

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 23/02/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio de Mesquita Filho”
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

**Efeitos da leucemia B sobre o tecido prostático de animais knockout
para adiponectina**

Beatriz Souza de Oliveira

Discente

Dr. Sérgio Luis Felisbino

Orientador

BOTUCATU – SP

2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Júlio de Mesquita Filho”
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**Efeitos da leucemia B sobre o tecido prostático de animais
knockout para adiponectina**

Beatriz Souza de Oliveira

Discente

Dr. Sérgio Luis Felisbino

Orientador

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

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Luis Felisbino

BOTUCATU – SP

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Oliveira, Beatriz Souza de.

Efeitos da Leucemia B sobre o tecido prostático de animais *knockout* para adiponectina / Beatriz Souza de Oliveira. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Sergio Luis Felisbino

Capes: 20600003

1. Adiponectina. 2. Caquexia. 3. Leucemia. 4. Próstata.

Palavras-chave: Adiponectina; Caquexia; Leucemia; Próstata.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Efeitos da Leucemia B sobre o tecido prostático de animais knockout para adiponectina.

AUTORA: BEATRIZ SOUZA DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: SERGIO LUIS FELISBINO

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Biologia Geral e Aplicada,
área: Biologia Celular Estrutural e Funcional pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. SERGIO LUIS FELISBINO (Participação Presencial)
Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / Instituto de Biociências de Botucatu UNESP

Profa. Dra. FLAVIA KARINA DELELLA (Participação Presencial)
Departamento de Biologia Estrutural e Funcional - Setor Morfologia / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

Profa. Dra. TAIZE MACHADO AUGUSTO (Participação Presencial)
Clínica Médica / Faculdade de Medicina de Jundiaí

Botucatu, 23 de fevereiro de 2024

Documento assinado digitalmente
 MARIA VICTÓRIA RAMALHO DA CUNHA
Data: 28/02/2024 16:26:45-0300
Verifique em <https://validar.id.gov.br>

Maria Victória Ramalho da Cunha
Assistente Administrativo II da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biociências de Botucatu

*Dedico esse trabalho a “La Família”,
aqueles que me escolheram e aqueles
que eu escolhi. Que nossa jornada seja
além do espaço e da fronteira final.*

AGRADECIMENTOS

Especialmente a minha avó Benedita que sempre foi o alicerce na minha vida, aos meus pais, Sandra e Carlos, que sempre me apoiaram e incentivaram a fazer tudo que eu pudesse sonhar.

Sou grata também a minha irmã Luiza e minha cunhada Maria Laura por sempre serem meu apoio emocional e estarem sempre perto, por me darem duas sobrinhas incríveis, Brenda e Bruna.

Que a pequena Bruna continue acreditando que o trabalho da Tia Rainha é apenas pesar camundongos e se divertir.

Aos meus amigos, que me apoiaram e me aguentaram durante todos os momentos difíceis, riram e comemoraram comigo em todas as minhas vitórias nessa vida, que acreditaram em mim e me deram forças durante todo o processo: Caroline Sabino, Francielle, Bruna, Melissa, Gabriel, Rafael, Taína, Laíza, Hector, Igor e Caroline Barquilha, mas em especial a Isabelle por me convencer a seguir minha carreira acadêmica e entrar na pós-graduação, fazendo dessa transição na minha vida ser a mais confortável possível.

A Lua Kawahara por ser a mini pessoa que mais sabe meus segredos nesse mundo, e minha parceirinha desde sempre.

Ao meu orientador, Dr. Sérgio Luis Felisbino, pela oportunidade, apoio e confiança durante todo o processo.

Aos colegas de laboratório que sempre me orientaram e auxiliaram em tudo que pudessem, principalmente o Matheus e a Ana Luiza, que me ajudaram tanto durante todo o processo.

Aos Laboratórios DBMoL, LaBDECA e LCQE, por toda companhia, aprendizagem e trabalho. Principalmente a professora Flávia.

A minha equipe do LabMec: Michele, Ana Luiza, Francielle.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 88887.755834/2022-00, Fundação de Amparo à Pesquisa

do Estado de São Paulo - Brasil (FAPESP) - Código de Financiamento 2019/19644-1, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - Brasil (CNPq) - Código de Financiamento 304457/2022-1.

A todos os docentes, discentes, funcionários do departamento de Biologia Estrutural e Funcional.

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

A minha antiga faculdade, Instituto Federal de São Paulo (IFSP), e todos os professores. Vou levar no coração para o resto da minha vida.

A minha banca de defesa, Prof.^a Flávia e Prof^a.Taize. Muito obrigada por terem aceitado o convite em colaborar com este trabalho.

Por fim, mas não menos importante, aos animais experimentais, que sem eles nada disso seria possível.

*Tudo o que você precisa decidir é o
que fazer com o tempo que lhe é dado,
lembre-se os sábios falam apenas do
que sabem - Gandalf*

RESUMO

A Leucemia Linfóide Aguda de células precursoras B (LLA-B) é o câncer mais comum na infância e promove um ambiente pró-inflamatório nos tecidos dos pacientes. A adiponectina é um hormônio produzido principalmente pelo tecido adiposo que, além de apresentar papel anti-inflamatório, além de importantes funções metabólicas. Muito é sabido sobre os impactos da Leucemia e seus tratamentos sobre os testículos, mas pouco se sabe dos impactos sobre a próstata. Neste projeto avaliamos o impacto da progressão da LLA-B sobre o tecido prostático de animais selvagens (C57BL/6) e de animais nocaute para gene da adiponectina (KO). A nossa hipótese é que alterações causadas pela Leucemia no organismo afetam o tecido prostático e que animais sem adiponectina podem ser mais impactados pelos efeitos da Leucemia. Para isso, animais KO e selvagens com seis semanas pós-desmame foram inoculados com 2.000 células leucêmicas de LLA-IL7R murina via veia caudal e ficaram expostos à células leucêmicas por 3 e 4 semanas. Resultados obtidos em nosso laboratório mostraram que camundongos C57 e camundongos KO morreram devido à progressão da doença em dias variados e apresentaram perda brusca de peso e caquexia em períodos aproximados de tempo. As análises do tecido prostático revelaram que os animais dos grupos leucêmicos, apresentaram altas taxas de proliferação celular, principalmente no grupo nocaute pela falta da adiponectina. Em última análise podemos sugerir que a ausência da adiponectina favorece a progressão da leucemia e interfere nas vias de controle homeostático da próstata, porém estudos mais aprofundados se fazem necessários para uma melhor compreensão da função da adiponectina em relação a Leucemia Linfóide Aguda do tipo B e seus impactos no tecido prostático.

Palavras-chave: próstata, adiponectina, leucemia, caquexia.

ABSTRACT

Acute Lymphoblastic Leukemia of B-cell Precursors (ALL-B) is the most common cancer in childhood and promotes a pro-inflammatory environment in the patient's tissue. Adiponectin is a hormone primarily produced by adipose tissue that, in addition to playing an anti-inflammatory role, also has significant metabolic functions. While much is known about the impacts of leukemia and its treatments on the testicles, little is known about the impacts on the prostate. In this project, we assessed the impact of ALL-B progression on prostatic tissue in mice with a knockout for the adiponectin gene (KO) and in wild-type mice (C57BL/6). Our hypothesis is that the changes caused by leukemia do not affect prostatic tissue and that animals without adiponectin may be more impacted by the effects of leukemia. To investigate this, KO and wild-type animals, six weeks post-weaning, were inoculated with 2,000 murine LLA-IL7R leukemic cells, via the tail vein and stayed exposed to the leukemic cells for 3 and 4 weeks. As the disease progressed, signs of cachexia and structural and behavioral changes in the animals were observed, and they were euthanized. Preliminary results obtained in our laboratory demonstrated that both C57 mice and KO mice died due to disease progression on varying days. Mice inoculated with the disease experienced a sudden loss of weight and cachexia. Analysis of prostatic tissue revealed that animals in the leukemic groups showed high cell proliferation, especially in the knockout group due to the lack of adiponectin. The greater presence of mast cells in the prostate stroma may characterize an increased inflammatory process in the prostatic tissue. Ultimately, we can suggest that the absence of adiponectin favors the progression of leukemia and interferes with prostate homeostatic control pathways, but further studies are necessary to better understand the function of adiponectin in relation to Acute Lymphoid Leukemia type B and its impacts on prostate tissue.

Keywords: adiponectin, leukemia, cachexia.

Lista de Figuras

Figura 1. Anatomia da próstata humana e de roedor.....	11
Figura 2. Organização tecidual da próstata.....	12
Figura 3. Esquema representativos do desenvolvimento da próstata em roedores.....	13
Figura 4. Distribuição proporcional dos 10 tipo de câncer mais incidentes.....	14
Figura 5. Estágios de maturação e seleção dos linfócitos tipo B.....	17
Figura 6. Estrutura da adiponectina e suas diferentes formas oligoméricas.....	20
Figura 7. Desenho experimental.....	24
Figura 8. Mouse Grimace Scale Poster.....	26
Figura 9. Gráfico de alterações comportamentais apresentadas no aminais	30
Figura 10. Gráfico de alterações comportamentais apresentadas no aminais.....	31
Figura 11. Curva de sobrevivência de Kaplan Meier.....	32
Figura 12. Consumo de água e ração dos grupos experimentais avaliados desde o desmame	33
Figura 13. Gráfico A média do peso dos tecidos adiposos subcutâneos coletados dos animais ao final do experimento.	33
Figura 14. Média de peso corporal dos animais ao decorrer do experimento.....	34
Figura 15. Índices de eficiência e conservação alimentar dos animais	35
Figura 16. Imagens representativas da imunomarcção para PCNA	36

Figura 17.	Gráfico dos núcleos imunomarcados para PCNA.....	37
Figura 18.	Análise de expressão gênica por RT-qPCR.....	38
Figura 19.	Gráfico dos núcleos imunomarcados para o receptor de andrógeno.....	39
Figura 20.	Análise de expressão gênica por RT-qPCR.....	40
Figura 21.	Cortes Histológicos corados com hematoxilina e eosina.....	41
Figura 22.	Imagens representativas dos cortes histológicos de lobos prostáticos dos diferentes grupos experimentais corados com Azul de toluidina.....	42

Lista de Tabelas

Tabela 1. Estimativa para o ano de 2023 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes.....	16
Tabela 2. Subtipos de Leucemia Linfóide Agudas de células B classificadas pela OMS.....	20
Tabela 3. Lista de primers utilizados nas reações de qPCR.....	29
Tabela 4. Parâmetros biométricos do grupo AKO.....	34

Lista de Abreviaturas

ATP - Adenosina Trifosfato.

PSA - Antígeno Prostático Específico.

PV e VP - Próstata Ventral.

PA e AP - Próstata Anterior.

PD e DP - Próstata Dorsal.

PL LP - Próstata Lateral.

PDL - Próstata Dorsolateral.

USG - Ultrassonografia de Próstata.

AR - Receptor de Andrógeno.

Shh - Sonic Hedgehog.

Fgf - Fator de Crescimento de Fibroblasto .

HPB - Hiperplasia Prostática Benigna .

CaP - Câncer de Próstata.

LLA-B - Leucemia Linfóide Aguda Tipo B.

INCA - Instituto Nacional de Câncer.

VDJ - Recombinação Somática.

ICCC - *International Classification of Childhood Cancer*.

LMA - Leucemia Mielóide Aguda.

LMC - Leucemia Mielóide Crônica.

CLL - Leucemia Linfóide Crônica.

LLA - Leucemia Linfóide Aguda.

ACS-*American Cancer Society*.

OMS - Organização Mundial de Saúde.

SNC - Sistema Nervoso Central.

LMW – Low Molecular Weight.

MMW- Medium Molecular Weight.

HMW – High Molecular Weight.

IL - Interleucina.

TNF - Fator de Necrose Tumoral .

C57 – C57BL/6.

C57C - C57BL/6 Controle.

C57L - C57BL/6 Leucêmico.

AKO – Nocaute para Adiponectina.

AKOC - Nocaute para Adiponectina Controle.

AKOL - Nocaute para Adiponectina Leucêmico.

DBCA – Diretriz Brasileira para o Cuidado e a Utilização de Animais em Atividades de Ensino ou de Pesquisa Científica.

CONCEA – Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal.

PCNA - Antígeno Nuclear de Proliferação Celular.

RNA - Ácido Ribonucleico.

cDNA - Ácido Desoxirribonucleico Complementar.

RT-PCR - Reação em Cadeia da Polimerase em tempo real.

PBS - Tampão Fosfato-salino.

AdipoR1 - Receptor de Adiponectina 1.

AdipoR2 - Receptor de Adiponectina 2.

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	10
1. INTRODUÇÃO.....	10
1.1 A Glândula Prostática.....	10
1.2 Câncer de próstata.....	14
1.3 Linfócitos tipo B.....	16
1.4 Leucemia Linfoide Aguda Tipo B (LLA-B).....	17
1.5 Adiponectina x Leucemia.....	19
2. OBJETIVOS.....	22
2.1 Objetivos Gerais:.....	22
2.2 Objetivos Específicos:.....	22
3 DESAFIOS CIENTÍFICOS, TECNOLÓGICOS E METODOLÓGICOS.....	23
3.1 Animais e procedimentos experimentais.....	23
3.2 Protocolo experimental.....	23
3.3 Análise comportamental dos animais.....	25
3.4 Análise histopatológica das próstatas dos camundongos.....	27
3.5 Extração de RNAs totais.....	28
3.6 RT-qPCR.....	28
3.7 Análise estatística.....	29
4 RESULTADOS.....	30
4.1 Análise Comportamental e Curva de Sobrevida Kaplan Meier.....	30
4.2 Determinações biométricas e nutricionais.....	32
4.3 Análise histopatológica das próstatas dos camundongos.....	36
4.4 Análise de expressão gênica por RT-qPCR.....	40
4.5 Análises Morfológicas e Morfométricas.....	41
5 DISCUSSÃO.....	43
6 CONCLUSÃO.....	47
7 DADOS COMPLEMENTARES.....	47
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	50

1. INTRODUÇÃO

1.1 A Glândula Prostática

A próstata é a maior glândula sexual acessória do sistema genital masculino, atualmente os cientistas falam sobre a presença de uma glândula homóloga à próstata no sistema genital feminino, chamada de glândula de Skene. A próstata é caracterizada como uma glândula simples e anelada composta por tecido fibroso, muscular liso e constituída de trinta a cinquenta glândulas túbulo alveolares, as quais lançam seu conteúdo na uretra prostática através de ductos excretorios (KIERSZERBAUM & TRES 2012). É responsável pela secreção do líquido leitoso acidífero, que compõe 25% do volume do sêmen. Composto por diversas substâncias importantes para a motilidade, nutrição e viabilidade do espermatozoide. O líquido prostático apresenta diversas enzimas proteolíticas responsáveis por decompor as proteínas de coagulação, enzimas tais como o pepsinogênio, a lisozima, a amilase, a hialuronidase e o antígeno prostático específico (PSA), podemos encontrar no meio do líquido leitoso o ácido cítrico frequentemente utilizado pelo espermatozoide na produção de ATP via ciclo de Krebs (TORTORA & DERRICKSON 2010).

Anatomicamente a próstata é localizada inferiormente à bexiga urinária e é atravessada pela uretra, em humanos trata-se de uma estrutura segregada em três zonas: zona de transição, compreende cerca de 25% do tecido prostático, zona central (equivalente a 5% do tecido prostático) e a zona periférica, que corresponde a 70% da glândula e é a principal zona de ocorrência de câncer (BURDEN et al., 2006). A próstata de roedores, como camundongos, não é compacta, sendo composta por pares distintos de lobos: lobos ventrais (PV), lobos dorsais (PD), lobos laterais (PL) e lobos anteriores (PA), sendo que os lobos dorsais e laterais são frequentemente referidos como lobos dorsolaterais (PDL) (Figura 1) (BOSLAND, 1998). Usado como modelos geneticamente modificados para estudos, os camundongos possuem homologias funcionais e histológicas em comparação com a próstata dos humanos, os lobos anteriores são homólogos às glândulas da zona central, enquanto os lobos dorsolaterais são considerados homólogos às glândulas da zona periférica da próstata humana (ROY-BURMAN et al., 2004).

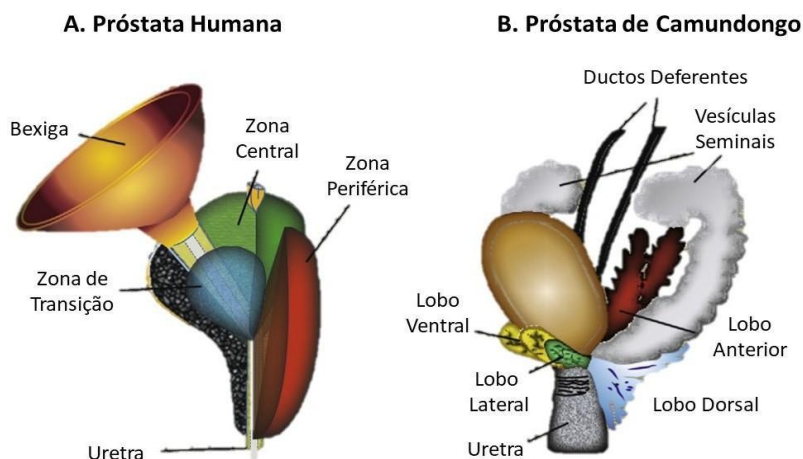


Figura 1. (A) Esquema representativo de uma próstata humana adulta mostrando a uretra e a bexiga, zona central, zona periférica e zona de transição. (B) Esquema representativo de uma próstata de camundongo, os quatros principais lobos prostáticos do camundongo, com uma organização similar: próstata lateral, próstata dorsal, próstata ventral e próstata anterior (Adaptação de AARON; FRANCO; HAYWARD, 2016).

Assim como na próstata humana, a próstata de roedores possui estruturas túbulo-alveolares que são revestidas por células epiteliais simples. A população de células epiteliais encontradas na próstata podem ser: as células secretoras/luminais, são as mais numerosas e têm a importante função de secretar as proteínas que compõem o fluido prostático; as basais, que embora menos frequentes, desempenham um papel vital na proliferação celular e na manutenção das diferentes populações celulares da glândula; as intermediárias, que possuem características intermediárias entre as células secretoras e basais; as neuroendócrinas, responsáveis por orquestrar o desenvolvimento e a manutenção da próstata, além de secretar diversos fatores de crescimento. (TOIVANEN & SHEN, 2017). O estroma da próstata é constituído por células musculares lisas, fibroblastos, neurônios, vasos sanguíneos, mastocitos e macrófagos. Além disso, a matriz extracelular do estroma é rica em componentes como colágeno do tipo IV, laminina, fibras reticulares, fibras elásticas, proteoglicanos e glicoproteínas (Figura 2) (MCNEAL, 1988; TOIVANEN & SHEN, 2017; YACOUN & OTO, 2018).

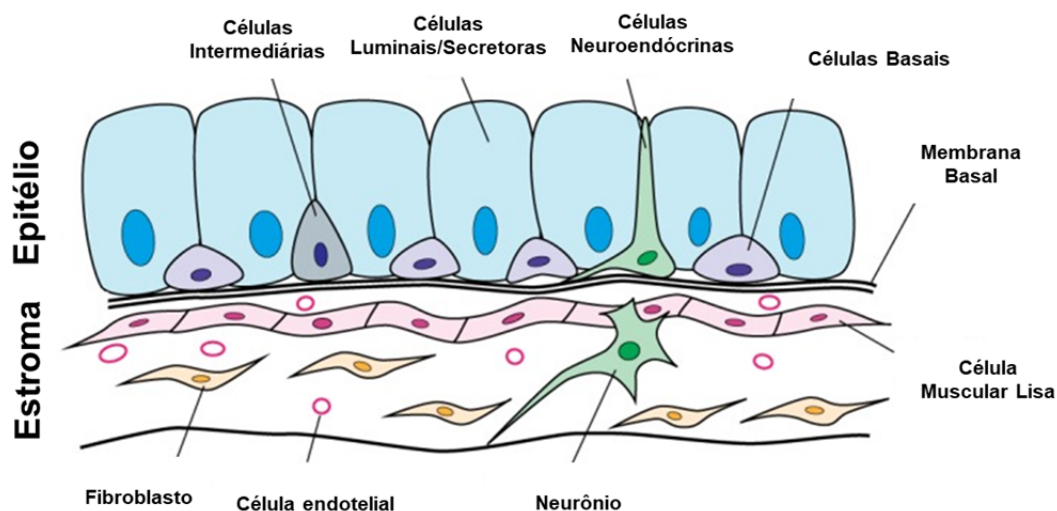


Figura 2. Imagem representativa da organização tecidual da próstata, sendo representado os componentes do epitélio e do estroma, imagem adaptada de TOIVANEN e SHEN (2017).

O desenvolvimento da próstata em seres humanos ocorre por volta da 9,5ª semana de gestação, enquanto em roedores, como camundongos e ratos, começa no 17º dia de gestação para camundongos e no 18º dia para ratos (CUNHA et al., 1987, 2018). Em ambas as espécies, a formação da próstata segue um processo altamente conservado conhecido como "Morfogênese de Ramificação", no qual pequenos brotos se projetam a partir do epitélio do seio urogenital (SUG) e se ramificam no mesênquima circundante (FRANCIS; SWAIN, 2018; THOMSON, 2008). Enquanto em humanos a maior parte do desenvolvimento prostático ocorre durante o período intrauterino, em roedores, a maior parte acontece nos primeiros 15 dias de vida após o nascimento (SCARANO et al., 2018). No entanto, em ambas as espécies, o processo de desenvolvimento prostático se completa com a chegada da puberdade (MARKER et al., 2003).

Nos roedores, o início do desenvolvimento prostático ocorre entre o 13º e o 14º dia de gestação, quando as células de Leydig dos testículos fetais começam a produzir testosterona, atingindo um pico de concentração hormonal no 15º dia de gestação (CUNHA et al., 2018; TIMMS, 2008). Em resposta a esse aumento nos níveis hormonais, uma região específica do epitélio do SUG no 15,5º dia de gestação passa por uma alteração em seu padrão de sinalização intracelular, desencadeada pela ativação do Receptor de Andrógeno (AR). Essas células se tornarão as células da próstata, um processo chamado de determinação. As vias de sinalização ativadas nesse momento incluem p63, Wnt e Sonic hedgehog (Shh) (PRINS & PUTZ, 2008; SCARANO et al., 2018; TOIVANEN & SHEN, 2017).

Para a formação dos primeiros brotos prostáticos, ocorre a sinalização parácrina entre

o epitélio e o mesênquima, ativando as vias de Fatores de Crescimento de Fibroblasto (Fgf), Wnt e Sox9 (FRANCIS & SWAIN, 2018; PRINS & PUTZ, 2008). Nos roedores, o alongamento, a ramificação e a canalização dos ductos prostáticos ocorrem no período neonatal, enquanto em seres humanos isso ocorre durante o desenvolvimento intrauterino. Para essa etapa, são essenciais a ativação das vias Hox, Nkx3.1, Fgf, Wnt, Bmp e Notch, que coordenam a proliferação e a ramificação da próstata (ABATE-SHEN, 2008; PRINS & PUTZ, 2008; SCARANO et al., 2018; ZHU et al., 2007).

A diferenciação celular na próstata ocorre durante a puberdade, momento em que as células começam a expressar Ar, Pten, FoxA1, Hox, Nkx3.1 e Fgf. Esse processo é crucial para que a próstata alcance sua maturidade (CUNHA et al., 2018; FRANCIS & SWAIN, 2018; MARKER et al., 2003) (Figura 3).

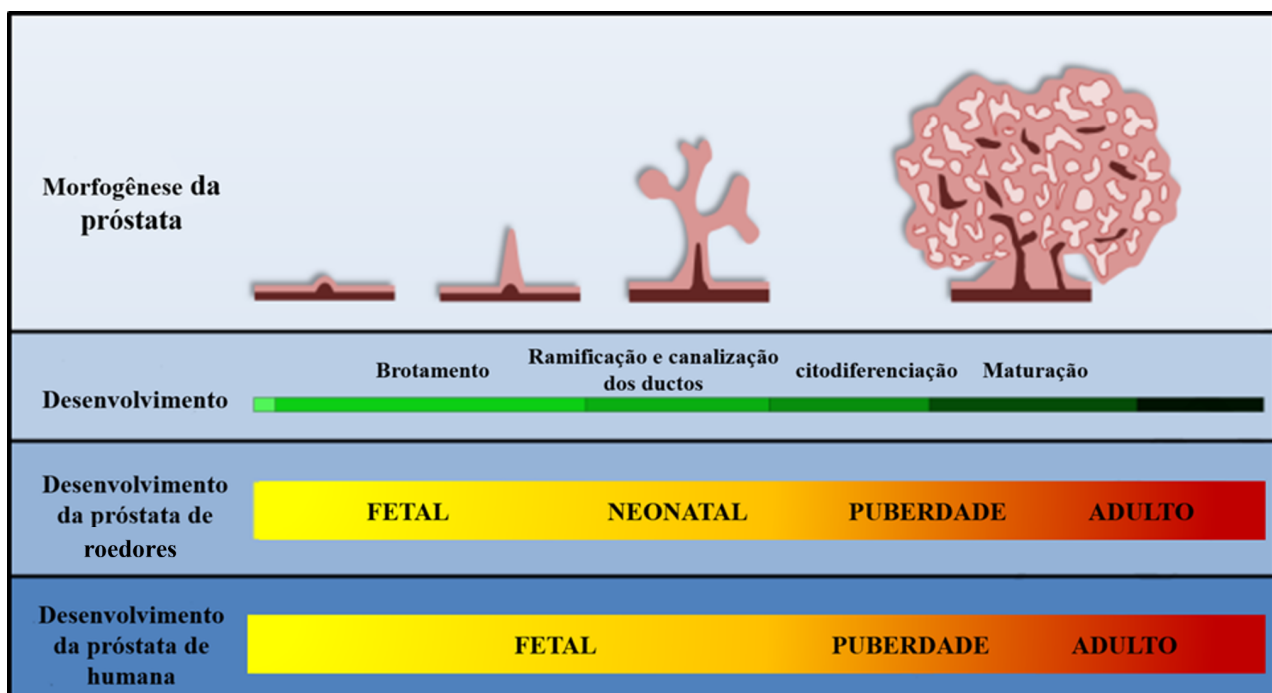


Figura 3. Esquema representativo do desenvolvimento da próstata em roedores e humanos, adaptado de SCARANO et al., (2018)

Além de desempenhar um papel crucial na fertilidade, a próstata atrai considerável interesse da comunidade médica e científica, devido à alta incidência de patologias associadas a ela, com destaque para a Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) e o Câncer de Próstata (CaP) (BANERJEE et al., 2018). O Câncer de próstata (CaP) e a Leucemia Linfóide Aguda (LLA-B) doenças humanas podem se tornar neoplasias nesses modelos experimentais devido a alterações genéticas, mesmo sendo um modelo frequentemente utilizado, precisamos levar em consideração as diferenças histológicas e anatômicas entre esses órgãos, apesar de serem homólogos em função. Além do CaP a próstata pode ser

acometida por outras doenças como, hiperplasia prostática benigna, prostatite bacteriana e prostatodinia.

1.2 Câncer de próstata

O Instituto Nacional do Câncer (INCA,2023) demonstra que, o câncer de próstata (CaP) é o tipo mais comum entre a população masculina (Figura 4), sendo o segundo mais incidente e em causa de mortes no mundo, atrás apenas do câncer de pele não melanoma, com 72 mil casos novos estimados a cada ano do próximo triênio (Tabela 1). No Brasil o CaP se tornou o mais frequente entre a população masculina, tornando assim sua estimativa a cada triênio de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens. Há estimativas mundiais alarmantes de, aproximadamente, 1,7 milhão de novos casos e 500 mil mortes até o ano de 2030 (CENTER et al., 2012).

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%	Homens	Mulheres	Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão.	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão.	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

Figura 4. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma no Brasil (Instituto Nacional do Câncer/Ministério da Saúde, 2023).

LOCALIZAÇÃO PRIMÁRIA NEOPLASIA MALIGNA	ESTIMATIVA DOS CASOS NOVOS								
	Homens			Mulheres			Total		
	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada	Casos	Taxa bruta	Taxa ajustada
Mama feminina	-	-	-	73.610	66,54	41,89	73.610	66,54	41,89
Próstata	71.730	67,86	55,49	-	-	-	71.730	67,86	55,49
Cólon e reto	21.970	20,78	12,43	23.660	21,41	11,06	45.630	21,10	11,43
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	17,06	12,73	14.540	13,15	9,26	32.560	15,06	10,52
Estômago	13.340	12,63	9,51	8.140	7,36	4,92	21.480	9,94	7,08
Colo do útero	-	-	-	17.010	15,38	13,25	17.010	15,38	13,25
Glândula tireoide	2.500	2,33	1,84	14.160	12,79	6,68	16.660	7,68	4,83
Cavidade oral	10.900	10,30	7,64	4.200	3,83	2,61	15.100	6,99	4,95
Linfoma não Hodgkin	6.420	6,08	4,55	5.620	5,08	3,00	12.040	5,57	3,79
Leucemias	6.250	5,90	4,75	5.290	4,78	3,95	11.540	5,33	4,43
Sistema nervoso central	6.110	5,80	4,56	5.380	4,85	3,80	11.490	5,31	4,33
Bexiga	7.870	7,45	3,96	3.500	3,14	1,58	11.370	5,25	2,75
Esôfago	8.200	7,76	5,46	2.790	2,49	1,43	10.990	5,07	3,38
Pâncreas	5.290	5,00	3,74	5.690	5,15	3,22	10.980	5,07	3,31
Fígado	6.390	6,06	5,18	4.310	3,89	3,14	10.700	4,95	4,29
Pele melanoma	4.640	4,37	2,24	4.340	3,90	1,56	8.980	4,13	1,88
Corpo do útero	-	-	-	7.840	7,08	4,13	7.840	7,08	4,13
Laringe	6.570	6,21	5,07	1.220	1,09	0,72	7.790	3,59	2,68
Ovário	-	-	-	7.310	6,62	5,01	7.310	6,62	5,01
Linfoma de Hodgkin	1.500	1,40	0,84	1.580	1,41	0,78	3.080	1,41	0,75
Outras localizações	41.730	39,49	26,17	33.970	30,69	19,70	75.700	34,99	21,96
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	239.430	226,56	185,61	244.160	220,75	154,08	483.590	223,59	169,63
Pele não melanoma	101.920	96,44	-	118.570	107,21	-	220.490	101,95	-
Todas as neoplasias	341.350	323,00	-	362.730	327,96	-	704.080	325,53	-

Tabela 1. Estimativa para o ano de 2023 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária (Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde, 2022)

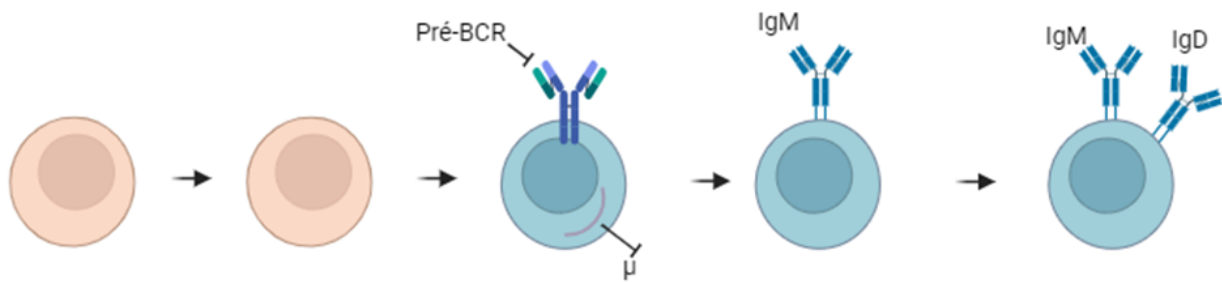
A progressão da doença ainda não é bem conhecida, a despeito do conhecimento de alguns fatores prognósticos. Sabe-se que alguns tipos podem crescer de forma rápida, espalhar-se para outros órgãos e levar à morte, enquanto outros possuem comportamento indolente, crescendo de forma lenta, sem chegar a apresentar sinais durante a vida e nem a ameaçar a saúde do homem (BELL et al., 2015; SCHRÖDER et al., 2014). Considera-se fatores de risco, homens acima de 55 anos, excesso de peso ou obesidade, hereditariedade e tabagismo de uso prolongado.

O CaP apresenta evolução silenciosa e segundo o INCA em grande parte das vezes não apresentam sinais e sintomas, podendo não ser identificados, dificuldade em urinar, necessidade de urinar diversas vezes durante curtos períodos do dia ou noite, presença de sangue na urina, podem e devem ser considerados como sinais de alerta para a realização de exames.

1.3 Linfócitos tipo B

Células tronco pluripotentes da medula óssea são progenitoras de células mielóides e linfóides, sendo que a segunda linhagem dá origem aos linfócitos T e B. Os linfócitos T migram da medula para o timo onde passam por seleção e maturação e após a maturação deixam o timo são liberados na circulação. Já as células que se diferenciam gerando os linfócitos B permanecem na medula até a sua maturação total migrando pela circulação até os órgãos linfóides secundários (ABBAS, 2013., 2015).

O linfócito B é o único tipo celular capaz de reconhecer antígenos, multiplicando-se e ativando-se em plasmócitos e produzindo anticorpos, e assim sendo o mediador das respostas das células imunes humorais (ABBAS, 2015). Quando falamos sobre o processo de maturação de linfócitos B, devemos lembrar que ocorre principalmente na medula óssea, os progenitores comprometidos com a linhagem de células B proliferam dando origem a um grande número de precursores de linfócitos B, chamados de células Pró-B. Tais células não expressam Ig, com isso, sua diferenciação ocorre pela sua expressão de moléculas restritas às linhagens B, como CD19 e CD10, as células passam pelo processo do rearranjo somático (VDJ) produtivos no locus de cadeia pesada e desenvolvem células pré-B. Caracterizado por ser o estágio que apresenta maior expressão de cadeias pesadas μ de Ig, estimulando a células pré-B a maturarem em células B imaturas (Figura 5). O linfócito B expressando IgM é chamado de célula B imatura, futuramente passando pelo processo final de maturação que pode ocorrer dentro do baço ou dentro da medula óssea, as células imaturas passam a co-expressar IgD juntamente com o IgM, o que capacita o linfócito a responder aos estímulos de antígenos, segundo ABBAS, 2013 não se sabe ao certo a razão e o porque ambas as classes de receptores serem necessárias. A célula ao passar a expressar IgM⁺ e IgD⁺ se torna uma célula B madura ou um linfócito B maduro, após todo esse processo o que resta são células B maduras e saudáveis que são capazes de reconhecer praticamente todos os antígenos microbianos, a maioria das células B maduras são chamadas de células B foliculares por serem encontradas em sua maioria dentro dos linfonodos e folículos do baço, ainda existem as células B de zona marginal, tais células encontradas exclusivamente na zona marginal do baço, são produzidas com diversidade limitada, e possuem resposta rápida a antígenos microbianos oriundos do sangue produzindo anticorpos IgM com maior rapidez (ABBAS, 2015).



	Célula-Tronco	Pró-B	Pré-B	B Imatura	B Madura
DNA RNA da Ig	DNA da linha germinativa	DNA da linha germinativa	Gene da cadeia H recombinada (VDJ) mRNA μ	Gene da cadeia H recombinada (VDJ); Gene κ ou λ; mRNA μ e κ ou λ	Splicing alternativo da transcrição primária para formar mRNA C μ e C δ
Expressão de Ig	Nenhuma	Nenhuma	μ citoplasmático e μ associado ao receptor de pré-B	Membrana IgM (cadeia leve μ + κ ou λ)	Membrana IgM e IgD

Figura 5. Estágios de maturação e seleção dos linfócitos B. A maturação dos linfócitos B sequenciais. O pré-BCR consiste em uma proteína associada a uma membrana Ig μ ligada a duas outras proteínas chamadas substitutos de cadeias leves, porque podem tomar o lugar de uma molécula completa de Ig. O BCR é receptor de células B. (Adaptado de ABBAS, LICHTMAN, PILLAI 2013).

1.4 Leucemia Linfoide Aguda Tipo B (LLA-B)

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2023) a leucemia é uma doença maligna que acomete os glóbulos brancos, de origem desconhecida, se apresenta com o acúmulo de células doentes da medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais. Na Leucemia uma ou mais células sanguíneas que ainda não atingiram sua maturação sofrem mutações genéticas que as transformam em células tumorais cancerosas, acometendo o mau funcionamento celular, multiplicando-se rapidamente. Por possuir altas taxas proliferativas, os blastos competem por espaço com as células saudáveis na circulação e na medula, os acúmulos celulares geram a substituição das células saudáveis da medula por células cancerosas, causando desequilíbrio homeostático.

Existem mais de 12 tipos de leucemias, a leucemia mieloide aguda (LMA), a leucemia mieloide crônica (LMC), leucemia linfocítica ou linfoide crônica (CLL) e a leucemia linfocítica ou linfoide aguda (LLA), sendo essa última o alvo deste estudo. A leucemia é a neoplasia mais comum da infância segundo dados do *International Classification of Childhood Cancer (ICCC)*.

A incidência de LLA no mundo é de aproximadamente 2 a 4 para cada 100.000 crianças com menos de 15 anos, correspondendo quase 25% dos casos de cânceres em crianças, e de 72% dos casos de leucemia, tendo seu pico de incidência entre 2 e 5 anos de idade, segundo a *American Cancer Society (ACS)*. Após essa idade a incidência declina até a faixa dos 20 anos de idade, podendo aumentar vagarosamente após os 50 anos. Cerca de 40% dos casos de leucemia linfóide aguda acontecem em adultos.

Segundo a classificação mais recente da Organização Mundial de Saúde (OMS), as LLAs podem ser divididas em dois grandes grupos: leucemia linfoblástica aguda de células B, que corresponde a 80% dos casos e a leucemia linfoblástica aguda de precursor T. A Leucemia Linfóide Aguda de precursor B (LLA-B) é uma neoplasia maligna resultante da proliferação clonal e acumulativa de células marcadoras associadas aos estágios precoces da maturação dos linfócitos, representada em grandes quantidades de linfócitos de células B, são os responsáveis pela produção de anticorpos do sistema imunológico que auxiliam a combater infecções no sangue, o acúmulo de células linfóides é chamado de linfoma de células B, caracterizada por ocorrer em adultos e por possuir crescimento lento ou agressivo, dependendo do tipo de linfoma o tratamento variará.

Partes das características sintomáticas desta neoplasia são atribuídas às substituições das células hematopoiéticas normais por células leucêmicas, para ACS aproximadamente dois terços das crianças apresentam sintomas inespecíficos, tais como letargia, fadiga e dores ósseas que podem ser confundidas com desconforto ósseo e atribuído a fase de crescimento da criança, os sintomas mais frequentes são relacionadas à anemia, mal-estar, baixa tolerâncias a exercícios e palidez cutaneomucosa que é caracterizada pelo descoramento da pele e mucosas causadas pela baixa quantidade de hemoglobina circulante. A infiltração no Sistema Nervoso Central (SNC) que ocorre por vias hematogênicas e por semeaduras das meninges é muito comum em LLA-B de células maduras, apresentando sintomas como cefaléia, náusea e vômitos, devido ao aumento da pressão intracraniana, ao atingir e envolver a medula espinal a sua compressão pode levar a paraplegia e incontinência urinária e fecal.

O *International Classification of Childhood Cancer* nos diz que a LLA acomete órgãos extramedulares, ao qual é comum a recaída da doença mesmo após os tratamentos, testículos, rins, fígado e baço, são os mais atingidos conforme a progressão da doença. Algumas LLAs-B podem ser caracterizadas como anormalidades genéticas, já que podem ocorrer por alterações cromossômicas (Tabela 2), outros tipos de neoplasias que fazem partes deste nicho e requerem diagnósticos diferenciais são os linfomas de Hodgkin,

não-Hodgkin e linfoma de Burkitt.

Tabela 2 - Subtipos de Leucemia Linfóides Agudas de Células B classificadas pela OMS no ano de 2015. (Tabela adaptada do American Cancer Society, 2023)

Tipo de LLA	Alterações Cromossômicas ou Genéticas
Células B com Hipodiplodia	As células leucêmicas têm menos de 44 cromossomos
Células B com Hiperdiplodia	As células leucêmicas têm mais de 50 cromossomos
Células B com Translocação entre os cromossomos 9 e 22	Cromossomo Filadélfia, que cria o gene de fusão <i>BCR-ABL1</i> [t(9;22)]
Células B com uma Translocação	Entre o cromossomo 11 e outro
Células B com Translocação	Entre os cromossomos 12 e 21 [t(12;21)]
Células B com Translocação	Entre os cromossomos 1 e 19 [t(1;19)]
Células B com Translocação	Entre os cromossomos 5 e 14 [t(5;14)]
Células B com Amplificação	Uma porção do cromossomo 21 (iAMP21)
Células B com Translocações	Envolvendo certas tirosinas quinases ou receptores de citocinas

1.5 Adiponectina x Leucemia

O tecido adiposo é cada vez mais reconhecido como o maior órgão endócrino do corpo capaz de secretar diversas adipocinas, citocinas e quimiocinas que estão envolvidas no metabolismo energético e na imunidade (DENG, 2016). A adiponectina é uma adipocina expressada pelo tecido adiposo, mas pode ser secretada pelo endotélio. Alguns estudos apontam que a adiponectina é sintetizada por outros tecidos, incluindo osteoblastos, miócitos, hepatócitos e células epiteliais (OKAMOTO et al., 2006). O tecido adiposo exerce seus efeitos endócrinos liberando adipocinas que atuam como mensageiros químicos comunicando-se com outros órgãos para controlar uma série de sinais metabólicos (CHOI; 2020). A adiponectina é uma adipocina existente na forma de subunidades monoméricas de 30kD, possui estrutura semelhante a proteínas da família C1q e da família de TNF, com um domínio colágeno N-terminal e uma cabeça globular (LUO & LIU, 2016; WANG & SCHERER, 2016).

Composta pela união de monômeros, a adiponectina está presente nas células plasmáticas do sangue, possui três formas (Figura 5): a *Low Molecular Weight* (LMW-

Baixo peso molecular) com formato de trímero, a *Medium Molecular Weight* (MMW- Médio peso molecular) com formato de hexâmero, e a *High Molecular Weight* (HMW- Alto peso molecular) (LUO; LIU, 2016; TILG; MOSCHEN, 2006).

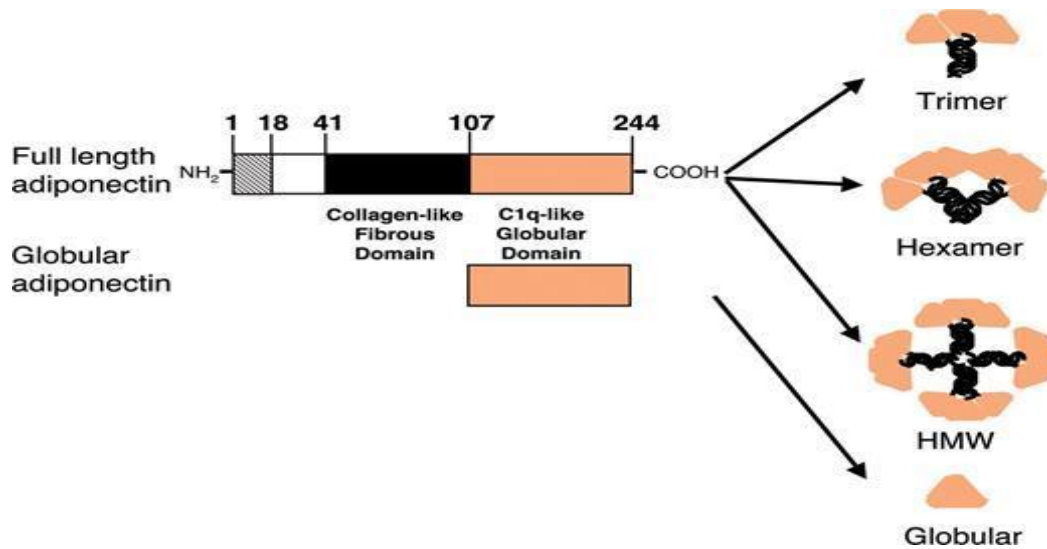


Figura 6. Estrutura da adiponectina e suas diferentes formas oligoméricas. Retirado de Okamoto et al., 2006.

Numerosos estudos demonstram efeitos sensibilizadores como a insulina, anti-aterogênicos e anti-inflamatórios (CHOI, 2020). Atua interferindo no funcionamento dos macrófagos, por inibir a fagocitose e a produção de IL-6 e TNF-Alpha, reduzindo a formação e maturação dos linfócitos B, diminuindo a resposta dos linfócitos T, induzindo a produção de citocinas anti-inflamatórias, tanto por macrófagos e células dendríticas, como IL-10 e IL-1Ra (LAGO *et al.*, 2007). Indicando que a adiponectina tem diferentes papéis fisiológicos de acordo com a isomeria em tecido efetor (CHOI, 2020). Reconhecer as funções das isomerias que compõem as adiponectinas facilitaria o desenvolvimento de terapias anti-inflamatórias, distúrbios e doenças metabólicas e autoimunes.

Segundo Angel *et al.*, existe a possível relação entre o CaP e a adiponectina, visando que quanto maior a agressividade do CaP maiores as chances da ação antiinflamatória da adiponectina sobre as células cancerosas, já outros estudos apontam que níveis mais baixos de adiponectina estão ligados ao aumento do risco de câncer, por não influenciar beneficemente a resposta antiinflamatória contra as células cancerosas que atingem a próstata, influenciando muitas vezes pelo estágio que a doença se apresenta, outro ponto é a caquexia avançada da doença pode apresenta maior concentração de adiponectina (GOKTAS *et al.*, 2005).

A adiponectina influencia diretamente na produção e na maturação das células linfoides do tipo B, dando a compreender que a leucemia linfóide do tipo B, pode ser

influenciadas pelas ações antiinflamatórias da adiponectina, possuindo algum efeito atenuador na progressão desta neoplasia e nas suas consequências sobre o tecido prostático.

6 CONCLUSÃO

Em conclusão podemos afirmar que a instalação da LLA-B alterou profundamente o comportamento dos animais conforme o avanço da doença, além de impactos no metabolismo que culminam com caquexia e dislipidemia. As análises do tecido prostático revelaram que os animais dos grupos leucêmicos, passaram a apresentar alta proliferação celular, principalmente no grupo nocaute pela falta da adiponectina. A maior presença de mastócitos no estroma prostático pode caracterizar maior processo inflamatório no tecido prostático. Em última análise podemos sugerir que a ausência da adiponectina favorece a progressão da leucemia e interfere nas vias de controle homeostático da próstata, porém estudos mais aprofundados se fazem necessários para uma melhor compreensão da função da adiponectina em relação a Leucemia Linfóide Aguda do tipo B e seus impactos no tecido prostático.

7 DADOS COMPLEMENTARES

Animais	de Nascimento	de Eutanásia	Animais	de Nascimento	de Eutanásia
AKO			57BL/6		
Controles			Controles		
1	21/05/2022	10/08/2022	2	10/05/2022	08/2022
3	30/10/2022	10/01/2023	13	10/01/2023	04/2023
4	20/11/2022	10/02/2023	14	10/01/2023	04/2023
5	20/11/2022	10/02/2023	15	10/01/2023	04/2023

6	25/11/2022	10/02/2023	16	10/01/2023	04/2023
7	25/11/2022	10/02/2023	17	10/01/2023	04/2023
8	17/12/2022	10/03/2023	18	10/01/2023	05/2023
9	17/12/2022	10/03/2023	19	10/01/2023	05/2023
10	17/12/2022	10/03/2023	20	10/01/2023	05/2023
11	20/11/2022	10/02/2023	21	10/01/2023	05/2023
12	20/11/2022	10/02/2023	22	10/01/2023	05/2023
Leucêmicos			Linfocitômicos		
1	21/05/2022	10/08/2022	5	10/05/2022	08/2022
2	21/05/2022	10/08/2022	6	10/05/2022	08/2022
3	21/05/2022	10/08/2022	7	10/05/2022	08/2022
4	21/05/2022	10/08/2022	8	10/05/2022	08/2022
9	18/01/2023	10/04/2023	20	10/01/2023	04/2023
10	18/01/2023	10/04/2023	21	10/01/2023	04/2023
11	18/01/2023	10/04/2023	22	10/01/2023	04/2023
12	18/01/2023	10/04/2023	23	10/01/2023	04/2023
13	18/01/2023	10/04/2023	24	10/01/2023	04/2023
14	18/01/2023	10/03/2023	25	10/01/2023	04/2023
15	18/01/2023	10/04/2023	26	10/01/2023	04/2023

16	18/01/2023	/04/2023	27	/01/2023	04/2023
17	18/01/2023	/04/2023	28	/01/2023	04/2023
18	18/01/2023	/04/2023	29	/01/2023	04/2023

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AARON, L. T.; FRANCO, O. E.; HAYWARD, S. W. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. *Urologic Clinics of North America*, 2016, v. 43, n. 3, p. 279–288.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia Básica; Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico*. 2013; Rio de Janeiro, 4ª ed, p. 336.

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. *Imunologia Celular e Molecular*, 2015, Rio de Janeiro, 8ª ed, p. 565.

American Cancer Society Medical and Editorial Content Team. About Acute Lymphocytic Leukemia. *American Cancer Society*, 2023, p. 11.

BANERJEE, P. P, BANERJEE, S, BROWN, T.R, ZIRKIN, B.R. Androgen action in prostate function and disease. 2018 Apr 1;6(2):62-77.

BARENDREGT. K., SOETERS. P., ALLISON. S., SOBOTKA. L. Basics in clinical nutrition: simple and stress starvation. 2008 v.3, p. 267-27.

BELL, K. J. L. et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *International Journal of Cancer*, [New York], Oct 2015 v. 137, n. 7, p. 1749-1757.

BOSLAND, M. C.; TUOMARI, D.L.; ELWELL, M. R.; SHIARAI, T.; WARD, J. M.; MCCONNELL, R. F. Proliferative lesions of the prostate and other accessory sex gland in male rat, *Guides for toxicology pathology*. Washington, DC. 1998.

BURDEN, H. P.; HOLMES, C.H.; PERSAD, R.; WHITTINGTON, K. Prostatasomes—their effects on human male reproduction and fertility. 2006, v. 12, n. 3, p. 283–292.

CENTER, M. M. et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. 2012. v. 61, p. 1079–1092.

CHO, H.M; DOSS,H.M; KIM, K.S. Multifaceted Physiological Roles of Adiponectin in

Inflammation and Diseases. 2020 Int J 12;21(4):1219.

CUNHA, G. R., DONJACOUR, A.A., COOKE, P.S., MEE, S., BIGSBY, R.M., HIGGINS, S.J., SUGIMURA, Y., The endocrinology and developmental biology of the prostate. 1987. 8, 338–362.

CUNHA, G. R. VEZINA, C. M. ISAACSON, D. et al. Development of the human prostate. 2018 v.103, p.24-45.

DALAMAGA, M. DIAKOPOULOS, K. N. MANTZOROS, C. S. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. 2012 Aug;33.

DALAMAGA M, CROTTY, B.H, FARGNOLI, J, PAPADAVID, E, LEKKA A, Triantafilli M, Karmaniolas K, Migdalis I, Dionyssiou-Asteriou A, Mantzoros CS. B-cell chronic lymphocytic leukemia risk in association with serum leptin and adiponectin: a case-control study in Greece. 2010 Sep;21(9):1451-9.

DENG, T., LYON, C. J., BERGIN, S., CALIGIURI, M. A., & HSUEH, W. A.. Obesity, Inflammation, and Cancer. 2016. 11(1), 421–449.

DUTTA, S., SENGUPTA, P. Men and Mice: Relating their ages. 2016. v 152. 244-248.

FANCIS, J.C, SWAIN A. Prostate Organogenesis. 2018 Jul 2;8(7):a030353.

GERBAULET, A. HARTMANN, K. MEKORI, Y.A. Mast cell apoptosis. 2006;315:407-23.

GONZAGA, A. C. R. 2013. Estudo comparativo do perfil apoptótico ativado pelas vias intrínseca e extrínseca na próstata ventral de ratos durante o envelhecimento. Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular - Universidade Federal de Minas Gerais, 1 - 75.

GOKTAS, S., YILMAZ, M. I., CALGLAR, K., SONMEZ, A., KILIC, S., & BEDIR, S. (2005). Prostate cancer and adiponectin. 2005, 65(6), 1168–1172.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil /

Instituto Nacional de Câncer ,v. 2022, p. 162, Rio de Janeiro.

JAIN, N. GURBUXANI, S. RHEE, C. STOCK, W. Capítulo 65: Leucemia Linfoblástica Aguda em Adultos. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop H, Weitz J, Anastasi J, eds. 2013 6ª edição. Filadélfia, Pensilvânia.

KIERZENBAUM, A. L.: TRES, L. L. Transporte e manutenção de espermatozoides. 3ª edição. Rio de Janeiro 2012. Cap. 21, p.625.

KLIEWER, S. A. SUNDSHET, S. S. JONES, S. A. BROWN, P. J WISELY, G. B. KOBLE, C. S, et al. Fatty acids and eicosanoids regulate gene expression through direct interactions with peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma.. 1997;94(9):4318-23.

KOUTNIKOVA, A. COCK, T. A. WATANABE, M. HOUTEN, S.M. CHAMPY, M. F. DIERICH, A. et al. Compensation by the muscle limits the metabolic consequences of lipodystrophy in PPAR gamma hypomorphic mice. *U S A*. 2003;100(24):14457-62.

LAGO, F. et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. 2007, v. 3, n. 12, p. 716–724.

LANGFORD, D., BAILEY, A., CHANDA, M. et al. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. 2010, 7, p. 447–449.

LEE HM, LEE HJ, CHANG JE. Inflammatory Cytokine: An Attractive Target for Cancer Treatment. 2022, 10(9):2116.

LIU, Y.; SWEENEY, G. Adiponectin action in skeletal muscle. 2014, v. 28, n. 1, p. 33–4.

LUO, Y.; LIU, M. Adiponectin: A versatile player of innate immunity. 2016 v. 8, n. 2, p. 120–128.

Mallardo M, Scalia G, Raia M, Daniele A, Nigro E. The Effects of Adiponectin on the Behavior of B-Cell Leukemia Cells: Insights from an In Vitro Study. 2023 Sep 21;11(9):2585.

MARKER, P.C., STEPHAN, J.P., LEE, J., BALD, L., MATHER, J.P., CUNHA, G.R. fucosyltransferase1 and H-type complex carbohydrates modulate epithelial cell proliferation during prostatic branching morphogenesis. 2001, 233, 95–108.

MCNEAL, J. E. Normal histology of the prostate. 1988 Aug;12(8):619-33.

MOSCHEN, A. TILG, H. Adipocitocinas: mediadores que ligam tecido adiposo, inflamação e imunidade. 2006, 6 , 772–783.

OKAMOTO, Y. et al. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. 2006, v. 110, n. 3, p. 267–278.

PINHO, K. H. S.; PAIVA, M. J.; OLIVEIRA, R. A. C. Leptin and adiponectin: role of these hormones in metabolic processes and its deregulation. 2022, v. 11, n. 2, e34711225144.

PRINS, G. S., PUTZ, O. Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. 2008 v. 79, p. 641-659.

QUEIROZ, J. C. F; ALONSO-VALE, M. I. C; CURI, R.; LIMA, F. B.; Control of adipogenesis by fatty acids. 2009 v. 5.

ROY-BURMAN, P.; WU, H.; POWELL, W. C.; HAGENKORD, J.; COHEN, M. B. Genetically defined mouse models that mimic natural aspects of human prostate cancer development. 2004. v. 11, n. 2, p. 225–54, 2004.

SCARANO, W. R. BEDRAT, A. et al. Exposição a uma mistura de ftalato ambientalmente relevante durante o desenvolvimento da próstata Induz regulação positiva de microRNA e modulação do transcriptoma em ratos. set. 2019. Volume 171, Edição , páginas 84–97.

SCHRÖDER, F. H. et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. 2014 v. 384, n. 9959, p. 2027-2035.

SOUZA, G. D. CZECKO, N. G. MOREIRA, H. et al. Citofotométrica expressão do fator de proliferação celular ki-67 no colóide da tireoide e no carcinoma papilar da tireoide. *Rev. Col. Bras. Cir.* 2009; 36(2): 105-109.

TILG, H.; MOSCHEN, A. R. Adipocytokines: Mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity.2006. v. 6, n. 10, p. 772–783..

TIMMS, B. G. Prostate development: a historical perspective,. v. 76, Issue 6, 2008, P 565-577.

THOMSON, A. A, CUNHA, G. R. MARKER, P. C. Prostate development and pathogenesis. 2008 Jul;76(6):559-64.

TOIVANEN, R. MOHAN, A. SHEN, M. Os progenitores basais contribuem para a reparação do epitélio da próstata após anoikis luminal induzido.2016; 6:660–7.

TORTORA, G. J; DERRICKSON, B. *Princípios de Anatomia e Fisiologia*, 10ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan LTDA, 2010. Cap. 28, p. 1239.

WEDEMEYER, J.; GALLI, S.J. Mast cells and basophils in acquired immunity. 2000, 56, p. 936-955.

YANAI, H. YOSHIDA, H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. 2019, 20(5), 1190.

YACOUB, J. H. OTO, A. MR Imaging of Prostate Zonal Anatomy. 2018 Mar;56(2):197-209.