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO MODIFICA O AMBIENTE TUMORAL DA PRÓSTATA	49
1.0 INTRODUÇÃO	51
2.0 MATERIAIS E MÉTODOS	53
2.1. <i>Declaração de Ética Animal</i>	53
2.2. <i>Teste Incremental e Protocolo de Esteira</i>	54
2.3. <i>Dados Nutricionais e Volume do Tumor</i>	55
2.4. <i>Eutanásia e Extração dos Tecidos</i>	55
2.5. <i>Análises Bioquímicas do Estado Plasmático e Redox</i>	55
2.6. <i>Histopatologia da Próstata</i>	56
2.7. <i>Imunohistoquímica</i>	57
2.8. <i>Imunofluorescência</i>	57
2.9. <i>Transcrição Reversa-reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (RT-q-PCR)</i> 57	
2.10. <i>Espectros Raman e Projeção Multidimensional</i>	58
2.11. <i>Análises Estatísticas</i>	59
3.0 RESULTADOS	59

3.1. O Treinamento físico aeróbio reduziu o ganho de peso, gordura corporal, volume tumoral e peso da próstata	59
3.2. O treinamento físico reduziu a glicose e o colesterol no sangue	62
3.3. Treinamento físico aeróbio reduz lesões e proliferação de câncer de próstata	63
3.4. Treinamento físico aeróbio Regula Inflamação e Apoptose no Câncer de Próstata	64
3.6. Treinamento físico aeróbio e angiogênese	66
4.0 DISCUSSÃO	67
5.0 CONCLUSÃO	73
CAPÍTULO 2	74
EXERCÍCIO AERÓBIO INTEGRADO COM TRATAMENTO LDE-DOCETAXEL: UMA NOVA ABORDAGEM PARA COMBATER A PROGRESSÃO DO CÂNCER DE PRÓSTATA E EXERCÍCIO AERÓBIO	74
INTRODUÇÃO	76
2.0 MATERIAL E MÉTODOS	78
2.1. Animais e Tratamentos	78
2.2. Declaração de Ética	78
2.3. Derivatização de Docetaxel e Preparação de LDE-DTX	79
2.4. Teste de Carga Incremental	79
2.5. Protocolo de Esteira	80
2.6. Dados Nutricionais	80
2.7. Análise Bioquímica	80
2.8. Captação de LDE	81
2.9. Histopatologia do Câncer de Próstata	81
2.10. Imunohistoquímica	81
2.11 Imunofluorescência	82
2.12. Western Blotting	82
2.13. Transcrição Reversa-reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa (RT-q-PCR)	83
2.14. Espectroscopia Raman	83
2.15. Projeção Multidimensional	83
2.16. Análises Estatísticas	84
3.0 RESULTADOS	84

<i>3.1. Peso Corporal, Eficiência Alimentar, Volume Tumoral e Teste de Carga Incremental</i>	84
<i>3.3. Captação de LDE</i>	88
<i>3.4. Análises Histopatológicas</i>	89
<i>3.6. LDE-DTX Aumentou a Expressão de Antioxidantes</i>	92
<i>3.7. Análise de Inflamação</i>	93
4.0 DISCUSSÃO	95
5.0 CONCLUSÃO	100
CAPÍTULO 3	101
TIPO DE ARTIGO: PESQUISA ORIGINAL	101
1.0 INTRODUÇÃO	103
2.0 MATERIAIS E MÉTODOS	106
<i>2.1. Modelo Animal</i>	106
<i>2.2. Procedimento e Tratamentos</i>	106
<i>2.4. Protocolo de Esteira</i>	107
<i>2.5. Captação de LDE</i>	108
<i>2.6. Análises Histológicas</i>	108
<i>2.7. Protocolo de Bioquímica</i>	109
<i>2.8. Metodologia de Imunohistoquímica</i>	110
<i>2.9. Aplicações de Western Blotting</i>	110
<i>2.10. Extração de RNA de amostras de soro</i>	110
<i>2.11. Síntese de cDNA</i>	111
<i>2.12. PCR quantitativa em tempo real (RT-qPCR)</i>	111
<i>2.13. Análises Estatísticas</i>	111
3.0 RESULTADOS	112
<i>3.1. A LDE e treinamento físico aeróbio reduziram o peso da próstata e o estresse oxidativo no câncer de próstata</i>	112
<i>3.2. O tratamento com LDEdtx e o exercício podem modular a expressão de miR circulante</i>	114
<i>3.3. O tratamento com LDEdtx e exercício reduziu o colágeno, a proteína AR e suprimiu a ativação da via PI3K/AKT/mTOR na próstata</i>	116
<i>3.4. A associação de LDE+DTX e exercício reduz a via RAS/MAPK/ERK/MERK e WNT no câncer de próstata</i>	117

3.5. Regulação da expressão das proteínas PDK1, PTEN e HER2 em tumores de próstata	119
3.6. O tratamento com LDEdtx e exercícios modifica JAK2/STAT1 e a angiogênese no câncer de próstata	119
5.0 CONCLUSÃO	128
9.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	132
.....	161

1.0 INTRODUÇÃO

A próstata é uma glândula sexual masculina acessória que secreta nutrientes que compõem o líquido seminal, essencial para a nutrição e a motilidade dos espermatozóides. O câncer de próstata (PCa) é um dos tipos de cânceres mais diagnosticados em homens, sendo cerca de 781 mil novos casos de câncer por ano no país, dentre eles, o PCa que compõe 30.5%, equivalente a 77.920 novos casos no Brasil [1]. As lesões prostáticas podem ser associadas a fatores de risco tais como: estilo de vida insuficientemente ativo, consumo excessivo de refeições altamente calóricas e pouco nutritivas, aumento nas taxas de obesidade e aumento na prevalência do tabagismo [2].

Diante de possíveis modificações prostáticas oriundas do estilo de vida, nossos achados demonstraram que a exposição à dieta hiperlipídica, em ratos, por 8 e 12 semanas está relacionada com aumento da proliferação celular prostática, indicando um efeito direto do ambiente obesogênico sobre a progressão das lesões prostáticas [3]. Posteriormente, observamos que a suplementação com ômega-3 foi capaz de reduzir marcadores inflamatórios nesse contexto metabólico alterado, sugerindo um potencial efeito modulador sobre o microambiente prostático inflamatório [4]. Além disso, verificamos que a exposição à fumaça de cigarro promove alterações no balanço celular e hormonal intraprostático, reforçando a influência de agentes ambientais sobre mecanismos associados à homeostase e progressão prostática.

Como estratégia não farmacológica, o treinamento físico aeróbico tem sido associado a efeitos preventivos e terapêuticos no câncer de próstata, podendo atuar isoladamente ou em combinação com abordagens quimioterápicas. A incorporação de programas de treinamento físico ao tratamento do PCa vem recebendo crescente atenção devido aos benefícios observados em pacientes e modelos experimentais. Inicialmente, em humanos, os principais efeitos descritos estão relacionados ao aumento da força muscular, redução da fadiga e melhora da qualidade de vida funcional em pacientes após o tratamento de câncer de próstata [5]. Em estudos pré-clínicos, nosso grupo foi pioneiro ao demonstrar os efeitos do treinamento de força sobre a próstata de animais saudáveis [6], evidenciando alterações no ambiente hormonal e proliferativo prostático, além de modulação do metabolismo lipídico e aumento da atividade apoptótica [7]. Observamos que o treinamento físico pode reduzir fatores associados ao risco clínico para câncer de próstata em indivíduos alcoolistas [7]. O treinamento físico aeróbico de intensidade moderada não atua apenas na prevenção, assim como é eficaz na redução da gravidade e da progressão tumoral em modelos experimentais de câncer de próstata [8].

Tratamentos de cancer com baixa toxicidade e eficiência tem sido investigado nas últimas décadas. As nanoemulsões lipídicas de baixa densidade (LDE) têm emergido como uma estratégia promissora para o direcionamento seletivo de fármacos antineoplásicos, especialmente devido à elevada demanda lipídica apresentada pelas células tumorais [9,10]. Essas nanoestruturas mimetizam partículas de lipoproteína de baixa densidade (LDL), permitindo maior captação pelas células neoplásicas por meio da superexpressão de receptores de LDL frequentemente observada no câncer de próstata [10]. A associação de quimioterápicos à LDE potencializa a entrega intratumoral do fármaco e reduz efeitos sistêmicos associados à toxicidade convencional [10]. Em modelos experimentais de câncer de próstata, observamos que o tratamento com LDE associada ao docetaxel foi capaz de reduzir parâmetros relacionados à progressão tumoral, estresse oxidativo e alterações inflamatórias, especialmente quando combinado ao treinamento físico aeróbio [8]. Além disso, nossos achados indicam que essa abordagem pode modular vias metabólicas e moleculares envolvidas na proliferação celular, angiogênese e resistência tumoral, reforçando o potencial translacional das nanoemulsões lipídicas como ferramenta terapêutica adjuvante no câncer de próstata.

Diante desse cenário e visando ampliar a compreensão de novas estratégias terapêuticas para o câncer de próstata, o presente estudo apresentou como objetivo caracterizar e comparar os efeitos moleculares e bioquímicos da nanoemulsão lipídica de baixa densidade (LDE) carreando docetaxel, associada ao treinamento físico aeróbio, no tratamento do câncer de próstata induzido em ratos. Além disso, buscou-se investigar possíveis mecanismos envolvidos na resposta tumoral, com ênfase em vias relacionadas ao reparo celular, vias de sobrevivência celular, supressora tumoral e estresse oxidativo. Até o momento, os efeitos da associação entre LDE-docetaxel e treinamento físico sobre a tumorigênese prostática na literatura são escassos, o que confere caráter inovador à presente proposta. Assim, os resultados obtidos poderão contribuir para o entendimento dos mecanismos envolvidos na progressão tumoral prostática, bem como fornecer bases experimentais para o desenvolvimento de abordagens terapêuticas associadas envolvendo nanobiotecnologia e o treinamento físico no câncer de próstata.

9.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] INCA estima 781 mil novos casos de câncer por ano no Brasil entre 2026 e 2028 - Instituto Nacional de Câncer - INCA, (n.d.). <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2026/inca-estima-781-mil-novos-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-entre-2026-e-2028>
- [2] A.W. Hsing, J.K.V. Reichardt, F.Z. Stanczyk, Hormones and prostate cancer: current perspectives and future directions, *Prostate* 52 (2002) 213–235. <https://doi.org/10.1002/PROS.10108>
- [3] A. Veras, C. Veras, M. Conrado De Freitas, H. Hope, A. Thorpe, P.M. Seraphim, & Giovana, R. Teixeira, Strength Training Modulates Prostate of Wistar Rats Submitted to High-Fat Diet, (n.d.). <https://doi.org/10.1007/s43032-020-00238-y/Published>
- [4] A.S.C. Veras, R.L. Gomes, M.E. Almeida Tavares, I.C. Giometti, A.P.M.M. Cardoso, B. da Costa Aguiar Alves, S.A. Lenquiste, L.C.M. Vanderlei, G.R. Teixeira, Supplementation of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and aerobic exercise improve functioning, morphology, and redox balance in prostate obese rats, *Sci. Rep.* 11 (2021). <https://doi.org/10.1038/S41598-021-85337-9>
- [5] K.L. Campbell, K.M. Winters-Stone, J. Wiskemann, A.M. May, A.L. Schwartz, K.S. Courneya, D.S. Zucker, C.E. Matthews, J.A. Ligibel, L.H. Gerber, G.S. Morris, A. V.

- Patel, T.F. Hue, F.M. Perna, K.H. Schmitz, Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable, *Med. Sci. Sports Exerc.* 51 (2019) 2375–2390. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>
- [6] G.R. Teixeira, W.J. Fávaro, P.F.F. Pinheiro, L.G.A. Chuffa, J.P.A. Amorim, L.O. Mendes, B.A. Fioruci, E. Oba, O.A. Martins, M. Martinez, F.E. Martinez, Physical exercise on the rat ventral prostate: steroid hormone receptors, apoptosis and cell proliferation, *Scand. J. Med. Sci. Sports* 22 (2012). <https://doi.org/10.1111/J.1600-0838.2012.01501.X>
- [7] G.R. Teixeira, L.O. Mendes, A.S.C. Veras, H.H.A. Thorpe, W.J. Fávaro, L.G. De Almeida Chuffa, P.F.F. Pinheiro, F.E. Martinez, Physical resistance training-induced changes in lipids metabolism pathways and apoptosis in prostate, *Lipids in Health and Disease* 2020 19:1 19 (2020) 14-. <https://doi.org/10.1186/S12944-020-1195-0>
- [8] A.S.C. Veras, R.R. Correia, V.R.G. Batista, M.E. de A. Tavares, R.J.G. Rubira, G.A. Fiais, I.C. Giometti, A.H. Chaves-Neto, G.R. Teixeira, Aerobic physical exercise modifies the prostate tumoral environment, *Life Sci.* 332 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.122097>
- [9] R.C. Maranhão, T.B. Cesar, S.R. Pedroso-Mariani, M.H. Hirata, C.H. Mesquita, Metabolic behavior in rats of a nonprotein microemulsion resembling low-density lipoprotein, *Lipids* 28 (1993) 691–696. <https://doi.org/10.1007/BF02535988>
- [10] R.C. Maranhão, S.R. Graziani, N. Yamaguchi, R.F. Melo, M.C. Latrilha, D.G. Rodrigues, R.D. Couto, S. Schreier, A.C. Buzaid, Association of carmustine with a lipid emulsion: in vitro, in vivo and preliminary studies in cancer patients, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 49 (2002) 487–498. <https://doi.org/10.1007/S00280-002-0437-3>
- [11] G.P. Paner, Prostate Gland and Seminal Vesicle : Introduction and Overview, *Diagnostic Pathology Genitourinary* (2016) 536–553.
- [12] O. Singh, S.R. Bolla, Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate, *StatPearls* (2023). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540987/>
- [13] M. Ittmann, Anatomy and histology of the human and murine prostate, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 8 (2018). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030346>
- [14] G.H. Henry, A. Malewska, D.B. Joseph, V.S. Malladi, J. Lee, J. Torrealba, R.J. Mauck, J.C. Gahan, G. V. Raj, C.G. Roehrborn, G.C. Hon, M.P. MacConmara, J.C. Reese, R.C. Hutchinson, C.M. Vezina, D.W. Strand, A Cellular Anatomy of the Normal Adult Human Prostate and Prostatic Urethra, *Cell Rep.* 25 (2018) 3530-3542.e5. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.11.086>

- [15] N. Torrealba, G. Rodríguez-Berriguete, R. Vera, B. Fraile, G. Olmedilla, P. Martínez-Onsurbe, M. Sánchez-Chapado, R. Paniagua, M. Royuela, Homeostasis: apoptosis and cell cycle in normal and pathological prostate, *The Aging Male* 23 (2020) 335–345. <https://doi.org/10.1080/13685538.2018.1470233>
- [16] W.R. Karthaus, P.J. Iaquina, J. Drost, A. Gracanin, R. Van Boxtel, J. Wongvipat, C.M. Dowling, D. Gao, H. Begthel, N. Sachs, R.G.J. Vries, E. Cuppen, Y. Chen, C.L. Sawyers, H.C. Clevers, Identification of multipotent luminal progenitor cells in human prostate organoid cultures, *Cell* 159 (2014) 163. <https://doi.org/10.1016/J.CELL.2014.08.017>
- [17] L. Crowley, F. Cambuli, L. Aparicio, M. Shibata, B.D. Robinson, S. Xuan, W. Li, H. Hibshoosh, M. Loda, R. Rabadan, M.M. Shen, A single-cell atlas of the mouse and human prostate reveals heterogeneity and conservation of epithelial progenitors, *Elife* 9 (2020) 1–24. <https://doi.org/10.7554/ELIFE.59465>
- [18] J.T. Grayhack, J.A. Sensibar, K.Y. Ilio, R.Z. Kasjanski, J.M. Kozlowski, C. Lee, SYNERGISTIC ACTION OF STEROIDS AND SPERMATOCELE FLUID ON IN VITRO PROLIFERATION OF PROSTATE STROMA, *Journal of Urology* 159 (1998) 2202–2209. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(01\)63306-8](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(01)63306-8)
- [19] C.G. Roehrborn, A. Casabé, S. Glina, S. Sorsaburu, C. Henneges, L. Viktrup, Treatment satisfaction and clinically meaningful symptom improvement in men with lower urinary tract symptoms and prostatic enlargement secondary to benign prostatic hyperplasia: Secondary results from a 6-month, randomized, double-blind study comparing ..., *Int. J. Urol.* 22 (2015) 582–587. <https://doi.org/10.1111/IJU.12741>
- [20] R.L. Siegel, ; Liora Sahar, K.M. Portier, E.M. Ward, A. Jemal, Cancer Death Rates in US Congressional Districts, (n.d.). <https://doi.org/10.3322/caac.21292>
- [21] H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA Cancer J. Clin.* 71 (2021) 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [22] S. Lehrer, E.J. Diamond, N.N. Stone, M.J. Droller, R.G. Stock, Serum triiodothyronine is increased in men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia, 168 (2002) 2431–2433. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000032178.16280.e0>
- [23] P.K. Majumder, J.J. Yeh, D.J. George, P.G. Febbo, J. Kum, Q. Xue, R. Bikoff, H. Ma, P.W. Kantoff, T.R. Golub, M. Loda, W.R. Sellers, Prostate intraepithelial neoplasia

- induced by prostate restricted Akt activation: the MPAKT model, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100 (2003) 7841–7846. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1232229100>
- [24] Y.C. Wong, Y.Z. Wang, Growth factors and epithelial-stromal interactions in prostate cancer development, *Int. Rev. Cytol.* 199 (2000) 65–116. [https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(00\)99002-8](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(00)99002-8)
- [25] A.M. De Marzo, D. Ph, Y. Nakai, D. Ph, W.G. Nelson, D. Ph, Inflammation , atrophy , and prostate carcinogenesis, 25 (2007) 398–400. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2007.05.007>
- [26] T. Tao, F. Zhao, Q. Xuan, Z. Shen, J. Xiao, Q. Shen, Fenofibrate inhibits the growth of prostate cancer through regulating autophagy and endoplasmic reticulum stress, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 503 (2018) 2685–2689. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.08.024>
- [27] A.D. Mooradian, J.E. Morley, S.G. Korenman, Biological actions of androgens, *Endocr. Rev.* 8 (1987) 1–28. <https://doi.org/10.1210/EDRV-8-1-1>
- [28] P.S.L. Vilamaior, S.R. Taboga, H.F. Carvalho, Postnatal growth of the ventral prostate in Wistar rats: a stereological and morphometrical study, *Anat. Rec. A Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* 288 (2006) 885–892. <https://doi.org/10.1002/AR.A.20363>
- [29] R.M. Góes, C. Zanetoni, T.C. Tomiosso, D.L. Ribeiro, S.R. Taboga, Surgical and chemical castration induce differential histological response in prostate lobes of Mongolian gerbil, *Micron* 38 (2007) 231–236. <https://doi.org/10.1016/j.micron.2006.06.016>
- [30] Z. Guo, X. Yang, F. Sun, R. Jiang, D.E. Linn, H. Chen, H. Chen, X. Kong, J. Melamed, C.G. Tepper, H.J. Kung, A.M.H. Brodie, J. Edwards, Y. Qiu, A novel androgen receptor splice variant is up-regulated during prostate cancer progression and promotes androgen depletion-resistant growth, *Cancer Res.* 69 (2009) 2305–2313. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3795>
- [31] K.I. Takayama, T. Suzuki, T. Fujimura, T. Urano, S. Takahashi, Y. Homma, S. Inoue, CtBP2 modulates the androgen receptor to promote prostate cancer progression, *Cancer Res.* 74 (2014) 6542–6553. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1030>
- [32] G.R. Cunha, M. Cao, O. Franco, L.S. Baskin, A comparison of prostatic development in xenografts of human fetal prostate and human female fetal proximal urethra grown in dihydrotestosterone-treated hosts, *Differentiation* 115 (2020) 37–52. <https://doi.org/10.1016/J.DIFF.2020.06.001>

- [33] J.D. Joseph, B.M. Wittmann, M.A. Dwyer, H. Cui, D.A. Dye, D.P. McDonnell, J.D. Norris, Inhibition of prostate cancer cell growth by second-site androgen receptor antagonists, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106 (2009) 12178. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0900185106>
- [34] D. Jang, H. Kwon, M. Choi, J. Lee, Y. Pak, Sumoylation of Flotillin-1 promotes EMT in metastatic prostate cancer by suppressing Snail degradation, *Oncogene* 38 (2019) 3248–3260. <https://doi.org/10.1038/S41388-018-0641-1>
- [35] E.A. Platz, S.K. Clinton, E. Giovannucci, Association between plasma cholesterol and prostate cancer in the PSA era, *Int. J. Cancer* 123 (2008) 1693–1698. <https://doi.org/10.1002/IJC.23715>
- [36] E. Giovannucci, Y. Liu, E.A. Platz, M.J. Stampfer, W.C. Willett, Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study, *Int. J. Cancer* 121 (2007) 1571–1578. <https://doi.org/10.1002/IJC.22788>
- [37] INCA 2023. Disponível em <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>
- [38] H. Sung, J. Ferlay, R.L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray, Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries, *CA Cancer J. Clin.* 71 (2021) 209–249. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>
- [39] J.W. Lillard, K.A. Moses, B.A. Mahal, D.J. George, Racial disparities in Black men with prostate cancer: A literature review, *Cancer* 128 (2022) 3787–3795. <https://doi.org/10.1002/CNCR>.
- [40] S.H. Tan, G. Petrovics, S. Srivastava, Prostate Cancer Genomics: Recent Advances and the Prevailing Underrepresentation from Racial and Ethnic Minorities, *Int. J. Mol. Sci.* 19 (2018). <https://doi.org/10.3390/IJMS>
- [41] A. Matsukawa, T. Yanagisawa, K. Bekku, M. Kardoust Parizi, E. Laukhtina, J. Klemm, S. Chiujea, K. Mori, S. Kimura, T. Fazekas, M. Miszczyk, J. Miki, T. Kimura, P.I. Karakiewicz, P. Rajwa, S.F. Shariat, Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis, *Eur. Urol. Oncol.* 7 (2024) 697–704. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.12.005>
- [42] A. Tidd-Johnson, S.A. Sebastian, E.L. Co, M. Afaq, H. Kochhar, M. Sheikh, A. Mago, S. Poudel, J.A. Fernandez, I.D. Rodriguez, S. Razdan, Prostate cancer screening:

Continued controversies and novel biomarker advancements, *Curr. Urol.* 16 (2022) 197–206. <https://doi.org/10.1097/CU9.0000000000000145>

[43] J.L. Silberstein, S.K. Pal, B. Lewis, O. Sartor, Current clinical challenges in prostate cancer, *Transl. Androl. Urol.* 2 (2013) 122–136. <https://doi.org/10.3978/J.ISSN.2223-4683.2013.09.03>

[44] J.I. Epstein, L. Egevad, M.B. Amin, B. Delahunt, J.R. 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, *Am. J. Surg. Pathol.* 40 (2016) 244–252. <https://doi.org/10.1097/PAS.0000000000000530>

[45] M. de Rooij, E.H.J. Hamoen, J.A. Witjes, J.O. Barentsz, M.M. Rovers, Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis, *Eur. Urol.* 70 (2016) 233–245. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2015.07.029>

[46] M.S. Hofman, N. Lawrentschuk, R.J. Francis, C. Tang, Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study, *The Lancet* 395 (2020) 1208–1216. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30314-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30314-7)

[47] A. Quistini, F. Chierigo, G. Fallara, M. Depalma, M. Tozzi, M. Maggi, L.M.I. Jannello, F. Pellegrino, G. Mantica, D. Terracciano, R. Papalia, F. Crocetto, R. Damiano, R. Bianchi, B.M. Rocco, M. Ferro, Androgen Receptor Signalling in Prostate Cancer: Mechanisms of Resistance to Endocrine Therapies, *Res. Rep. Urol.* 17 (2025) 211–223. <https://doi.org/10.2147/RRU.S388265>

[48] P.A. Watson, V.K. Arora, C.L. Sawyers, Emerging mechanisms of resistance to androgen receptor inhibitors in prostate cancer, *Nat. Rev. Cancer* 15 (2015) 701–711. <https://doi.org/10.1038/NRC4016>

[49] D. Zheng, Y. Zhang, S. Yang, N. Su, M. Bakhoun, G. Zhang, S. Naderinezhad, Z. Mao, Z. Wang, T. Zhou, W. Li, Androgen deprivation induces neuroendocrine phenotypes in prostate cancer cells through CREB1/EZH2-mediated downregulation of REST, *Cell Death Discov.* 10 (2024). <https://doi.org/10.1038/S41420-024-02031-1>

[50] N. Thakur, P. Singh, A. Bagri, S. Srivastava, V. Dwivedi, A. Singh, S.K. Jaiswal, S. Dholpuria, Therapy resistance in prostate cancer: mechanism, signaling and reversal strategies, *Explor. Target. Antitumor Ther.* 5 (2024) 1110. <https://doi.org/10.37349/ETAT.2024.00266>

- [51] C. Messina, C. Cattrini, D. Soldato, G. Vallome, O. Caffo, E. Castro, D. Olmos, F. Boccardo, E. Zanardi, BRCA Mutations in Prostate Cancer: Prognostic and Predictive Implications, *J. Oncol.* 2020 (2020). <https://doi.org/10.1155/2020/4986365>
- [52] L. Chen, Y.X. Xu, Y.S. Wang, Y.Y. Ren, X.M. Dong, P. Wu, T. Xie, Q. Zhang, J.L. Zhou, Prostate cancer microenvironment: multidimensional regulation of immune cells, vascular system, stromal cells, and microbiota, *Mol. Cancer* 23 (2024) 229. <https://doi.org/10.1186/S12943-024-02137-1>
- [53] B.M. Ortmann, Hypoxia-inducible factor in cancer: from pathway regulation to therapeutic opportunity, *BMJ Oncology* 3 (2024). <https://doi.org/10.1136/BMJONC-2023-000154>
- [54] M. Santos, S. Koushyar, D.A. Dart, P. Uysal-Onganer, From Hypoxia to Bone: Reprogramming the Prostate Cancer Metastatic Cascade, *Int. J. Mol. Sci.* 26 (2025) 7452. <https://doi.org/10.3390/IJMS26157452>
- [55] O. Singh, S.R. Bolla, Anatomy, Abdomen and Pelvis, Prostate, *StatPearls* (2023). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540987>
- [56] I.M. Elazab, O.A. El-Feky, E.G. Khedr, N.E. El-Ashmawy, Prostate cancer and the cell cycle: Focusing on the role of microRNAs, *Gene* 928 (2024) 148785. <https://doi.org/10.1016/J.GENE.2024.148785>
- [57] L. Gan, L. Zheng, J. Zou, P. Luo, T. Chen, J. Zou, W. Li, Q. Chen, L. Cheng, F. Zhang, B. Qian, MicroRNA-21 in urologic cancers: from molecular mechanisms to clinical implications, *Front. Cell Dev. Biol.* 12 (2024). <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1437951>
- [58] S. Mishra, C.L. Lin, T.H.M. Huang, H. Bouamar, L.Z. Sun, MicroRNA-21 inhibits p57Kip2 expression in prostate cancer, *Molecular Cancer* 2014 13:1 13 (2014) 212-. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-13-212>
- [59] L.Z. Liu, C. Li, Q. Chen, Y. Jing, R. Carpenter, Y. Jiang, H.F. Kung, L. Lai, B.H. Jiang, MiR-21 Induced Angiogenesis through AKT and ERK Activation and HIF-1 α Expression, *PLoS One* 6 (2011) e19139. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0019139>
- [60] S. Galardi, N. Mercatelli, E. Giorda, S. Massalini, G.V. Frajese, S.A. Ciafrè, M.G. Farace, miR-221 and miR-222 expression affects the proliferation potential of human prostate carcinoma cell lines by targeting p27Kip1, *Journal of Biological Chemistry* 282 (2007) 23716–23724. <https://doi.org/10.1074/jbc.M701805200>

- [61] L. Foj, F. Ferrer, M. Serra, A. Arévalo, M. Gavagnach, N. Giménez, X. Filella, Exosomal and Non-Exosomal Urinary miRNAs in Prostate Cancer Detection and Prognosis, *Prostate* 77 (2017) 573–583. <https://doi.org/10.1002/PROS.23295>;
- [62] I. Abramovic, B. Vrhovec, L. Skara, A. Vrtaric, N.N. Gabaj, T. Kulis, G. Stimac, D. Ljiljak, B. Ruzic, Z. Kastelan, B. Kruslin, F. Bulic-Jakus, M. Ulamec, A. Katusic-Bojanac, N. Sincic, Mir-182-5p and mir-375-3p have higher performance than psa in discriminating prostate cancer from benign prostate hyperplasia, *Cancers (Basel)*. 13 (2021) 2068. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13092068/S1>
- [63] L.A. Selth, S. Townley, J.L. Gillis, A.M. Ochnik, K. Murti, R.J. Macfarlane, K.N. Chi, V.R. Marshall, W.D. Tilley, L.M. Butler, Discovery of circulating microRNAs associated with human prostate cancer using a mouse model of disease, *Int. J. Cancer* 131 (2012) 652–661. <https://doi.org/10.1002/IJC.26405>
- [64] A.H. Alhasan, A.W. Scott, J.J. Wu, G. Feng, J.J. Meeks, C.S. Thaxton, C.A. Mirkin, Circulating microRNA signature for the diagnosis of very high-risk prostate cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 113 (2016) 10655–10660. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1611596113>
- [65] R.C. Maranhão, M.C. Guido, A.D. de Lima, E.R. Tavares, A.F. Marques, M.D.T. de Melo, J.C. Nicolau, V.M.C. Salemi, R. Kalil-Filho, Methotrexate carried in lipid core nanoparticles reduces myocardial infarction size and improves cardiac function in rats, *Int. J. Nanomedicine* 12 (2017) 3767–3784. <https://doi.org/10.2147/IJN.S129324>
- [66] M.L.N. Dias, J.P. Carvalho, D.G. Rodrigues, S.R. Graziani, R.C. Maranhão, Pharmacokinetics and tumor uptake of a derivatized form of paclitaxel associated to a cholesterol-rich nanoemulsion (LDE) in patients with gynecologic cancers, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 59 (2007) 105–111. <https://doi.org/10.1007/s00280-006-0252-3>
- [67] S.R. Graziani, C.G. Vital, A.T. Morikawa, B.M. Van Eyll, H.J. Fernandes Junior, R. Kalil Filho, R.C. Maranhão, Phase II study of paclitaxel associated with lipid core nanoparticles (LDE) as third-line treatment of patients with epithelial ovarian carcinoma, *Med. Oncol.* 34 (2017). <https://doi.org/10.1007/S12032-017-1009-Z>
- [68] Y. Singh, J.G. Meher, K. Raval, F.A. Khan, M. Chaurasia, N.K. Jain, M.K. Chourasia, Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery, *Journal of Controlled Release* 252 (2017) 28–49. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.03.008>

- [69] E.S. Kawasaki, A. Player, Nanotechnology, nanomedicine, and the development of new, effective therapies for cancer, *Nanomedicine* 1 (2005) 101–109. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2005.03.002>
- [70] G.L. Raspantini, M.T. Luiz, J.P. Abriata, J. de O. Eloy, M.M. Vaidergorn, F. da S. Emery, J.M. Marchetti, PCL-TPGS polymeric nanoparticles for docetaxel delivery to prostate cancer: Development, physicochemical and biological characterization, *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 627 (2021) 127144. <https://doi.org/10.1016/J.COLSURFA.2021.127144>
- [71] M.M. Gottesman, Mechanisms of cancer drug resistance, *Annu. Rev. Med.* 53 (2002) 615–627. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.MED.53.082901.103929>
- [72] N. Vasan, J. Baselga, D.M. Hyman, A view on drug resistance in cancer, *Nature* 575 (2019) 299–309. <https://doi.org/10.1038/S41586-019-1730-1>
- [73] K. Bukowski, M. Kciuk, R. Kontek, Mechanisms of Multidrug Resistance in Cancer Chemotherapy, *Int. J. Mol. Sci.* 21 (2020). <https://doi.org/10.3390/IJMS21093233>
- [74] C. Damodaran, J.Y. Cho, C. Güngör, Therapeutic resistance and combination therapy for cancer: recent developments and future directions, *Scientific Reports* 2025 15:1 15 (2025) 26881-. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-12725-w>
- [75] R.B. Mokhtari, T.S. Homayouni, N. Baluch, E. Morgatskaya, S. Kumar, B. Das, H. Yeger, Combination therapy in combating cancer, *Oncotarget* 8 (2017) 38022. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.16723>
- [76] A. Zafar, S. Khatoon, M.J. Khan, J. Abu, A. Naeem, Advancements and limitations in traditional anti-cancer therapies: a comprehensive review of surgery, chemotherapy, radiation therapy, and hormonal therapy, *Discover Oncology* 2025 16:1 16 (2025) 607-. <https://doi.org/10.1007/S12672-025-02198-8>
- [77] E.N. Daminelli, P. Fotakis, C.H. Mesquita, R.C. Maranhão, V.I. Zannis, Tissue Uptake Mechanisms Involved in the Clearance of Non-Protein Nanoparticles that Mimic LDL Composition: A Study with Knockout and Transgenic Mice, *Lipids* 52 (2017) 991–998. <https://doi.org/10.1007/S11745-017-4306-6>
- [78] D.G. Rodrigues, C.C. Covelan, S.T. Coradi, R. Barboza, R.C. Maranhão, Use of a cholesterol-rich emulsion that binds to low-density lipoprotein receptors as a vehicle for paclitaxel, *J. Pharm. Pharmacol.* 54 (2002) 765–772. <https://doi.org/10.1211/0022357021779104>
- [79] M. Nikanjam, E.A. Blakely, K.A. Bjornstad, X. Shu, T.F. Budinger, T.M. Forte, Synthetic nano-low density lipoprotein as targeted drug delivery vehicle for glioblastoma

- multiforme, Int. J. Pharm. 328 (2007) 86–94.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.07.046>
- [80] DeVita, V., Hellman, S. and Rosenberg, S. (2005) Cancer, Principles and Practice of Oncology. In DePinho, R. and Weimberg, R., Eds., Cancer, Principles and Practice of Oncology, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. - References - Scientific Res,
- [81] M. Russo, M. Chen, E. Mariella, H. Peng, S.K. Rehman, E. Sancho, A. Sogari, T.S. Toh, N.Q. Balaban, E. Batlle, R. Bernards, M.J. Garnett, M. Hangauer, E. Leucci, J.C. Marine, C.A. O'Brien, Y. Oren, E.E. Patton, C. Robert, S.M. Rosenberg, S. Shen, A. Bardelli, Cancer drug-tolerant persister cells: from biological questions to clinical opportunities, Nat. Rev. Cancer 24 (2024) 694–717. <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00737-z>
- [82] R.S. Teixeira, R. Curi, R.C. Maranhão, Effects on Walker 256 tumour of carmustine associated with a cholesterol-rich microemulsion (LDE), Journal of Pharmacy and Pharmacology 56 (2004) 909–914. <https://doi.org/10.1211/0022357023826>
- [83] B.C. Meneghini, E.R. Tavares, M.C. Guido, T.M. Tavoni, H.A. Stefani, R. Kalil-Filho, R.C. Maranhão, Lipid core nanoparticles as vehicle for docetaxel reduces atherosclerotic lesion, inflammation, cell death and proliferation in an atherosclerosis rabbit model, Vascul. Pharmacol. 115 (2019) 46–54. <https://doi.org/10.1016/J.VPH.2019.02.003>
- [84] V.A. De Weger, J.H. Beijnenb, J.H.M. Schellensa, Cellular and clinical pharmacology of the taxanes docetaxel and paclitaxel--a review, Anticancer Drugs 25 (2014) 488–494. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000093>
- [85] L. Gallego-Yerga, I. Posadas, C. de la Torre, J. Ruiz-Almansa, F. Sansone, C.O. Mellet, A. Casnati, J.M. García Fernández, V. Ceña, Docetaxel-loaded nanoparticles assembled from β -cyclodextrin/calixarene giant surfactants: Physicochemical properties and cytotoxic effect in prostate cancer and glioblastoma cells, Front. Pharmacol. 8 (2017) 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00249>
- [86] V. Harvey, H. Mouridsen, V. Semiglazov, E. Jakobsen, E. Voznyi, B.A. Robinson, V. Groult, M. Murawsky, S. Cold, Phase III trial comparing three doses of docetaxel for second-line treatment of advanced breast cancer, Journal of Clinical Oncology 24 (2006) 4963–4970. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.0294>
- [87] L. Van Zuylen, J. Verweij, A. Sparreboom, Role of formulation vehicles in taxane pharmacology, Invest. New Drugs 19 (2001) 125–141. <https://doi.org/10.1023/A:1010618632738>

- [88] J.F. Deeken, T. Cormier, D.K. Price, T.M. Sissung, S.M. Steinberg, K. Tran, D.J. Liewehr, W.L. Dahut, X. Miao, W.D. Figg, A pharmacogenetic study of docetaxel and thalidomide in patients with castration-resistant prostate cancer using the DMET genotyping platform, *Pharmacogenomics J.* 10 (2010) 191–199. <https://doi.org/10.1038/TPJ.2009.57>
- [89] D. Mahalingam, J.J. Nemunaitis, L. Malik, J. Sarantopoulos, S. Weitman, K. Sankhala, J. Hart, A. Kousba, N.S. Gallegos, G. Anderson, J. Charles, J.M. Rogers, N.N. Senzer, A.C. Mita, Phase I study of intravenously administered ATI-1123, a liposomal docetaxel formulation in patients with advanced solid tumors, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 74 (2014) 1241–1250. <https://doi.org/10.1007/S00280-014-2602-X>
- [90] D. Mahalingam, J.J. Nemunaitis, L. Malik, J. Sarantopoulos, S. Weitman, K. Sankhala, J. Hart, A. Kousba, N.S. Gallegos, G. Anderson, J. Charles, J.M. Rogers, N.N. Senzer, A.C. Mita, Phase i study of intravenously administered ATI-1123, a liposomal docetaxel formulation in patients with advanced solid tumors, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 74 (2014) 1241–1250. <https://doi.org/10.1007/s00280-014-2602-x>
- [91] F.S. Pozzi, R.C. Maranhão, L.K. Guedes, E.F. Borba, I.M.M. Laurindo, E. Bonfa, C.G. Vinagre, 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.* 9 (2015) 72–80. <https://doi.org/10.1016/J.JACL.2014.10.004>
- [92] Y. Qiu, B. Fernández-García, H.I. Lehmann, G. Li, G. Kroemer, C. López-Otín, J. Xiao, Exercise sustains the hallmarks of health, *J. Sport Health Sci.* 12 (2023) 8–35. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2022.10.003>
- [93] S.C. Moore, I.M. Lee, E. Weiderpass, P.T. Campbell, Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults, *JAMA Intern. Med.* 176 (2016) 816–825. <https://doi.org/10.1001/JAMAINTERNMED.2016.1548>
- [94] C.M. Friedenreich, C. Ryder-Burbidge, J. McNeil, Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms, *Mol. Oncol.* 15 (2021) 790–800. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772>
- [95] D. Scott, J. Johansson, L.B. McMillan, P.R. Ebeling, A. Nordstrom, P. Nordstrom, Mid-calf skeletal muscle density and its associations with physical activity, bone health and incident 12-month falls in older adults: The Healthy Ageing Initiative, *Bone* 120 (2019) 446–451. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.12.004>

- [96] S. Shahrbanian, The Positive Effects of Exercise on Adolescent Growth and Development, *Adv. Exp. Med. Biol.* 1505 (2026) 209–219. https://doi.org/10.1007/978-981-95-7000-3_11
- [97] B.S. Currier, A.C. D’Souza, M.A.F. Singh, C. V Lowisz, American College of Sports Medicine Position Stand. Resistance Training Prescription for Muscle Function, Hypertrophy, and Physical Performance in Healthy Adults: An Overview of Reviews., *Med. Sci. Sports Exerc.* 58 (2026) 851–872. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000003897>
- [98] K.L. Campbell, K.M. Winters-Stone, J. Wiskemann, A.M. May, A.L. Schwartz, K.S. Courneya, D.S. Zucker, C.E. Matthews, J.A. Ligibel, L.H. Gerber, G.S. Morris, A. V. Patel, T.F. Hue, F.M. Perna, K.H. Schmitz, Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable, *Med. Sci. Sports Exerc.* 51 (2019) 2375–2390. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002116>
- [99] C.M. Friedenreich, C. Ryder-Burbidge, J. McNeil, Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms, *Mol. Oncol.* 15 (2021) 790–800. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12772>
- [100] J.Y. Dai, B. Wang, X. Wang, A. Cheng, S. Kolb, J.L. Stanford, J.L. Wright, Vigorous Physical Activity Is Associated with Lower Risk of Metastatic-Lethal Progression in Prostate Cancer and Hypomethylation in the CRACR2A Gene, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 28 (2019) 258–264. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0622>
- [101] E.L. Richman, S.A. Kenfield, M.J. Stampfer, A. Paciorek, P.R. Carroll, J.M. Chan, Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the cancer of the prostate strategic urologic research endeavor, *Cancer Res.* 71 (2011) 3889–3895. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-3932>
- [102] H. Rundqvist, M. Augsten, A. Strömberg, E. Rullman, S. Mijwel, P. Kharaziha, T. Panaretakis, T. Gustafsson, A. Östman, Effect of acute exercise on prostate cancer cell growth, *PLoS One* 8 (2013). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0067579>
- [103] X. Zheng, X.X. Cui, M.T. Huang, Y. Liu, W.J. Shih, Y. Lin, Y.P. Lu, G.C. Wagner, A.H. Conney, Inhibitory effect of voluntary running wheel exercise on the growth of human pancreas Panc-1 and prostate PC-3 xenograft tumors in immunodeficient mice, *Oncol. Rep.* 19 (2008) 1583. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2825748/>

- [104] K.A. Esser, C.E. Harpole, G.S. Prins, A.M. Diamond, Physical activity reduces prostate carcinogenesis in a transgenic model, *Prostate* 69 (2009) 1372–1377. <https://doi.org/10.1002/PROS.20987>
- [105] G.J. Koelwyn, X. Zhuang, T. Tammela, A. Schietinger, L.W. Jones, Exercise and immunometabolic regulation in cancer, *Nat. Metab.* 2 (2020) 849–857. <https://doi.org/10.1038/S42255-020-00277-4>
- [106] P. Hojman, J. Gehl, J.F. Christensen, B.K. Pedersen, Molecular Mechanisms Linking Exercise to Cancer Prevention and Treatment, *Cell Metab.* 27 (2018) 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.015>
- [107] K. Sung, S. Bae, Effects of a regular walking exercise program on behavioral and biochemical aspects in elderly people with type II diabetes, *Nurs. Health Sci.* 14 (2012) 438–445. <https://doi.org/10.1111/J.1442-2018.2012.00690.X>
- [108] L.H. Willis, C.A. Slentz, L.A. Bateman, A.T. Shields, L.W. Piner, C.W. Bales, J.A. Houmard, W.E. Kraus, Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults, *J. Appl. Physiol.* (1985) 113 (2012) 1831–1837. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.01370.2011>
- [109] G.J. Koelwyn, E. Wennerberg, S. Demaria, L.W. Jones, Exercise in Regulation of Inflammation-Immune Axis Function in Cancer Initiation and Progression, *Oncology (Williston Park)* 29 (2015) 214800. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4909049>
- [110] R.R. Kraemer, V.D. Castracane, Endocrine alterations from concentric vs. eccentric muscle actions: A brief review, *Metabolism* 64 (2015) 190–201. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.024>
- [111] R.J. Tunstall, K.A. Mehan, G.D. Wadley, G.R. Collier, A. Bonen, M. Hargreaves, D. Cameron-Smith, Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle, *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 283 (2002). <https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00475.2001>
- [112] A.M. Enciu, E. Radu, I.D. Popescu, M.E. Hinescu, L.C. Ceafalan, Targeting CD36 as Biomarker for Metastasis Prognostic: How Far from Translation into Clinical Practice?, *Biomed Res. Int.* 2018 (2018). <https://doi.org/10.1155/2018/7801202>
- [113] B.K. Pedersen, M.A. Febbraio, Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ, *Nat. Rev. Endocrinol.* 8 (2012) 457–465. <https://doi.org/10.1038/NREND0.2012.49>
- [114] A.S.C. Veras, D.B. Baptista, N.J. Dos Santos, H.H.A. Thorpe, P.M. Seraphim, A.R.F. Neto, G.R. Teixeira, Impact of cigarette smoke and aerobic physical training on

- histological and molecular markers of prostate health in rats, *Braz. J. Med. Biol. Res.* 53 (2020). <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209108>
- [115] E.S. Ficker, R.C. Maranhão, A.P.M. Chacra, V.C. Neves, C.E. Negrão, V.C.N. Martins, C.G.C. de M. Vinagre, Exercise training accelerates the removal from plasma of LDL-like nanoemulsion in moderately hypercholesterolemic subjects, *Atherosclerosis* 212 (2010) 230–236. <https://doi.org/10.1016/J.ATHEROSCLEROSIS.2010.04.030>
- [116] B. Gordon, S. Chen, J.L. Durstine, The effects of exercise training on the traditional lipid profile and beyond, *Curr. Sports Med. Rep.* 13 (2014) 253–259. <https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000073>
- [117] C.G.C. Vinagre, E.S. Ficker, C. Finazzo, M.J.N. Alves, K. De Angelis, M.C. Irigoyen, C.E. Negrão, R.C. Maranhão, Enhanced removal from the plasma of LDL-like nanoemulsion cholesteryl ester in trained men compared with sedentary healthy men, *J. Appl. Physiol.* (1985) 103 (2007) 1166–1171. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.01176.2006>
- [118] M.C.J. Chang, F.B. Grieder, The continued importance of animals in biomedical research, *Lab Animal* 2024 53:11 53 (2024) 295–297. <https://doi.org/10.1038/s41684-024-01458-4>
- [119] A. Domínguez-Oliva, I. Hernández-Ávalos, J. Martínez-Burnes, A. Olmos-Hernández, A. Verduzco-Mendoza, D. Mota-Rojas, The Importance of Animal Models in Biomedical Research: Current Insights and Applications, *Animals (Basel)*. 13 (2023). <https://doi.org/10.3390/ANI13071223>
- [120] A. Alvarado, A.I. Faustino-Rocha, B. Colaço, P.A. Oliveira, Experimental mammary carcinogenesis - Rat models, *Life Sci.* 173 (2017) 116–134. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2017.02.004>
- [121] Y. Huang, Z. Li, Deriving exposure route-specific cancer slope factors of carcinogenic chemicals via PBK modeling, *Environ. Int.* 199 (2025) 109483. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2025.109483>
- [122] M.C. Bosland, M.J. Schlicht, L. Horton, D.L. McCormick, The MNU Plus Testosterone Rat Model of Prostate Carcinogenesis, *Toxicol. Pathol.* 50 (2022) 478–496. <https://doi.org/10.1177/01926233221096345>
- [123] Characterization of adenocarcinomas of the dorsolateral prostate induced in Wistar rats by N-methyl-N-nitrosourea, 7,12-dimethylbenz(a)anthracene, and 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl, following sequential treatment with cyproterone acetate and testosterone..., (n.d.). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2105161/>

- [124] T. Shimada, Y. Fujii-Kuriyama, Metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons to carcinogens by cytochromes P450 1A1 and 1B1, *Cancer Sci.* 95 (2004) 1–6. <https://doi.org/10.1111/J.1349-7006.2004.TB03162.X>
- [125] J. Wang, Z. He, J. Zhao, W. Xiao, L. Xiong, W. Chen, Anticarcinogenic effect of brucine on DMBA-induced skin cancer via regulation of PI3K/AKT signaling pathway, *Pharmacognosy Magazine* 18 (2022) 29. https://doi.org/10.4103/pm.pm_152_21
- [126] E. Nascimento-Gonçalves, A.I. Faustino-Rocha, F. Seixas, B. Colaço, R. Ferreira, P.A. Oliveira, Successful hormonal and chemical induction of prostate cancer in a rat model: practical guidelines, REVIEW ARTICLE *Veterinary Research Forum* 15 (2024) 445–453. <https://doi.org/10.30466/vrf.2023.1999343.3838>
- [127] J.B. Kaushal, S. Takkar, S.K. Batra, J.A. Siddiqui, Diverse landscape of genetically engineered mouse models: Genomic and molecular insights into prostate cancer, *Cancer Lett.* 593 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.216954>
- [128] S. Saranyutanon, S.K. Deshmukh, S. Dasgupta, S. Pai, S. Singh, A.P. Singh, Cellular and Molecular Progression of Prostate Cancer: Models for Basic and Preclinical Research, *Cancers (Basel)*. 12 (2020) 1–26. <https://doi.org/10.3390/CANCERS12092651>
- [129] A. Kato, A. Naiki-Ito, T. Nakazawa, K. Hayashi, I. Naitoh, K. Miyabe, S. Shimizu, H. Kondo, Y. Nishi, M. Yoshida, S. Umemura, Y. Hori, T. Mori, M. Tsutsumi, T. Kuno, S. Suzuki, H. Kato, H. Ohara, T. Joh, S. Takahashi, Chemopreventive effect of resveratrol and apocynin on pancreatic carcinogenesis via modulation of nuclear phosphorylated GSK3 β and ERK1/2, *Oncotarget* 6 (2015) 42963–42975. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.5981>
- [130] M.C. Bosland, Animal models for the study of prostate carcinogenesis, *J. Cell. Biochem. Suppl.* 16H (1992) 89–98. <https://doi.org/10.1002/JCB.240501221>
- [131] T. Shirai, K. Imaida, T. Masui, S. Iwasaki, T. Mori, T. Kato, N. Ito, Effects of testosterone, dihydrotestosterone and prostate carcinogenesis estrogen on 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced rat, 1994.
- [132] D. Tang, J.J. Liu, C.H. Bock, C. Neslund-Dudas, A. Rundle, A.T. Savera, J.J. Yang, N.L. Nock, B.A. Rybicki, Racial differences in clinical and pathological associations with PhIP-DNA adducts in prostate, *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 121 (2007) 1319. <https://doi.org/10.1002/IJC.22806>
- [133] D. Hanahan, R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: The next generation, *Cell* 144 (2011) 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>

- [134] A. Schulze, A.L. Harris, How cancer metabolism is tuned for proliferation and vulnerable to disruption, *Nature* 491 (2012) 364–373. <https://doi.org/10.1038/nature11706>
- [135] T. Hayashi, K. Fujita, M. Matsushita, N. Nonomura, Main inflammatory cells and potentials of anti-inflammatory agents in prostate cancer, *Cancers (Basel)*. 11 (2019). <https://doi.org/10.3390/cancers11081153>
- [136] F.R. Greten, S.I. Grivennikov, Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms, and Consequences, *Immunity* 51 (2019) 27–41. <https://doi.org/10.1016/J.IMMUNI.2019.06.025>
- [137] A.S. Gunnell, S. Joyce, S. Tomlin, D.R. Taaffe, P. Cormie, R.U. Newton, D. Joseph, N. Spry, K. Einarsdóttir, D.A. Galvão, Physical activity and survival among long-term cancer survivor and non-cancer cohorts, *Front. Public Health* 5 (2017). <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2017.00019>
- [138] P. Hojman, C. Dethlefsen, C. Brandt, J. Hansen, L. Pedersen, B.K. Pedersen, Exercise-induced muscle-derived cytokines inhibit mammary cancer cell growth, *Am J Physiol Endocrinol Metab* 301 (2011) 504–510. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00520.2010.-Regular>
- [139] B.K. Pedersen, B. Saltin, Exercise as medicine-evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases, (n.d.). <https://doi.org/10.1111/sms.12581>
- [140] J.S. Kim, D.A. Galvão, R.U. Newton, E. Gray, D.R. Taaffe, Exercise-induced myokines and their effect on prostate cancer, *Nat. Rev. Urol.* 18 (2021) 519–542. <https://doi.org/10.1038/s41585-021-00476-y>
- [141] J.F. Christensen, C. Simonsen, P. Hojman, Exercise training in cancer control and treatment, *Compr. Physiol.* 9 (2019) 165–205. <https://doi.org/10.1002/cphy.c180016>
- [142] R. James Barnard, P. Shan Leung, W.J. Aronson, P. Cohen, L.A. Golding, A mechanism to explain how regular exercise might reduce the risk for clinical prostate cancer, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
- [143] L. Hughes, B. Paton, F. Haddad, B. Rosenblatt, C. Gissane, S.D. Patterson, Comparison of the acute perceptual and blood pressure response to heavy load and light load blood flow restriction resistance exercise in anterior cruciate ligament reconstruction patients and non-injured populations, *Phys. Ther. Sport* 33 (2018) 54–61. <https://doi.org/10.1016/J.PTSP.2018.07.002>
- [144] S. Seiler, K. Jøranson, B. V. Olesen, K.J. Hetlelid, Adaptations to aerobic interval training: Interactive effects of exercise intensity and total work duration, *Scand. J. Med. Sci. Sports* 23 (2013) 74–83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0838.2011.01351.x>

- [145] J.O. Holloszy, M.J. Rennie, R.C. Hickson, R.K. Conlee, J.M. Hagberg, Physiological consequences of the biochemical adaptations to endurance exercise, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 301 (1977) 440–450. <https://doi.org/10.1111/J.1749-6632.1977.TB38220.X>
- [146] Z. Milanović, G. Sporiš, M. Weston, Effectiveness of High-Intensity Interval Training (HIT) and Continuous Endurance Training for VO₂max Improvements: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials, *Sports Med.* 45 (2015) 1469–1481. <https://doi.org/10.1007/S40279-015-0365-0>
- [147] D.C. Hughes, S. Ellefsen, K. Baar, Adaptations to Endurance and Strength Training, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 8 (2018). <https://doi.org/10.1101/CSHPERSPECT.A029769>
- [148] M.F. Dias, E. Sousa, S. Cabrita, J. Patrício, C.F. Oliveira, Chemoprevention of DMBA-Induced Mammary Tumors in Rats by a Combined Regimen of Alpha-Tocopherol, Selenium, and Ascorbic Acid, 2000.
- [149] J.C.B. Ferreira, N.P.L. Rolim, J.B. Bartholomeu, C.A. Gobatto, E. Kokubun, P.C. Brum, Maximal lactate steady state in running mice: Effect of exercise training, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 34 (2007) 760–765. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04635.x>
- [150] T. You, B.L. Disanzo, N.C. Arsenis, Aerobic exercise training attenuates obesity-related hypogonadism in male rats, *Med. Sci. Sports Exerc.* 45 (2013) 1244–1251. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318285816c>
- [151] S.F. Peisch, E.L. Van Blarigan, J.M. Chan, M.J. Stampfer, S.A. Kenfield, Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors, *World J. Urol.* 35 (2017) 867–874. <https://doi.org/10.1007/S00345-016-1914-3>
- [152] A.I. Faustino-Rocha, R. Ferreira, P.A. Oliveira, A. Gama, M. Ginja, N-Methyl-N-nitrosourea as a mammary carcinogenic agent, (n.d.). <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3973-2/Published>
- [153] J.A. Buege, S.D. Aust, [30] Microsomal lipid peroxidation, *Methods Enzymol.* 52 (1978) 302–310. [https://doi.org/10.1016/S0076-6879\(78\)52032-6](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(78)52032-6)
- [154] I.F.F. Benzie, J.J. Strain, The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of “antioxidant power”: the FRAP assay, *Anal. Biochem.* 239 (1996) 70–76. <https://doi.org/10.1006/ABIO.1996.0292>
- [155] C.S. Mesquita, R. Oliveira, F. Bento, D. Geraldo, J. V. Rodrigues, J.C. Marcos, Simplified 2,4-dinitrophenylhydrazine spectrophotometric assay for quantification of

- carbonyls in oxidized proteins, *Anal. Biochem.* 458 (2014) 69–71.
<https://doi.org/10.1016/j.ab.2014.04.034>
- [156] S.B. Shappell, G. V Thomas, R.L. Roberts, R. Herbert, M.M. Ittmann, M.A. Rubin, P.A. Humphrey, J.P. Sundberg, N. Rozengurt, R. Barrios, J.M. Ward, R.D. Cardiff, Prostate Pathology of Genetically Engineered Mice: Definitions and Classification. The Consensus Report from the Bar Harbor Meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee, 2004.
<http://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/64/6/2270/2523884/zch00604002270.pdf>
- [157] E.R. Weibel, *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry Stereological Methods in Cell Biology: Where Are We-Where Are We Going?*"2, 1981.
- [158] G.R. Teixeira, L.G.A. Chuffa, L.O. Mendes, A.S.C. Veras, J. McCabe, W.J. Favaro, P.F.F. Pinheiro, J.P.A. Amorim, O.A. Martins, W. Mello-Junior, F.E. Martinez, Strength training protects against prostate injury in alcoholic rats, *J. Cell. Physiol.* 236 (2021) 3675–3687.
- [159] M.W. Pfaffl, A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR, *Nucleic Acids Res.* 29 (2001) E45. <https://doi.org/10.1093/NAR/29.9.E45>
- [160] E. Tejada, R. Minghim, L.G. Nonato, On Improved Projection Techniques to Support Visual Exploration of Multi-Dimensional Data Sets, *Inf. Vis.* 2 (2003) 218–231.
<https://doi.org/10.1057/palgrave.ivs.9500054>
- [161] R. Minghim, F. Vieira Paulovich, A. de Andrade Lopes, Content-based Text Mapping using Multi-dimensional Projections for Exploration of Document Collections.
- [162] F. V. Paulovich, M.L. Moraes, R.M. Maki, M. Ferreira, O.N. Oliveira, M.C.F. De Oliveira, Information visualization techniques for sensing and biosensing, *Analyst* 136 (2011) 1344–1350. <https://doi.org/10.1039/C0AN00822B>
- [163] A. Rodríguez-García, R. García-Vicente, M.L. Morales, A. Ortiz-Ruiz, J. Martínez-López, M. Linares, Protein Carbonylation and Lipid Peroxidation in Hematological Malignancies, *Antioxidants* 2020, Vol. 9, Page 1212 9 (2020) 1212.
<https://doi.org/10.3390/ANTIOX9121212>
- [164] T. Ma, S. Yang, H. Jing, L. Cong, Z. Cao, Z. Liu, Z. Huang, Apparent diffusion coefficients in prostate cancer: correlation with molecular markers Ki-67, HIF-1 α and VEGF, *NMR Biomed.* 31 (2018) e3884.
<https://doi.org/10.1002/NBM.3884;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER>
- [165] J.T. Fuller, M.C. Hartland, L.T. Maloney, K. Davison, Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: a systematic review of meta-analyses

- of clinical trials, *Br. J. Sports Med.* 52 (2018) 1311–1311. <https://doi.org/10.1136/BJSPORTS-2017-098285>
- [166] C.L. Rock, C.A. Thomson, K.R. Sullivan, C.L. Howe, L.H. Kushi, B.J. Caan, M.L. Neuhouser, E. V. Bandera, Y. Wang, K. Robien, K.M. Basen-Engquist, J.C. Brown, K.S. Courneya, T.E. Crane, D.O. Garcia, B.L. Grant, K.K. Hamilton, S.J. Hartman, S.A. Kenfield, M.E. Martinez, J.A. Meyerhardt, L. Nekhlyudov, L. Overholser, A. V. Patel, B.M. Pinto, M.E. Platek, E. Rees-Punia, C.K. Spees, S.M. Gapstur, M.L. McCullough, American Cancer Society nutrition and physical activity guideline for cancer survivors, *CA Cancer J. Clin.* 72 (2022) 230–262. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21719>
- [167] C.S. Padilha, P.C. Marinello, D.A. Galvão, R.U. Newton, F.H. Borges, F. Frajacom, R. Deminice, Evaluation of resistance training to improve muscular strength and body composition in cancer patients undergoing neoadjuvant and adjuvant therapy: a meta-analysis, *Journal of Cancer Survivorship* 2017 11:3 11 (2017) 339–349. <https://doi.org/10.1007/S11764-016-0592-X>
- [168] J.M. Scott, E.C. Zabor, E. Schwitzer, G.J. Koelwyn, S.C. Adams, T.S. Nilsen, C.S. Moskowitz, K. Matsoukas, N.M. Iyengar, C.T. Dang, L.W. Jones, Efficacy of Exercise Therapy on Cardiorespiratory Fitness in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Journal of Clinical Oncology* 36 (2018) 2297–2304. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.5809>
- [169] H. Mohamad, G. Mcneill, F. Haseen, J. Ndow, L.C.A. Craig, S.D. Heys, The Effect of Dietary and Exercise Interventions on Body Weight in Prostate Cancer Patients: A Systematic Review, *Nutr. Cancer* 67 (2015) 43–60. <https://doi.org/10.1080/01635581.2015.976313>
- [170] P. Hojman, R. Stagaard, E. Adachi-Fernandez, A.S. Deshmukh, A. Mund, C.H. Olsen, L. Keller, B.K. Pedersen, J. Gehl, Exercise suppresses tumor growth independent of high fat food intake and associated immune dysfunction, *Scientific Reports* 2022 12:1 12 (2022) 5476-. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-08850-5>
- [171] Y. Lu, F. Tao, M.T. Zhou, K.F. Tang, The signaling pathways that mediate the anti-cancer effects of caloric restriction, *Pharmacol. Res.* 141 (2019) 512–520. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2019.01.021>
- [172] S.J. Lee, F. Bacha, T. Hannon, J.L. Kuk, C. Boesch, S. Arslanian, Effects of aerobic versus resistance exercise without caloric restriction on abdominal fat, intrahepatic lipid, and insulin sensitivity in obese adolescent boys a randomized, controlled trial, *Diabetes* 61 (2012) 2787–2795. <https://doi.org/10.2337/db12-0214>

- [173] J. Frampton, J.I. Serrano-Contreras, I. Garcia-Perez, G. Franco-Becker, J. Penhaligan, A.S.Y. Tan, A.C.C. de Oliveira, A.J. Milner, K.G. Murphy, G. Frost, E.S. Chambers, The metabolic interplay between dietary carbohydrate and exercise and its role in acute appetite regulation in males: a randomized controlled study, *Journal of Physiology* 601 (2023) 3461–3480. <https://doi.org/10.1113/JP284294>
- [174] K. Schmitz, Physical activity and breast cancer survivorship, *Recent Results in Cancer Research* 186 (2011) 189–215. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-04231-7>
- [175] L. Pedersen, M. Idorn, G.H. Olofsson, B. Lauenborg, I. Nookaew, R.H. Hansen, H.H. Johannesen, J.C. Becker, K.S. Pedersen, C. Dethlefsen, J. Nielsen, J. Gehl, B.K. Pedersen, P. Thor Straten, P. Hojman, Voluntary running suppresses tumor growth through epinephrine- and IL-6-dependent NK cell mobilization and redistribution, *Cell Metab.* 23 (2016) 554–562. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.01.011>
- [176] F. Abbasi, Z. Khademi, R. Eslami, A. Milajerdi, The Effect of Exercise Training on Serum Glucose and Lipid Profiles in Patients With Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, *J. Phys. Act. Health* 18 (2021) 863–877. <https://doi.org/10.1123/JPAH.2020-0637>
- [177] A. McLeod, L. Schiffer, K. Castellanos, A. Demott, S. Olender, M. Fitzgibbon, S. Hughes, G. Fantuzzi, L. Tussing-Humphreys, Impact of Physical Activity and Weight Loss on Fat Mass, Glucose Metabolism, and Inflammation in Older African Americans with Osteoarthritis, *Nutrients* 2020, Vol. 12, Page 3299 12 (2020) 3299. <https://doi.org/10.3390/NU12113299>
- [178] A. Emaus, M.B. Veierød, S. Tretli, S.E. Finstad, R. Selmer, A.S. Furberg, L. Bernstein, E. Schlichting, I. Thune, Metabolic profile, physical activity, and mortality in breast cancer patients, *Breast Cancer Res. Treat.* 121 (2010) 651–660. <https://doi.org/10.1007/S10549-009-0603-Y>
- [179] X. Bian, R. Liu, Y. Meng, D. Xing, D. Xu, Z. Lu, Lipid metabolism and cancer, *Journal of Experimental Medicine* 218 (2021). <https://doi.org/10.1084/JEM.20201606/211616>
- [180] A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica, F. Balkwill, Cancer-related inflammation, *Nature* 454 (2008) 436–444. <https://doi.org/10.1038/NATURE07205;KWRD>
- [181] J. Bernoulli, E. Yatkin, A. Laakso, M. Anttinen, M. Bosland, K. Vega, M. Kallajoki, R. Santti, L. Pykkänen, Histopathological evidence for an association of inflammation with ductal pin-like lesions but not with ductal adenocarcinoma in the

- prostate of the noble rat, *Prostate* 68 (2008) 728–739.
<https://doi.org/10.1002/PROS.20719>
- [182] G.F. dos Santos, A.S.C. Veras, M.C. de Freitas, J. McCabe, P.M. Seraphim, G.R. Teixeira, Strength training reduces lipid accumulation in liver of obese Wistar rats, *Life Sci.* 235 (2019) 116834. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2019.116834>
- [183] W. Ouyang, S. Rutz, N.K. Crellin, P.A. Valdez, S.G. Hymowitz, Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease, *Annu. Rev. Immunol.* 29 (2011) 71–109. <https://doi.org/10.1146/ANNUREV-IMMUNOL-031210-101312/CITE/REFWORKS>
- [184] S.I. Fujii, K. Shimizu, T. Shimizu, M.T. Lotze, Interleukin-10 promotes the maintenance of antitumor CD8(+) T-cell effector function in situ, *Blood* 98 (2001) 2143–2151. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V98.7.2143>
- [185] J.N. Moloney, T.G. Cotter, ROS signalling in the biology of cancer, *Semin. Cell Dev. Biol.* 80 (2018) 50–64. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.05.023>
- [186] S. Goto, Z. Radák, Hormetic effects of reactive oxygen species by exercise: A view from animal studies for successful aging in human, *Dose-Response* 8 (2010) 68–72. <https://doi.org/10.2203/DOSE-RESPONSE>
- [187] J. Gueritat, L. Lefevre-Orfila, S. Vincent, A. Cretual, J.L. Ravanat, A. Gratas-Delamarche, F. Rannou-Bekono, A. Rebillard, Exercise training combined with antioxidant supplementation prevents the antiproliferative activity of their single treatment in prostate cancer through inhibition of redox adaptation, *Free Radic. Biol. Med.* 77 (2014) 95–105. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2014.09.009>
- [188] A. Rebillard, L. Lefevre-Orfila, J. Gueritat, J. Cillard, Prostate cancer and physical activity: Adaptive response to oxidative stress, *Free Radic. Biol. Med.* 60 (2013) 115–124. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2013.02.009>
- [189] O. Schumacher, D.A. Galvão, D.R. Taaffe, R. Chee, N. Spry, R.U. Newton, Exercise modulation of tumour perfusion and hypoxia to improve radiotherapy response in prostate cancer, *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2020 24:1 24 (2020) 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41391-020-0245-z>
- [190] P. Carmeliet, R.K. Jain, Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis, *Nature* 2011 473:7347 473 (2011) 298–307. <https://doi.org/10.1038/nature10144>

- [191] C. Michiels, C. Tellier, O. Feron, Cycling hypoxia: A key feature of the tumor microenvironment, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1866 (2016) 76–86. <https://doi.org/10.1016/J.BBCAN.2016.06.004>
- [192] C. Simioni, G. Zauli, A.M. Martelli, M. Vitale, G. Sacchetti, A. Gonelli, L.M. Neri, C. Simioni, G. Zauli, A.M. Martelli, M. Vitale, G. Sacchetti, A. Gonelli, L.M. Neri, Oxidative stress: role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging, *Oncotarget* 9 (2018) 17181–17198. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.24729>
- [193] J.C. Reed, Bcl-2 and the regulation of programmed cell death, *J. Cell Biol.* 124 (1994) 1–6. <https://doi.org/10.1083/JCB.124.1.1>
- [194] R.J. Barnard, W.J. Aronson, Preclinical models relevant to diet, exercise, and cancer risk., *Recent Results Cancer Res.* 166 (2005) 47–61. <https://doi.org/10.1007/3-540-26980-0>
- [195] T. Nelius, S. Filleur, A. Yemelyanov, I. Budunova, E. Shroff, Y. Mirochnik, A. Aurora, D. Veliceasa, W. Xiao, Z. Wang, O. V. Volpert, Androgen receptor targets NF κ B and TSP1 to suppress prostate tumor growth in vivo, *Int. J. Cancer* 121 (2007) 999–1008. <https://doi.org/10.1002/IJC.22802>
- [196] S. Ghosh, M. Karin, Missing Pieces in the NF- κ B Puzzle, *Cell* 109 (2002) S81–S96. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00703-1](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(02)00703-1).
- [197] C. Te Wu, S. Altuwaijri, W.A. Ricke, S.P. Huang, S. Yeh, C. Zhang, Y. Niu, M.Y. Tsai, C. Chang, Increased prostate cell proliferation and loss of cell differentiation in mice lacking prostate epithelial androgen receptor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104 (2007) 12679–12684. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0704940104>
- [198] D. Bumbaca, A. Wong, E. Drake, A.E. Reyes, B.C. Lin, J.P. Stephan, L. Desnoyers, B.Q. Shen, M.S. Dennis, Highly specific off-target binding identified and eliminated during the humanization of an antibody against FGF receptor 4, *MAbs* 3 (2011) 376–386. <https://doi.org/10.4161/MABS.3.4.15786>
- [199] R.C. Maranhão, I.A. Roland, O. Toffoletto, J.A. Ramires, R.P. Gonçalves, C.H. Mesquita, F. Pileggi, Plasma kinetic behavior in hyperlipidemic subjects of a lipidic microemulsion that binds to low density lipoprotein receptors, *Lipids* 32 (1997) 627–633. <https://doi.org/10.1007/S11745-997-0080-6>
- [200] G. Lippi, N. Maffulli, Biological influence of physical exercise on hemostasis, *Semin. Thromb. Hemost.* 35 (2009) 269–276. <https://doi.org/10.1055/S-0029-1222605>

- [201] A. Al Saif, S. Alsenany, Aerobic and anaerobic exercise training in obese adults, *J. Phys. Ther. Sci.* 27 (2015) 1697–1700. <https://doi.org/10.1589/JPTS.27.1697>
- [202] J.H. Woo, K.O. Shin, Y.H. Lee, K.S. Jang, J.Y. Bae, H.T. Roh, Effects of treadmill exercise on skeletal muscle mTOR signaling pathway in high-fat diet-induced obese mice, *J. Phys. Ther. Sci.* 28 (2016) 1260–1265. <https://doi.org/10.1589/JPTS.28.1260>
- [203] A.S.C. Veras, V.R.G. Batista, R.R. Correia, M.E. de Almeida Tavares, R.J.G. Rubira, E.R. Tavares, I.C. Giometti, R.C. Maranhão, G.R. Teixeira, Integrated aerobic exercise with LDE-docetaxel treatment: a novel approach to combat prostate cancer progression, *Sci. Rep.* 14 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-60138-y>
- [204] A. Casella-Filho, A.C.P. Chagas, R.C. Maranhão, I.C. Trombetta, F.H.Y. Cesena, V.M. Silva, J.E. Tanus-Santos, C.E. Negro, P.L. Da Luz, Effect of exercise training on plasma levels and functional properties of high-density lipoprotein cholesterol in the metabolic syndrome, *American Journal of Cardiology* 107 (2011) 1168–1172. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.12.014>
- [205] S. Mann, C. Beedie, A. Jimenez, Differential effects of aerobic exercise, resistance training and combined exercise modalities on cholesterol and the lipid profile: review, synthesis and recommendations, *Sports Med.* 44 (2014) 211–221. <https://doi.org/10.1007/S40279-013-0110-5>
- [206] J. FOLCH, M. LEES, G.H. SLOANE STANLEY, A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues., *J. Biol. Chem.* 226 (1957) 497–509. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)64849-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)64849-5)
- [207] Z. Liao, S. Wang, T.W.M. Boileau, J.W. Erdman, S.K. Clinton, Increased phospho-AKT is associated with loss of the androgen receptor during the progression of N-methyl-N-nitrosourea-induced prostate carcinogenesis in rats, *Prostate* 64 (2005) 186–199. <https://doi.org/10.1002/PROS.20224>
- [208] S. Ros, C.R. Santos, S. Moco, F. Baenke, G. Kelly, M. Howell, N. Zamboni, A. Schulze, Functional metabolic screen identifies 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-biphosphatase 4 as an important regulator of prostate cancer cell survival, *Cancer Discov.* 2 (2012) 328–343. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-11-0234>
- [209] S. Yue, J. Li, S.Y. Lee, H.J. Lee, T. Shao, B. Song, L. Cheng, T.A. Masterson, X. Liu, T.L. Ratliff, J.X. Cheng, Cholesteryl ester accumulation induced by PTEN loss and PI3K/AKT activation underlies human prostate cancer aggressiveness, *Cell Metab.* 19 (2014) 393–406. <https://doi.org/10.1016/J.CMET.2014.01.019>

- [210] J.C. Melvin, L. Holmberg, S. Rohrmann, M. Loda, M. Van Hemelrijck, Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: four meta-analyses, *J. Cancer Epidemiol.* 2013 (2013). <https://doi.org/10.1155/2013/823849>
- [211] M. Zamanian-Daryoush, J.A. DiDonato, Apolipoprotein A-I and Cancer, *Front. Pharmacol.* 6 (2015). <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2015.00265>
- [212] H. Soran, S. Hama, R. Yadav, P.N. Durrington, HDL functionality, *Curr. Opin. Lipidol.* 23 (2012) 353–366. <https://doi.org/10.1097/MOL.0B013E328355CA25>
- [213] P. Dereziński, A. Klupczynska, W. Sawicki, J.A. Pałka, Z.J. Kokot, Amino Acid Profiles of Serum and Urine in Search for Prostate Cancer Biomarkers: a Pilot Study, *Int. J. Med. Sci.* 14 (2017) 1–12. <https://doi.org/10.7150/IJMS.15783>
- [214] C.D. Adams, R. Richmond, D.L. Santos Ferreira, W. Spiller, Circulating Metabolic Biomarkers of Screen-Detected Prostate Cancer in the ProtecT Study, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 28 (2019) 208–216. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-0079>
- [215] Y. Miyagi, M. Higashiyama, A. Gochi, M. Akaike, T. Ishikawa, T. Miura, N. Saruki, E. Bando, H. Kimura, F. Imamura, M. Moriyama, I. Ikeda, A. Chiba, F. Oshita, A. Imaizumi, H. Yamamoto, H. Miyano, K. Horimoto, O. Tochikubo, T. Mitsushima, M. Yamakado, N. Okamoto, Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection, *PLoS One* 6 (2011). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0024143>
- [216] X. Zhang, L. Xu, J. Shen, B. Cao, T. Cheng, T. Zhao, X. Liu, H. Zhang, Metabolic signatures of esophageal cancer: NMR-based metabolomics and UHPLC-based focused metabolomics of blood serum, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 1832 (2013) 1207–1216. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.03.009>
- [217] J.L. Shenk, C.J. Fisher, S.Y. Chen, X.F. Zhou, K. Tillman, L. Shemshedini, p53 Represses Androgen-induced Transactivation of Prostate-specific Antigen by Disrupting hAR Amino- to Carboxyl-terminal Interaction, *Journal of Biological Chemistry* 276 (2001) 38472–38479. <https://doi.org/10.1074/jbc.M103652200>
- [218] A.J. O'Neill, S.A. Boran, C. O'Keane, R.N.T. Coffey, N.J. Hegarty, P. Hegarty, E.F. Gaffney, J.M. Fitzpatrick, W.G. Watson, Caspase 3 expression in benign prostatic hyperplasia and prostate carcinoma, *Prostate* 47 (2001) 183–188. <https://doi.org/10.1002/PROS.1061>

- [219] H. Tu, S.C. Jacobs, A. Borkowski, N. Kyprianou, Incidence of apoptosis and cell proliferation in prostate cancer: Relationship with TGF- β 1 and bcl-2 expression, *Int. J. Cancer* 0 (1996) 357–363. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19961021\)69:5](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19961021)69:5)
- [220] A.L. Gartel, S.K. Radhakrishnan, Lost in transcription: p21 repression, mechanisms, and consequences, *Cancer Res.* 65 (2005) 3980–3985. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-3995>
- [221] L. Wang, B. Lu, M. He, Y. Wang, Z. Wang, L. Du, Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019, *Front. Public Health* 10 (2022). <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2022.811044>
- [222] M. McNamara, C. Sweeney, E.S. Antonarakis, A.J. Armstrong, The evolving landscape of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a critical review of the evidence for adding docetaxel or abiraterone to androgen deprivation, *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 21 (2018) 306–318. <https://doi.org/10.1038/S41391-017-0014-9>
- [223] A. Cuadrado, A.R. Nebreda, Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling, *Biochem. J.* 429 (2010) 403–417. <https://doi.org/10.1042/BJ20100323>
- [224] V. Murillo-Garzón, R. Kypta, WNT signalling in prostate cancer, *Nat. Rev. Urol.* 14 (2017) 683–696. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.144>
- [225] D.R. Miller, M.A. Ingersoll, M.F. Lin, ErbB-2 signaling in advanced prostate cancer progression and potential therapy, *Endocr. Relat. Cancer* 26 (2019) R195–R209. <https://doi.org/10.1530/ERC-19-0009>
- [226] C.E. Kyriakopoulos, Y.-H. Chen, M.A. Carducci, G. Liu, Journal of Clinical Oncology Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial, *J Clin Oncol* 36 (2018) 1080–1087. <https://doi.org/10.1200/JCO>
- [227] C. Ebersbach, A.M.K. Beier, C. Thomas, H.H.H. Erb, Impact of stat proteins in tumor progress and therapy resistance in advanced and metastasized prostate cancer, *Cancers (Basel)*. 13 (2021). <https://doi.org/10.3390/cancers13194854>
- [228] F.M.E. Wagenlehner, J.E. Elkahwaji, F. Algaba, T. Bjerklund-Johansen, K.G. Naber, R. Hartung, W. Weidner, The role of inflammation and infection in the pathogenesis of prostate carcinoma, *BJU Int.* 100 (2007) 733–737. <https://doi.org/10.1111/J.1464-410X.2007.07091.X>
- [229] D.B. Asante, L. Calapre, M. Ziman, T.M. Meniawy, E.S. Gray, Liquid biopsy in ovarian cancer using circulating tumor DNA and cells: Ready for prime time?, *Cancer Lett.* 468 (2020) 59–71. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.10.014>

- [230] F. Crocetto, G. Russo, E. Di Zazzo, P. Pisapia, B.F. Mirto, A. Palmieri, F. Pepe, C. Bellevicine, A. Russo, E. La Civita, D. Terracciano, U. Malapelle, G. Troncone, B. Barone, Liquid Biopsy in Prostate Cancer Management - Current Challenges and Future Perspectives, *Cancers (Basel)*. 14 (2022). <https://doi.org/10.3390/cancers14133272>
- [231] S. MARKLUND, G. MARKLUND, Involvement of the Superoxide Anion Radical in the Autoxidation of Pyrogallol and a Convenient Assay for Superoxide Dismutase, *Eur. J. Biochem.* 47 (1974) 469–474. <https://doi.org/10.1111/J.1432-1033.1974.TB03714.X>
- [232] P.S. Mitchell, R.K. Parkin, E.M. Kroh, B.R. Fritz, S.K. Wyman, E.L. Pogosova-Agadjanyan, A. Peterson, J. Noteboom, K.C. O'Briant, A. Allen, D.W. Lin, N. Urban, C.W. Drescher, B.S. Knudsen, D.L. Stirewalt, R. Gentleman, R.L. Vessella, P.S. Nelson, D.B. Martin, M. Tewari, Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105 (2008) 10513–10518. <https://doi.org/10.1073/PNAS.0804549105>
- [233] F.Y. Agaoglu, M. Kovancilar, Y. Dizdar, E. Darendeliler, S. Holdenrieder, N. Dalay, U. Gezer, Investigation of miR-21, miR-141, and miR-221 in blood circulation of patients with prostate cancer, *Tumor Biology* 32 (2011) 583–588. <https://doi.org/10.1007/s13277-011-0154-9>
- [234] H.S. Chawra, M. Agarwal, A. Mishra, S.S. Chandel, R.P. Singh, G. Dubey, N. Kukreti, M. Singh, MicroRNA-21's role in PTEN suppression and PI3K/AKT activation: Implications for cancer biology, *Pathol. Res. Pract.* 254 (2024). <https://doi.org/10.1016/j.prp.2024.155091>
- [235] P. Costa-Pinheiro, J. Ramalho-Carvalho, F.Q. Vieira, J. Torres-Ferreira, J. Oliveira, C.S. Gonçalves, B.M. Costa, R. Henrique, C. Jerónimo, MicroRNA-375 plays a dual role in prostate carcinogenesis, *Clin. Epigenetics* 7 (2015) 1–14. <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0076-2>
- [236] J. Gan, S. Liu, Y. Zhang, L. He, MicroRNA-375 is a therapeutic target for castration-resistant prostate cancer through the PTPN4/STAT3 axis, *Exp. Mol. Med.* 54 (2022) 1290–1305. <https://doi.org/10.1038/s12276-022-00837-6>
- [237] Q. Zhou, C. Shi, Y. Lv, C. Zhao, Z. Jiao, T. Wang, Circulating microRNAs in Response to Exercise Training in Healthy Adults, *Front. Genet.* 11 (2020) 525739. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2020.00256/TEXT>

- [238] S. Nielsen, T. Åkerström, A. Rinnov, C. Yfanti, C. Scheele, B.K. Pedersen, M.J. Laye, The miRNA plasma signature in response to acute aerobic exercise and endurance training, *PLoS One* 9 (2014). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0087308>
- [239] M.T. Di Martino, M. Arbitrio, D. Caracciolo, A. Cordua, miR-221/222 as biomarkers and targets for therapeutic intervention on cancer and other diseases: A systematic review, *Mol. Ther. Nucleic Acids* 27 (2022) 1191–1224. <https://doi.org/10.1016/J.OMTN.2022.02.005>
- [240] A.H. Zedan, P.J.S. Othier, J. Assenholt, J.S. Madsen, T.F. Hansen, Circulating miR-141 and miR-375 are associated with treatment outcome in metastatic castration resistant prostate cancer, *Sci. Rep.* 10 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57101-7>
- [241] K. Kim, H.H. Kim, C.H. Lee, S. Kim, G.J. Cheon, K.W. Kang, J.K. Chung, H. Youn, Therapeutic efficacy of modified anti-miR21 in metastatic prostate cancer, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 529 (2020) 707–713. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2020.05.215>
- [242] M. Biesiadecki, M. Mołoń, K. Balawender, Z. Kobylińska, S. Galiniak, Shedding light on the shadows: oxidative stress and its pivotal role in prostate cancer progression, *Front. Oncol.* 14 (2024) 1393078. <https://doi.org/10.3389/FONC.2024.1393078/TEXT>
- [243] B.D. Lawenda, K.M. Kelly, E.J. Ladas, S.M. Sagar, A. Vickers, J.B. Blumberg, Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy?, *J. Natl. Cancer Inst.* 100 (2008) 773–783. <https://doi.org/10.1093/JNCI/DJN148>
- [244] M.A. Shah, H.A. Rogoff, Implications of reactive oxygen species on cancer formation and its treatment, *Semin. Oncol.* 48 (2021) 238–245. <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2021.05.002>
- [245] B. Cucarull, A. Tutusaus, T. Hernáez-Alsina, P.G. de Frutos, M. Reig, A. Colell, M. Marí, A. Morales, Antioxidants Threaten Multikinase Inhibitor Efficacy against Liver Cancer by Blocking Mitochondrial Reactive Oxygen Species, *Antioxidants (Basel)* 10 (2021). <https://doi.org/10.3390/ANTIOX10091336>
- [246] K. Pelton, M.R. Freeman, K.R. Solomon, Cholesterol and prostate cancer, *Curr. Opin. Pharmacol.* 12 (2012) 751–759. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2012.07.006>
- [247] M.P. Edlind, A.C. Hsieh, PI3K-AKT-mTOR signaling in prostate cancer progression and androgen deprivation therapy resistance, *Asian J. Androl.* 16 (2014) 378. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122876>

- [248] N. Jia, Y. Zhou, X. Dong, M. Ding, The antitumor mechanisms of aerobic exercise: A review of recent preclinical studies, *Cancer Med.* 10 (2021) 6365–6373. <https://doi.org/10.1002/CAM4.4169>
- [249] E.A. Perez, Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance, *Mol. Cancer Ther.* 8 (2009) 2086–2095. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-0366>
- [250] N.R. Waldron, D. Silva, D. Westaby, J. Jiménez-Vacas, J. Taylor, A. Sharp, Decoding the Raf-Mek-Erk-Rsk pathway in prostate cancer: from molecular mechanisms to clinical opportunities, *Br. J. Cancer* (2026). <https://doi.org/10.1038/S41416-026-03441-X>
- [251] D.E. Butler, C. Marlein, H.F. Walker, F.M. Frame, V.M. Mann, M.S. Simms, B.R. Davies, A.T. Collins, N.J. Maitland, Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway activates autophagy and compensatory Ras/Raf/MEK/ERK signalling in prostate cancer, *Oncotarget* 8 (2017) 56698–56713. <https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.18082>
- [252] L.W. Jones, J. Antonelli, E.M. Masko, G. Broadwater, C.D. Lascola, D. Fels, M.W. Dewhirst, J.R.B. Dyck, J. Nagendran, C.T. Flores, A.S. Betof, E.R. Nelson, M. Pollak, R.C. Dash, M.E. Young, S.J. Freedland, Exercise modulation of the host-tumor interaction in an orthotopic model of murine prostate cancer, *J. Appl. Physiol.* 113 (2012) 263–272. <https://doi.org/10.1152/JAPPLPHYSIOL.01575.2011>
- [253] M. Alizadeh, A. Safarzadeh, F. Beyranvand, F. Ahmadpour, K. Hajiasgharzadeh, A. Baghbanzadeh, B. Baradaran, The potential role of miR-29 in health and cancer diagnosis, prognosis, and therapy, *J. Cell. Physiol.* 234 (2019) 19280–19297. <https://doi.org/10.1002/jcp.28607>
- [254] M.R. Freeman, K.R. Solomon, Cholesterol and benign prostate disease, *Differentiation* 82 (2011) 244–252. <https://doi.org/10.1016/J.DIFF.2011.04.005>
- [255] C. Raimondi, M. Falasca, Targeting PDK1 in cancer, *Curr. Med. Chem.* 18 (2011) 2763–2769. <https://doi.org/10.2174/092986711796011238>
- [256] F.A. Edalat Haghi, M. Koushkie Jahromi, Exercise as Precision Medicine: Targeting HER2/CD44-Driven Therapy Resistance in Breast Cancer (A Mini Review), *Integr. Cancer Ther.* 25 (2026). <https://doi.org/10.1177/15347354251407216>
- [257] S. Papanikolaou, A. Vourda, S. Syggelos, K. Gyftopoulos, Cell Plasticity and Prostate Cancer: The Role of Epithelial–Mesenchymal Transition in Tumor Progression, Invasion, Metastasis and Cancer Therapy Resistance, *Cancers (Basel)*. 13 (2021) 2795. <https://doi.org/10.3390/CANCERS13112795>

- [258] S. Corrêa, R. Binato, B. Du Rocher, M.T.L. Castelo-Branco, L. Pizzatti, E. Abdelhay, Wnt/ β -catenin pathway regulates ABCB1 transcription in chronic myeloid leukemia, *BMC Cancer* 12 (2012). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-303>
- [259] Y. Zhu, C. Liu, N. Nadiminty, W. Lou, R. Tummala, C.P. Evans, A.C. Gao, Inhibition of ABCB1 expression overcomes acquired docetaxel resistance in prostate cancer, *Mol. Cancer Ther.* 12 (2013) 1829–1836. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-13-0208>
- [260] N. Gupta, D. Mayer, Interaction of JAK with steroid receptor function, *JAKSTAT* 2 (2013) e24911. <https://doi.org/10.4161/jkst.24911>
- [261] P. Beinhoff, L. Sabharwal, V. Udhane, C. Maranto, P.S. Laviolette, K.M. Jacobsohn, S. Tsai, K.A. Iczkowski, L. Wang, W.A. Hall, S.M. Dehm, D. Kilari, M.T. Nevalainen, Second-generation jak2 inhibitors for advanced prostate cancer: Are we ready for clinical development?, *Cancers* (Basel). 13 (2021). <https://doi.org/10.3390/cancers13205204>
- [262] M.K. Kim, Y. Kim, S.H. Park, E. Kim, Y. Kim, Y. Kim, J.H. Kim, Effects of Steady Low-Intensity Exercise on High-Fat Diet Stimulated Breast Cancer Progression Via the Alteration of Macrophage Polarization, *Integr. Cancer Ther.* 19 (2020). <https://doi.org/10.1177/1534735420949678>
- [263] N. Ferrara, K.J. Hillan, H.P. Gerber, W. Novotny, Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer, *Nat. Rev. Drug Discov.* 3 (2004) 391–400. <https://doi.org/10.1038/nrd1381>
- [264] F. Mac Gabhann, A.S. Popel, Dimerization of VEGF receptors and implications for signal transduction: A computational study, *Biophys. Chem.* 128 (2007) 125–139. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2007.03.010>