

# RESSALVA

Atendendo solicitação da autora,  
o texto completo desta tese será  
disponibilizado somente a partir  
de 30/08/2023



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

Nayara Fernanda da Costa Castro

**Efeitos da exposição ao  $\beta$ -Cariofileno na próstata ventral de  
gerbilos adultos após a suplementação pela Testosterona**

São José do Rio Preto  
2021

Nayara Fernanda da Costa Castro

**Efeitos da exposição ao  $\beta$ -Cariofileno na próstata ventral de gerbilos adultos após a suplementação pela Testosterona**

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

Financiadora: CAPES  
CNPq – Proc.432360/2018-2

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Simone Leite  
Vilamaior

São José do Rio Preto  
2021

C355e

Castro, Nayara Fernanda da Costa

Efeitos da exposição ao  $\beta$ -Cariofileno na próstata ventral de gerbilos adultos após a suplementação pela testosterona / Nayara Fernanda da Costa Castro. -- São José do Rio Preto, 2021  
143 f. : il., tabs.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto  
Orientadora: Patrícia Simone Leite Vilamaior

1. Próstata. 2. Testosterona. 3. Hiperplasia. 4.  $\beta$ -Cariofileno. 5. Gerbilos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Nayara Fernanda da Costa Castro

**Efeitos da exposição ao  $\beta$ -Cariofileno na próstata ventral de gerbilos adultos após a suplementação pela Testosterona**

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

Financiadora: CAPES  
CNPq – Proc.432360/2018-2

**Comissão Examinadora**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Simone Leite Vilamaior  
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto  
Orientadora

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Daniele Lisboa Ribeiro  
UFU – Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Dr. Manoel Francisco Biancardi  
UFG – Universidade Federal de Goiás

Prof. Dr. Luis Antonio Justulin Junior  
UNESP – Câmpus de Botucatu

Prof. Dr. Mateus Rodrigues Beguelini  
UFOB– Universidade Federal do Oeste da Bahia

São José do Rio Preto  
30 de agosto de 2021

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus por me abençoar com a vida, pela oportunidade concedida em trabalhar com o que eu gosto e por me guiar nessa jornada.

Aos meus pais Valter e Sandra pelo amor incondicional e pelo esforço em proporcionar sempre o melhor. Obrigada por me ensinarem a valorizar o estudo e ir sempre em busca do conhecimento. Agradeço pelo apoio, por acreditarem em mim e pelas vibrações em cada conquista minha. Também agradeço à minha irmã Nathalia pela força, amizade e incentivo.

Ao Marcos, meu marido e amigo, pelos conselhos, pelo apoio emocional, pela extrema paciência e por entender minhas ausências durante a realização das etapas do doutorado. Sem você ao meu lado seria muito mais difícil concluir esse ciclo.

À minha orientadora Profa. Dra. Patrícia Simone Leite Vilamaior pela oportunidade, por confiar na minha capacidade e me acolher como aluna desde a Iniciação Científica. Obrigada por ser tão solícita, por compartilhar seus conhecimentos para a concretização deste trabalho e, principalmente pela paciência.

Ao Prof. Dr. Sebastião Roberto Taboga por permitir a realização deste estudo no Laboratório de Microscopia e Microanálise e, por gentilmente, auxiliar e transmitir seus ensinamentos sempre que necessário.

Aos membros da comissão examinadora do Exame de Qualificação, Profa. Dra. Ana Paula Girol e Profa. Dra. Ellen Cristina Rivas Leonel, pelo cuidado e atenção na análise dos resultados prévios da tese e pelas valiosas sugestões.

Aos membros titulares e suplentes da comissão examinadora Profa. Dra. Daniele Lisboa Ribeiro, Prof. Dr. Luis Antonio Justulin Junior, Prof. Dr. Manoel Francisco Biancardi, Prof. Dr. Mateus Rodrigues Beguelini, Profa. Dra. Ana Paula da Silva Perez, Profa. Dra. Cristiane Damas Gil e Dra. Fabiane Ferreira Martins, por terem aceitado o convite e por se dedicarem na leitura e nas contribuições para o enriquecimento deste estudo.

Ao IBILCE por toda contribuição na minha formação e por ter disponibilizado o espaço físico para a realização deste trabalho. Também agradeço aos docentes do Instituto pelos ensinamentos compartilhados.

Ao programa de Pós-Graduação em Biociências, ao departamento de Biologia e à Seção Técnica de Pós-Graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, à qual agradeço. Também sou grata ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro a este trabalho (nº 432360/2018-2).

Aos colegas, que estão vinculados ou que já passaram pelo LMM e por outros laboratórios do IBILCE: Ágata, Alana, Ana Cláudia, Carol Negrin, Carol Bedolo, Ellen, Fernanda, Guilherme, Gustavo, Julia, Juliana, Leonardo, Luana, Luiz, Mariele, Mariana, Simone, Thalles, Vanessa e Vitor. Obrigada pela ajuda, conselhos e conversas trocadas durante a rotina no laboratório. Em especial aos amigos Carol Bedolo, Ellen, Fernanda, Gustavo, Luiz e Mariele pelas orientações, pelos desabafos e muitas risadas ao longo desses anos.

À Fernanda, uma amiga que o doutorado me deu, minha parceira de experimento em todas as etapas da realização deste trabalho. Tenho muita saudade das nossas “sessões terapias” durante o trabalho no laboratório e das conversas nos fins de semana e feriados após as gavagens e aplicações. Muito obrigada por ser tão prestativa, pela paciência e pela imensa ajuda para que eu pudesse concluir essa etapa.

Ao Luiz Henrique pela disponibilidade e pelo auxílio dado na execução prática e teórica deste trabalho, pela parceria, pelos conselhos sinceros e construtivos e por se tornar um amigo após o início do doutorado.

Mais uma vez eu agradeço à Ellen pelos conselhos, ensinamentos e como ela mesma diz “pelos pitacos” muito valiosos para melhorar este trabalho. Também sou grata pela paciência em me ensinar a fazer o tão temido e desejado western blotting.

Ao técnico Luiz Roberto Falleiros Junior pelo auxílio na realização da parte prática do trabalho, pela amizade e por tornar a rotina no laboratório mais divertida.

À Profa. Dra. Fernanda Cristina Alcantara dos Santos pelas valiosas contribuições para a finalização do segundo artigo e, aproveito para agradecer antecipadamente o auxílio que será dado nos outros trabalhos, antes das submissões.

À Profa. Dra. Rejane Maira Goés por disponibilizar o uso do biofreezer do laboratório de Histofisiologia da Reprodução e Desregulação Endócrina para o armazenamento das amostras biológicas.

À Profa. Dra. Paula Rahal e Profa. Dra. Marília de Freitas Calmon Saiki por todo o suporte e por disponibilizar o uso do laboratório de Estudos Genômicos para a realização da técnica de western blotting.

À Profa. Dra. Eliane Gonçalves de Freitas por disponibilizar o uso do laboratório de Comportamento de Peixes para a realização das dosagens hormonais e, também, à Ana Carolina Gauy por gentilmente nos acompanhar durante essas análises.

À Profa. Dra. Mary Massumi Itoyama por gentilmente disponibilizar o uso do Laboratório de Citogenética e Molecular de Insetos durante as etapas finais da parte prática do estudo.

Ao Prof. Dr. Peter James Harris pela revisão, da língua inglesa, dos manuscritos gerados nesse estudo.

“Que todos os nossos esforços estejam sempre focados no desafio à impossibilidade. Todas as grandes conquistas humanas vieram daquilo que parecia impossível”.

Charles Chaplin

## RESUMO

A glândula prostática é muito suscetível às alterações nos níveis dos andrógenos, que podem desempenhar um importante papel no desenvolvimento da hiperplasia prostática benigna (HPB). O uso de compostos naturais no tratamento da HPB vem crescendo e tem demonstrado efeitos benéficos à próstata. O  $\beta$ -Cariofileno (BCP) é um composto fitocanabinoide que está presente em diferentes espécies de plantas e possui efeitos anti-inflamatório, apoptótico, antiangiogênico e pode estar relacionado com a inibição da proliferação de uma variedade de células tumorais, inclusive da próstata. Porém, esses estudos, até o momento, se restringiam aos efeitos do BCP em células em cultura, sendo necessário o conhecimento desses efeitos em modelos animais. Dessa forma, o presente trabalho avaliou as alterações provocadas pela testosterona na próstata ventral e analisou os efeitos do BCP na HPB induzida pela testosterona na próstata ventral de gerbilos adultos. Para tal foram utilizados gerbilos machos adultos submetidos a diferentes condições experimentais: injeções subcutâneas de testosterona (3 mg/kg), em dias alternados, durante 4 semanas e eutanasiados, imediatamente (grupo 1) e 30 dias (grupo 2) após o término do experimento; administração diária de BCP (50 mg/kg/dia), via gavagem, por 4 semanas, em gerbilos intactos (grupo 3) e que receberam a suplementação pela testosterona por 30 dias (grupo 4), além dos animais pertencentes ao grupo controle (grupo 5), que não receberam nenhum tratamento ou suplementação. Foram realizadas análises morfológicas, morfométricas, estereológicas, imuno-histoquímicas, sorológicas e da expressão de proteínas na próstata ventral. Os resultados obtidos demonstraram que a suplementação pela testosterona promoveu o estabelecimento de lesões, de proliferação, aumento da quantidade de células inflamatórias e alterou a proporção entre os compartimentos teciduais prostáticos nos grupos 1 e 2, que receberam somente a testosterona. A administração de BCP em gerbilos com HPB reduziu a frequência de células proliferativas e inflamatórias nos compartimentos epitelial e estromal e de macrófagos no estroma. As análises dos receptores hormonais mostraram o aumento da frequência da 5  $\alpha$ -redutase 2 na próstata de todos os grupos experimentais comparado ao controle, do receptor de andrógeno (AR) nos grupos 1 e 2 e a redução desse receptor nos grupos 3 e 4. Além disso, foi observado o aumento da expressão do receptor de estrógeno do tipo  $\beta$  (ER- $\beta$ ) no grupo 4 comparado ao grupo 2 indicando um possível efeito anti-proliferativo do BCP na hiperplasia prostática. Também foi verificado o aumento das células em

apoptose após o tratamento com o fitocanabinoide em ambos os grupos 3 e 4. Assim, conclui-se que a suplementação pela testosterona foi suficiente para induzir a HPB e essa condição hiperplásica se manteve mesmo após 4 semanas do fim do experimento e, pela primeira vez demonstrado em modelo animal, que o BCP apresentou efeitos positivos para a próstata hiperplásica, como a redução da proliferação e inflamação, indicando resultados promissores no tratamento da HPB.

**Palavras-chave:** Próstata. Testosterona. Hiperplasia.  $\beta$ -Cariofileno. Gerbilos.

## ABSTRACT

The prostate gland is very susceptible to changes in androgen levels, which can play an important role in the development of benign prostatic hyperplasia (BPH). The use of natural compounds in the treatment of BPH has been growing and has shown beneficial effects on the prostate. The phytocannabinoid  $\beta$ -Caryophyllene (BCP) is present in different plant species and has anti-inflammatory, apoptotic, antiangiogenic effects and may be related to the inhibition of proliferation of a variety of tumor cells, including the prostate. However, these studies have been restricted to the effects of BCP in cultured cells and the knowledge of these effects is necessary for the experimental models. Thus, the present study evaluated the changes caused by testosterone in the ventral prostate and analyzed the effects of BCP on testosterone-induced BPH in the ventral prostate of adult gerbils. In order, we used adult male gerbils submitted to different experimental conditions: subcutaneous applications of testosterone (3 mg/kg), on alternate days, for four weeks and euthanized, immediately (group 1) and 30 days (group 2) after the end of the experiment; daily administration of BCP (50 mg/kg/day), via gavage, for four weeks, in intact gerbils (group 3) and that received supplementation by testosterone during 30 days (group 4), and animals from the control group (group 5), which received no treatment or supplementation. Morphological, morphometric, stereological, immunohistochemical, serological, and protein expression analyses were performed on the ventral prostate. The results showed that testosterone supplementation promoted the establishment of lesions, cell proliferation, increased number of inflammatory cells and altered the proportion between prostatic tissue compartments in the groups 1 and 2 that received testosterone alone. BCP administration in gerbils with BPH reduced the frequency of proliferative and inflammatory cells in the epithelial and stromal compartments and macrophages in the stroma. Hormone receptor analyses showed an increase in the frequency of 5  $\alpha$ -reductase 2 in the prostate of all experimental groups compared to the control, of the androgen receptor (AR) in groups 1 and 2, and a reduction of this receptor in groups 3 and 4. In addition, the estrogen receptor type  $\beta$  (ER-  $\beta$ ) expression increased in group 4 compared to group 2 indicating a possible anti-proliferative effect of BCP on prostatic hyperplasia. The increase of cells in apoptosis after the phytocannabinoid treatment was also observed in both groups 3 and 4. In conclusion, the testosterone supplementation was sufficient to induce BPH and this hyperplastic condition remained even four weeks after the end of the experiment and, for the first

time demonstrated in an animal model, that BCP showed positive effects for the hyperplastic prostate, such as reduced proliferation and inflammation, indicating promising results in the treatment of BPH.

**Keywords:** Prostate. Testosterone. Hyperplasia.  $\beta$ -Caryophyllene. Gerbils.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### Introdução

Figura 1 – Anatomia da próstata humana e de roedores	16
Figura 2 – Componentes celulares dos compartimentos prostáticos	18
Figura 3 – Conversão da testosterona em di-hidrotestosterona e estradiol	20
Figura 4 – Ação de andrógenos e de fatores de crescimento na proliferação e morte celular prostática	21
Figura 5 – O gerbilo da Mongólia e o seu complexo prostático	24
Figura 6 – Diferentes formas estruturais do $\beta$ -Cariofileno	26

### Artigo 1

Figura 1 – Alterações morfológicas ocasionadas pela testosterona na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	59
Figura 2 – Análise da imunexpressão da enzima 5 $\alpha$ -redutase 2, do receptor de andrógeno e da densidade relativa das proteínas desse receptor na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	60
Figura 3 – Imunexpressão da fosfo-histona H3, da ciclo-oxigenase 2 e de macrófagos F4/80 na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	61
Figura 4 – Imunexpressão das metaloproteinases de matriz tipo 2 e 9 na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	62

### Artigo 2

Figura 1 – Representação esquemática dos tratamentos e dos grupos experimentais	88
Figura 2 – Análise morfológica da próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	89
Figura 3 – Incidência e multiplicidade das lesões presentes na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	90
Figura 4 – Imunexpressão da fosfo-histona H3 e da ciclo-oxigenase 2 na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	91
Figura 5 – Imunexpressão de macrófagos F4/80 e CD163 na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais	92

### Artigo 3

- Figura 1 – Análise morfológica da próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais 117
- Figura 2 – Imunoexpressão da enzima 5  $\alpha$ -redutase 2 e do receptor de andrógeno na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais 118
- Figura 3 – Imunoexpressão dos receptores de estrógeno tipo  $\alpha$  e  $\beta$  na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais 119
- Figura 4 – Densidade relativa do receptor de andrógeno e dos receptores de estrógeno tipo  $\alpha$  e  $\beta$  na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais 120
- Figura 5 – Análise das células em apoptose na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais 121
- Figura 6 – Níveis séricos hormonais do 17  $\beta$ -estradiol presente nos gerbilos dos diferentes grupos experimentais 122

## LISTA DE TABELAS

### Artigo 1

Tabela 1 – Parâmetros biométricos e hormonais de gerbilos dos diferentes grupos experimentais 57

Tabela 2 – Parâmetros morfométricos e estereológicos da próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais 57

Tabela 3 – Incidência e multiplicidade das lesões presentes na próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais 58

### Artigo 2

Tabela 1 – Descrição dos anticorpos utilizados nas análises imunohistoquímicas 86

Tabela 2 – Parâmetros biométricos e hormonais de gerbilos dos diferentes grupos experimentais 87

### Artigo 3

Tabela 1 – Parâmetros estereológicos e morfométricos da próstata ventral de gerbilos dos diferentes grupos experimentais 116

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

<b>5<math>\alpha</math>R</b>	5 $\alpha$ -redutase
<b>AR</b>	receptor de andr3geno
<b>BCP</b>	$\beta$ -Cariofileno
<b>BCPO</b>	3xido de $\beta$ -Cariofileno
<b>CB</b>	canabinoides
<b>CML</b>	c3lulas musculares lisas
<b>DHEA</b>	dehidroepiandrosterona
<b>DHT</b>	di-hidrotestosterona
<b>(E)-BCP</b>	trans-cariofileno
<b>ER-<math>\alpha</math></b>	receptor de estr3geno tipo $\alpha$
<b>ER-<math>\beta</math></b>	receptor de estr3geno tipo $\beta$
<b>HPB</b>	Hiperplasia Prost3tica Benigna
<b>LUTS</b>	sintomas do trato urin3rio inferior
<b>MEC</b>	matriz extracelular
<b>MMP</b>	metaloproteinase de matriz extracelular
<b>NIP</b>	neoplasia intraepitelial prost3tica
<b>PAP</b>	fosfatase 3cida prost3tica
<b>PSA</b>	ant3geno prost3tico espec3fico
<b>RCB1</b>	receptor de canabinoides tipo 1
<b>RCB2</b>	receptor de canabinoides tipo 2
<b>S-DHEA</b>	sulfato de dehidroepiandrosterona
<b>T</b>	testosterona
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	fator de crescimento de transforma3o $\beta$
<b>(Z)-BCP</b>	(Z) - $\beta$ -Cariofileno ou iso-cariofileno

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b>	16
1.1. A glândula prostática	16
1.2. Regulação hormonal da próstata	18
1.3. Hiperplasia prostática benigna e suplementação pela testosterona	20
1.4. O gerbilo da Mongólia como um modelo para estudos da próstata	23
1.5. Efeitos do tratamento fitoterápico na próstata	24
1.6. $\beta$ -Cariofileno	25
<b>2. JUSTIFICATIVA</b>	28
<b>3. HIPÓTESE</b>	29
<b>4. OBJETIVOS</b>	30
4.1. Objetivos gerais	30
4.2. Objetivos específicos	30
<b>5. RESULTADOS</b>	31
5.1. Artigo 1. Testosterone supplementation alters the $5\alpha R2$ , the proliferation and prostatic lesions even four weeks after the end of the hormonal administration in the ventral prostate of mature gerbils	32
5.2. Artigo 2. Therapeutics effects of $\beta$ -caryophyllene on proliferative disorders and inflammation of the gerbil prostate	63
5.3. Artigo 3. $\beta$ -caryophyllene treatment regulates the expression of hormonal receptors and apoptotic activity in testosterone-induced benign prostatic hyperplasia.	93
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	123
<b>REFERÊNCIAS</b>	124
<b>ANEXO A – Certificado de Experimentação Animal</b>	143

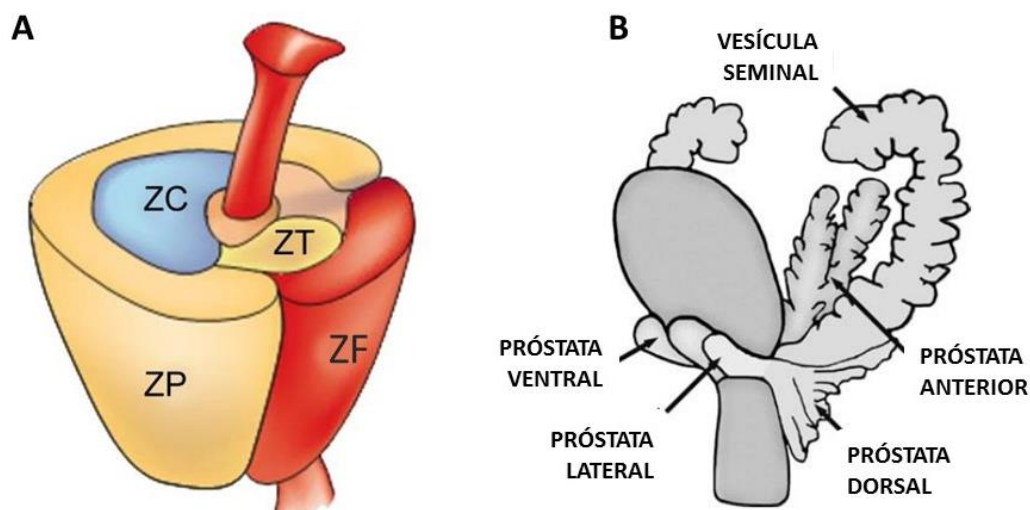
## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1. A glândula prostática

A próstata é uma glândula acessória do sistema reprodutor de mamíferos e, em machos está localizada abaixo da bexiga urinária (AARON; FRANCO; HAYWARD, 2016; VERZE; CAI; LORENZETTI, 2016). É responsável pela produção de nutrientes, manutenção do gradiente iônico e por propiciar o pH ideal que irão compor o fluido seminal e contribuir com a motilidade e a sobrevivência dos espermatozoides, garantindo o sucesso reprodutivo (UNTERGASSER; MADERSBACHER; BERGER, 2005).

A glândula prostática adulta é composta por uma estrutura túbulo-alveolar (PRICE; D., 1961; ROCHEL et al., 2007). Em humanos, a próstata possui morfologia mais compacta e é diferenciada nas zonas central, de transição, periférica e fibromuscular (Figura 1A) (CROWLEY et al., 2020; DE MARZO et al., 2007; MCNEAL, 1988). Entretanto, a próstata de roedores é dividida em lobos distintos, são eles: anterior ou glândula coaguladora, ventral, lateral e dorsal (Figura 1B), sendo que esses dois últimos podem ser encontrados agrupados em alguns animais, sendo denominados de lobo dorsolateral (CROWLEY et al., 2020; HAYWARD; CUNHA, 2000; SHAPPELL et al., 2004).

**Figura 1.** Representação esquemática da próstata humana (A) e de roedores (B). Zona central (ZC), zona periférica (ZP), zona de transição (ZT) e zona fibromuscular (ZF).



FONTE: Extraído e adaptado de DE MARZO et al., 2007; RISBRIDGER; TAYLOR, 2006.

Histologicamente, a próstata é composta pelos compartimentos luminal, epitelial e estromal (Figura 2). O epitélio prostático é pseudoestratificado e apresenta quatro tipos de células (basais, secretoras luminais, intermediárias e neuroendócrinas) que reagem diferentemente aos hormônios esteroides (RISBRIDGER; TAYLOR, 2006; RUMPOLD et al., 2002). As células secretoras luminais são os tipos mais frequentes no compartimento epitelial e são responsáveis pela síntese e secreção de proteínas, incluindo o antígeno prostático específico (PSA) e a fosfatase ácida prostática (PAP), em direção ao lúmen (MARKER et al., 2003; RISBRIDGER; TAYLOR, 2006).

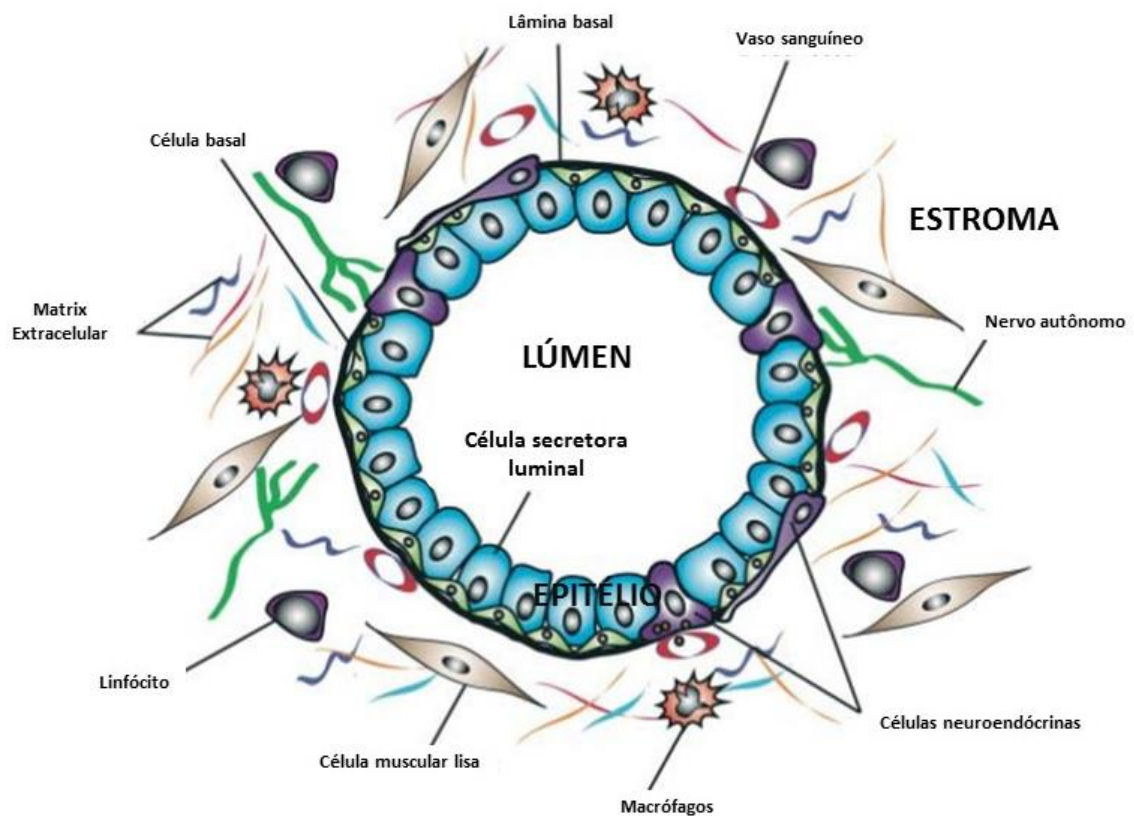
As células epiteliais basais atuam como fonte progenitora das células secretoras (RISBRIDGER; TAYLOR, 2006). Na próstata humana, as células basais se distribuem de modo contínuo entre a membrana basal e as células secretoras. Porém, em roedores são encontradas em menor quantidade e dispersas em uma camada descontínua ao redor dos ductos prostáticos (MARKER et al., 2003). No compartimento epitelial ainda podem ser encontradas as células neuroendócrinas que estão presentes em menor frequência e também, as células intermediárias (MARKER et al., 2003) e outros tipos celulares, como os macrófagos e os linfócitos (CHATTERJEE, 2003; SFANOS et al., 2018).

A lâmina basal faz a separação do epitélio e do estroma (CZYZ; SZPAK; MADEJA, 2012; SCHAUER; ROWLEY, 2011). A interação física e bioquímica entre os constituintes estromais e epiteliais é crucial para a manutenção e o funcionamento da glândula prostática (LEVESQUE; NELSON, 2018). O compartimento estromal é composto por células musculares lisas (CML), fibroblastos, células endoteliais, células nervosas, telócitos e infiltrados celulares como os linfócitos, macrófagos e mastócitos, imersos em uma matriz extracelular (MEC) associada a fatores de crescimento, moléculas reguladoras e enzimas remodeladoras (CHATTERJEE, 2003; CORRADI et al., 2013; CZYZ; SZPAK; MADEJA, 2012; FELISBINO et al., 2019; GANDAGLIA et al., 2013; MARKER et al., 2003; ROY-BURMAN et al., 2004; SFANOS et al., 2018; TUXHORN; AYALA; ROWLEY, 2001).

As CML são o tipo celular mais frequente no estroma e atuam na contração durante a ejaculação, de modo a auxiliar na eliminação da secreção prostática na uretra e, juntamente com os fibroblastos estão relacionadas com a produção de fatores autócrinos e parácrinos que contribuem para a homeostase prostática (MARKER et al., 2003; ROCHEL et al., 2007). Além disso, essas células também

propiciam um microambiente adequado composto por fibras elásticas e colágenas (DE CARVALHO; TABOGA; VILAMAIOR, 1997; DE CARVALHO; VILAMAIOR; TABOGA, 1997; VILAMAIOR et al., 2000), proteoglicanos (KOFOED et al., 1990; LEVESQUE; NELSON, 2018), laminina (DE CARVALHO; LINE, 1996) e metaloproteinases de matriz extracelular (MMPs) (KIANI et al., 2020), que auxiliam na estrutura, na flexibilidade e na permeabilidade da MEC (LEVESQUE; NELSON, 2018; TUXHORN; AYALA; ROWLEY, 2001).

**Figura 2.** Componentes celulares dos compartimentos da próstata madura.



FONTE: Extraído e adaptado de BARRON; ROWLEY, 2012.

## 1.2. Regulação hormonal da próstata

Os hormônios esteroides, como os andrógenos e os estrógenos, estão envolvidos na formação, no desenvolvimento e na manutenção da próstata (THOMSON; CUNHA; MARKER, 2008; VICKMAN et al., 2020; WILSON, 2011). A produção de andrógenos é regulada pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal (KLUTH et al., 2014) e a testosterona (T) é o principal andrógeno circulante no

organismo masculino, sendo produzida, em sua maioria, pelos testículos (ROEHRBORN, 2008; WILSON, 2011). As glândulas adrenais também produzem andrógenos circulantes, são esses: dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de dehidroepiandrosterona (S-DHEA) e androstenediona (HO; HABIB, 2011). Apesar desses andrógenos serem produzidos em menor quantidade, eles podem ser convertidos em metabólitos de esteroides mais ativos e atuar indiretamente no crescimento e na manutenção da glândula prostática (HO; HABIB, 2011; ZONG; GOLDSTEIN, 2013).

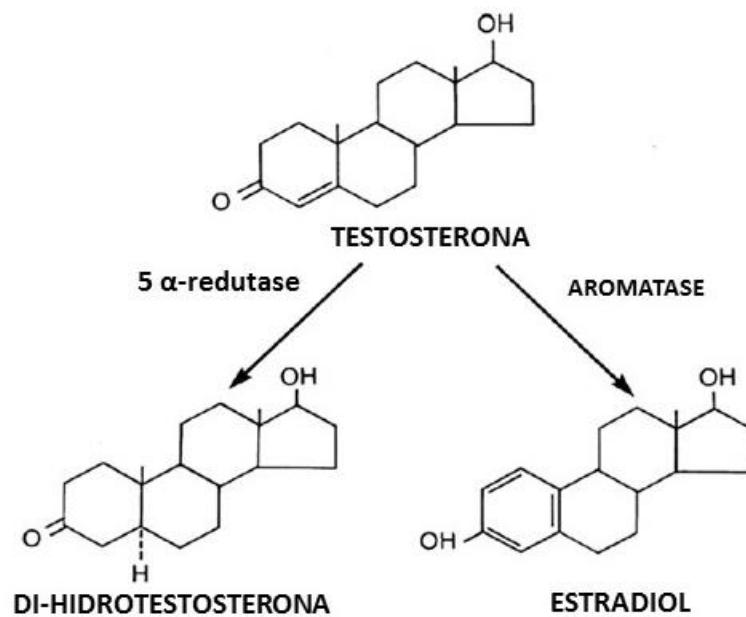
Os andrógenos prostáticos, oriundos de distintos locais do organismo, são encontrados na forma de di-hidrotestosterona (DHT) que é sintetizada a partir da T pela ação da enzima 5  $\alpha$ -redutase (5 $\alpha$ R) (Figura 3) (ROBITAILLE; LANGLOIS, 2020; VERZE; CAI; LORENZETTI, 2016; WILSON, 2011). Existem três tipos de enzimas 5  $\alpha$ -redutases (5 $\alpha$ R1, 5 $\alpha$ R2 e 5 $\alpha$ R3) e todas são expressas na próstata de mamíferos, porém a 5 $\alpha$ R2 é a mais comum (ROBITAILLE; LANGLOIS, 2020; VICKMAN et al., 2020; ZHU; IMPERATO-MCGINLEY, 2009).

A T e a DHT ligam-se aos receptores de andrógenos (ARs) presentes no epitélio e no estroma prostático, entretanto a DHT tem mais afinidade com o AR (NIETO; RIDER; CRAMER, 2014; ROEHRBORN, 2008; THOMSON; CUNHA; MARKER, 2008). O AR é o mediador da ação androgênica em todos os tecidos que são andrógeno-dependentes (NIETO; RIDER; CRAMER, 2014). De acordo com o microambiente e os níveis hormonais, os ARs podem tanto estimular como inibir a proliferação celular (NIETO; RIDER; CRAMER, 2014). Além disso, o AR presente no estroma é necessário para a diferenciação e a proliferação das células epiteliais durante o desenvolvimento e a expressão de AR epitelial é essencial para que a glândula prostática exerça sua atividade secretória (CUNHA; CHUNG, 1981; DONJACOUR, 1993).

Os estrógenos podem ser convertidos, a partir da T, pela enzima aromatase, em estradiol (Figura 3), sendo o 17 $\beta$ -estradiol o mais comum nos homens (HO; HABIB, 2011; NICHOLSON; RICKE, 2011; WILSON, 2011). Eles também são hormônios importantes para a regulação do crescimento prostático durante todos os estágios da vida (ELLEM; RISBRIDGER, 2009). Na próstata, a ação dos estrógenos pode ser mediada pelos receptores de estrógeno do tipo  $\alpha$  (ER- $\alpha$ ) e do tipo  $\beta$  (ER- $\beta$ ) (COOKE et al., 2017). Nas diferentes espécies de mamíferos, esses receptores estão localizados em todos os compartimentos prostáticos, porém o ER- $\alpha$  pode ser mais

expresso no estroma e o ER- $\beta$  no epitélio, o que indica que eles podem desempenhar efeitos distintos (HO; HABIB, 2011). O ER- $\alpha$  pode estar envolvido com o estímulo à proliferação e no estabelecimento da inflamação, enquanto que o ER- $\beta$  pode exercer o papel anti-proliferativo, anti-inflamatório e apoptótico (HO; HABIB, 2011; RISBRIDGER; ELLEM; MCPHERSON, 2007; WARNER et al., 2020).

**Figura 3.** Conversão de testosterona em di-hidrotestosterona e estradiol.



FONTE: Extraído e adaptado de WILSON, 2011.

### 1.3. Hiperplasia prostática benigna e suplementação pela testosterona

A Hiperplasia Prostática Benigna (HPB) é uma doença prostática comum que afeta os homens, principalmente em idades avançadas (ELKAHWAJI, 2013; MADERSBACHER; SAMPSON; CULIG, 2019; VERZE; CAI; LORENZETTI, 2016). Entre as principais doenças urológicas, em 2017, a prevalência de HPB mundial foi três vezes maior que o câncer de próstata e sua incidência aumentou em 80% entre 1990 e 2017 (LAUNER et al., 2021). Histologicamente, a HPB é caracterizada pela proliferação das células epiteliais e estromais na zona de transição periuretral da próstata (MCNEAL, 1978; ROEHRBORN, 2008).

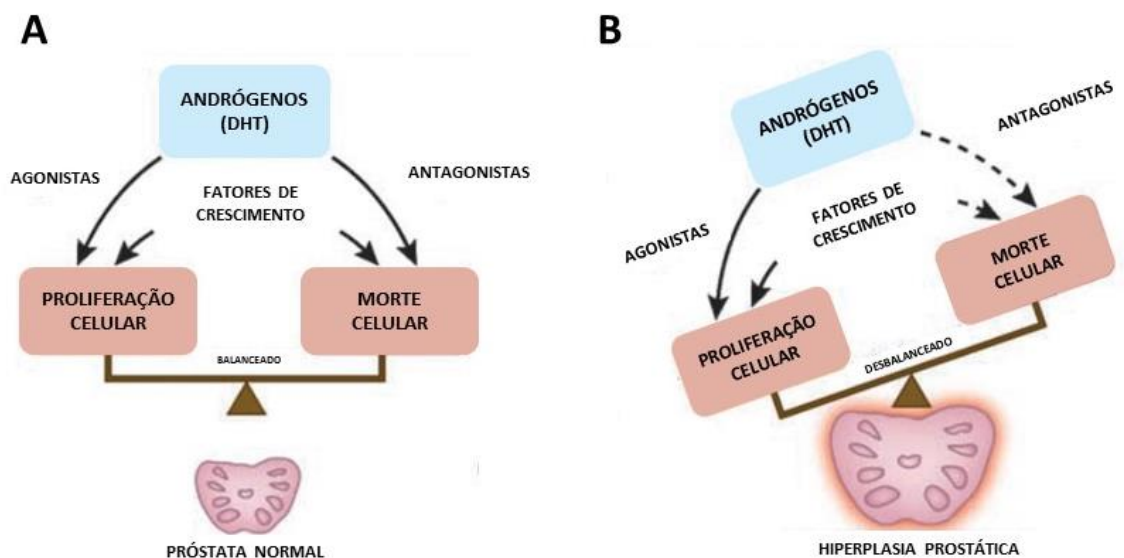
Na HPB, a proliferação celular pode resultar no aparecimento de lesões, como a neoplasia intraepitelial prostática (NIP). Essa lesão pode ser caracterizada pela hiperplasia das células epiteliais secretoras luminiais, pelo aumento do volume dos

núcleos e nucléolos e pela redução das células basais (SHAPPELL et al., 2004; SHEN; ABATE-SHEN, 2010). Com a progressão da doença, pode ocorrer o rompimento da lâmina basal e a invasão de pequenos grupos de células, resultando no carcinoma microinvasivo (SHAPPELL et al., 2004).

Apesar da alta prevalência e do impacto socioeconômico, a fisiopatologia da HPB ainda é pouco entendida (MADERSBACHER; SAMPSON; CULIG, 2019; NICHOLSON; RICKE, 2011; ROEHRBORN, 2008). Essa doença está associada à idade, inflamação, alterações metabólicas e hormonais (CHATTERJEE, 2003; CHUGHTAI et al., 2011; DE NUNZIO; PRESICCE; TUBARO, 2016; SHAH et al., 2021; UNTERGASSER; MADERSBACHER; BERGER, 2005). Em idosos, os sintomas do trato urinário inferior (LUTS) geralmente estão associados à HPB (LANGAN, 2019; SHAH et al., 2021; UNTERGASSER; MADERSBACHER; BERGER, 2005).

A próstata também é dependente de fatores de crescimento, que consistem em pequenas moléculas de peptídeos que podem estimular ou inibir, dependendo da situação, a divisão e a diferenciação celular, como exemplo o fator de crescimento de transformação  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) (LEE, KEITH L; PEEHL, 2004). A interação entre esses fatores e os hormônios esteroides, como os andrógenos, pode alterar o balanço entre a proliferação e morte das células e, com isso, acarretar no surgimento da HPB (Figura 4) (LUCIA; LAMBERT, 2008; ROEHRBORN, 2008).

**Figura 4.** Representação esquemática da ação de andrógenos e de fatores de crescimento na proliferação e na morte celular prostática em condições normais (A) e na HPB (B).



FONTE: Extraído e adaptado de ROEHRBORN, 2008.

A sinalização hormonal da HPB está relacionada com a presença dos receptores de esteroides, como os ARs e os ERs (HO; HABIB, 2011; MADERSBACHER; SAMPSON; CULIG, 2019). As funções do ER- $\alpha$  e do ER- $\beta$  na patogenia da HPB ainda não estão totalmente esclarecidas (NICHOLSON; RICKE, 2011).

A 5 $\alpha$ R desempenha o papel importante na patogênese dessa doença, uma vez que inibidores dessa enzima têm sido amplamente utilizados no tratamento da HPB. Esses inibidores suprimem a conversão de T em DHT, diminuindo o volume da próstata e amenizando os sintomas da doença (ANDRIOLE et al., 2004; LOKESHWAR et al., 2019; MADERSBACHER; SAMPSON; CULIG, 2019; RITTMASER, 2008; VICKMAN et al., 2020).

Os ARs exercem papel fundamental no desenvolvimento da HPB (IZUMI et al., 2013; VICKMAN et al., 2020). Estudos sugerem a associação entre a elevada expressão desses receptores com o aumento da proliferação celular no estroma e no epitélio prostático e inibição da apoptose, o que acarreta no crescimento da glândula prostática (BELLO et al., 1997; FICARRA et al., 2014; SILVA et al., 2001). Diante da função do AR na HPB, tratamentos que causam a redução desse receptor tem sido utilizados para aliviar os sintomas da doença e diminuir o tamanho da glândula (IZUMI et al., 2013).

A expressão de AR na próstata hiperplásica pode estar relacionada com o recrutamento de células inflamatórias (LU et al., 2012; WANG et al., 2012; WU et al., 2012). A inflamação também é um processo que está diretamente associado a HPB (DE NUNZIO; PRESICCE; TUBARO, 2016; FICARRA et al., 2014; GANDAGLIA et al., 2013). O aumento de infiltrados inflamatórios na próstata, como linfócitos B e T e macrófagos e a ativação de citocinas que aumentam a concentração de fatores de crescimento podem contribuir para o desenvolvimento da HPB (GANDAGLIA et al., 2013; LU et al., 2012; WANG et al., 2012; WU et al., 2012).

A HPB pode ser induzida pela suplementação hormonal, seja pela associação entre andrógenos e estrógenos ou somente pelo uso de hormônios androgênicos (MIAO et al., 2019; WANG et al., 2015). Os ésteres de T, como o propionato, o cipionato e o enantato são comumente usados em terapias de reposição hormonal em homens com baixos níveis ou ausência de T endógena (BI et al., 2018; MATSUMOTO; NAMIKI, 1994; REY; GRINSPON, 2020). Além disso, a utilização desses análogos de

andrógenos na indução de HPB é bem estabelecida em modelos experimentais (SAYED; SAAD; EL-SAHAR, 2016; TSAI et al., 2020; ZHANG et al., 2021).

A T é frequentemente utilizada em estudos que buscam esclarecer o funcionamento e a patogênese da hiperplasia (BOSLAND, 2014; CHEN et al., 2018; SHIRAI et al., 2000). Ademais, pesquisas realizadas com ratos, camundongos e cães, que recebem as aplicações subcutâneas dessas drogas androgênicas tem se demonstrado efetivas na indução da HPB para então realizar a investigação de novos tratamentos para essa doença (ABDEL-AZIZ et al., 2020; BASHA et al., 2019; HONG et al., 2020; KIRIYA et al., 2019; LI et al., 2018).

#### **1.4. O gerbilo da Mongólia como um modelo para estudos da próstata**

O gerbilo da Mongólia (*Meriones unguiculatus*) é um roedor pertencente à família Muridae, subfamília Gerbillinae (Figura 5 A). Eles são menores que ratos e maiores que camundongos e os machos, na fase adulta, pesam em torno de 70-100 g. Por serem animais de origem desértica, os gerbilos se adaptam à climas secos e quentes. Geralmente, em laboratório, eles apresentam comportamento dócil e são fáceis de manusear (BATCHELDER et al., 2012; FISHER; LLEWELLYN, 1978; RICH, 1968).

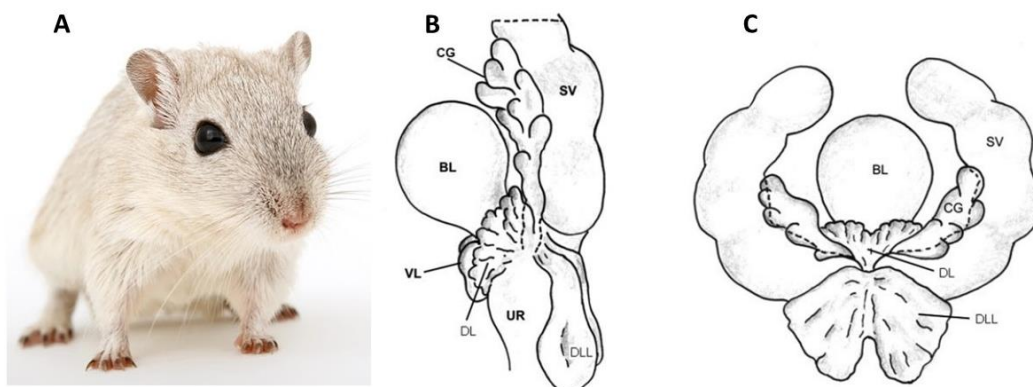
Esses roedores têm sido frequentemente utilizados como modelos experimentais em pesquisas científicas. Tais estudos abrangem diferentes áreas: genética (RAZZOLI et al., 2003); comportamental (DENG; LIU; WANG, 2017); imunologia (XU; WANG, 2011); fisiologia (KHAKISAHNEH et al., 2019; UMEZU; KURIBARA; TADOKORO, 1989); parasitologia (BELOSEVIC et al., 1983) e na reprodução, abrangendo as glândulas mamárias (LEONEL et al., 2017), a próstata (TABOGA; VILAMAIOR; GÓES, 2009) e os testículos (NEGRIN et al., 2018; PINTO-FOCHI et al., 2016).

Os estudos relacionados à próstata dessa espécie de roedor têm-se demonstrado bem promissores na administração de hormônios (ANTONIASSI et al., 2017; BIANCARDI et al., 2015; FALLEIROS-JÚNIOR et al., 2016; PEREZ et al., 2016; SCARANO et al., 2008; ZANATELLI et al., 2021), no desenvolvimento de lesões associadas ao envelhecimento (CAMPOS et al., 2008; PEGORIN DE CAMPOS et al., 2006), nos efeitos de desreguladores endócrinos (COLLETA et al., 2015; DE JESUS et al., 2015; FACINA et al., 2018) e na indução de lesões proliferativas (GONÇALVES et al., 2010, 2013; QUINTAR et al., 2017). A próstata do gerbilo é semelhante à dos

demais roedores, sendo constituída pelos lobos ventral, anterior, dorsal e dorsolateral que estão associados à uretra (Figura 5 B,C) (ROCHEL et al., 2007).

O lobo ventral é o mais utilizado em estudos da próstata por ser altamente responsivo aos andrógenos (CORDEIRO et al., 2008). Em geral, a próstata dos gerbilos apresenta epitélio pseudoestratificado e o estroma conjuntivo rico em diversas células, entre elas as endoteliais, os fibroblastos e as células musculares lisas dispostas ao redor dos ácinos (PEGORIN DE CAMPOS et al., 2006; ROCHEL et al., 2007). A distribuição do estroma fibromuscular e dos componentes estromais na próstata de gerbilos é semelhante à encontrada na glândula prostática humana (PEGORIN DE CAMPOS et al., 2006).

**Figura 5.** Gerbilo da Mongólia (A). Complexo prostático do gerbilo adulto em vistas lateral (B) e dorsal (C). Bexiga urinária (BL); glândula coaguladora ou lobo anterior (CG); lobo dorsal (DL); lobo dorsolateral (DLL); vesícula seminal (SV); uretra pélvica e músculo uretral (UR); lobo ventral (VL).



FONTE: Extraído e adaptado de ROCHEL et al., 2007.

### 1.5. Efeitos do tratamento fitoterápico na próstata

O tratamento para a HPB pode ser realizado por medicamentos convencionais e por fitoterápicos (PAGANO et al., 2014). As drogas prescritas pela medicina convencional, como antagonistas  $\alpha$ -1 dos receptores adrenérgicos ou inibidores da 5 $\alpha$ R reduzem os sintomas da doença e o tamanho da próstata (ANDRIOLE et al., 2004; EDWARDS, 2008; RITTMASER, 2008). Porém, esses remédios apresentam muitos efeitos colaterais como a disfunção erétil, a perda da libido, os problemas durante a ejaculação, dentre outros. Além disso, em alguns casos de HPB são

adotados a redução cirúrgica da glândula prostática (EDWARDS, 2008; PAGANO et al., 2014).

A fitoterapia é um tratamento alternativo para a HPB que vem sendo muito utilizado em países europeus, como a Áustria, por exemplo (PAGANO et al., 2014). Possivelmente, esse aumento no uso das plantas medicinais e compostos naturais deve-se a existência de poucos efeitos adversos durante o tratamento (PARK et al., 2019). Dentre esses compostos, é possível destacar o saw palmetto (*Serenoa repens*), a cereja africana (*Pygeum africanum*), a batata africana (*Hypoxis rooperi*), a abobrinha (*Cucurbita pepo*), o centeio (*Secale cereale*), a ortiga (*Urtica dioica*), o fitoesterol presente no abacate e em sementes oleaginosas ( $\beta$ -Sitosterol), o licopeno, o selênio e as isoflavonas de soja (KEEHN; TAYLOR; LOWE, 2016; PAGANO et al., 2014; PATERNITI et al., 2018).

#### 1.6. $\beta$ -Cariofileno

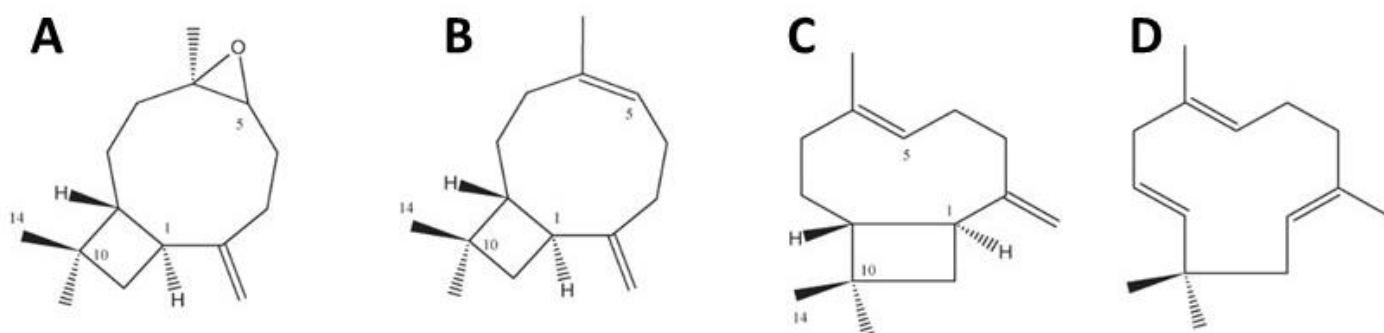
Os canabinoides (CBs) são uma família heterogênea de compostos que se ligam aos receptores de canabinoides. Esses compostos são divididos em três grupos, de acordo com a sua origem: os fitocannabinoides (compostos naturais presentes na *Cannabis sativa*), os endocannabinoides e os canabinoides sintéticos (análogos sintéticos de ambos os grupos, como o WIN-55,212-2 que é uma mistura de agonistas de CBs) (FRAGUAS-SÁNCHEZ; FERNÁNDEZ-CARBALLIDO; TORRES-SUÁREZ, 2016). Os receptores de CBs pertencem a família de receptores acoplados a proteína G e são divididos em dois subtipos: os receptores de canabinoides tipo 1 (RCB1) e os receptores de canabinoides tipo 2 (RCB2) (DÍAZ-LAVIADA, 2011; DOBOVIŠEK; HOJNIK; FERK, 2016).

Os RCB1 estão presentes principalmente no sistema nervoso central e também no sistema cardiovascular, respiratório, reprodutor e nos adipócitos. Os RCB2 são expressos preferencialmente em tecidos periféricos e no sistema imune, mas também são encontrados no trato gastrointestinal, no sistema nervoso central e periférico, nos ossos, no tecido adiposo e nos órgãos reprodutivos (DÍAZ-LAVIADA, 2011; DOBOVIŠEK; HOJNIK; FERK, 2016; WU, 2019). Ambos receptores estão presentes na próstata em condições normais e já foram encontrados em biopsias de pacientes com HPB (DÍAZ-LAVIADA, 2011).

O sesquiterpeno  $\beta$ -Cariofileno (BCP) é um fitocanabinoide agonista seletivo do RCB2. Na natureza, esse composto pode ser encontrado principalmente na forma de

trans-cariofileno ((E)-BCP), e também como (Z)-  $\beta$ -Cariofileno ou iso-cariofileno ((Z)-BCP),  $\alpha$ -humuleno ( $\alpha$ -cariofileno) e, após sofrer o processo de oxidação, como óxido de  $\beta$ -Cariofileno (BCPO) (Figura 6) (FIDYT et al., 2016; FRANCOMANO et al., 2019). O BCP está presente em diversos óleos essenciais e plantas alimentícias como na pimenta preta (*Piper nigrum* L.), no alecrim (*Rosmarinus officinalis*), na canela (*Cinnamomum spp.*), no orégano (*Origanum vulgare* L.), no manjeriço (*Ocimum spp.*), no tomilho (*Thymus vulgaris*), na sálvia (*Salvia officinalis*), na hortelã (*Mentha piperita*), no gengibre (*Zingiber officinale*) e no cravo (*Syzygium aromaticum*). Além disso, ele também pode ser encontrado na citronela (*Cymbopogon*), no pinheiro (*Pinus*), na maconha (*Cannabis sativa*) e em plantas do gênero *Copaifera*, *Artemisia*, *Murraya*, *Cordia*, *Spiranthes*, *Ocimum*, entre outras (FRANCOMANO et al., 2019; MACHADO et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2018; SHARMA et al., 2016).

**Figura 6.** Diferentes formas do BCP. Óxido de  $\beta$ -Cariofileno (A), (Z)-  $\beta$ -Cariofileno (B), trans-cariofileno (C),  $\alpha$ -humuleno (D).



FONTE: Extraído e adaptado de FIDYT et al., 2016.

O uso do BCP é frequentemente utilizado como intensificador de sabor pela indústria alimentícia e na fabricação de cosméticos (GERTSCH et al., 2008; RASTOGI et al., 1998). Estudos indicam que o BCP possui propriedades benéficas em diferentes patologias, desempenhando o papel neuroprotetor (OJHA et al., 2016), anti-inflamatório (CHANG et al., 2013), antitumoral (PAVITHRA; MEHTA; VERMA, 2018), cardioprotetor (PODDIGHE et al., 2018), na redução do estresse oxidativo (AMES-SIBIN et al., 2018), entre outras funções.

Na próstata, as pesquisas existentes são restritas somente a linhagens celulares de câncer prostático e mostram o efeito antitumoral desse fitocanabinoide da forma de BCPO (KIM et al., 2014; PARK et al., 2011). Deste modo, por ser um

composto com potencial terapêutico e devido à escassez de estudos do BCP na próstata e em animais, são necessárias pesquisas para elucidar os efeitos desse composto na glândula prostática *in vivo* em diferentes condições experimentais e assim, validar o uso terapêutico em humanos.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A suplementação pela testosterona foi suficiente para estimular o aparecimento de desordens proliferativas e propiciar o microambiente característico da HBP;
- A comparação entre os grupos com HPB mostrou que essa condição hiperplásica foi mantida mesmo após 30 dias do término das aplicações hormonais, período em que muitos compostos com potencial para o tratamento dessa patologia são testados;
- O BCP apresentou resultados positivos na proliferação e na inflamação prostática dos gerbilos com a HPB. A administração desse fitocanabinoide aumentou a taxa de células em apoptose e alterou a frequência dos receptores hormonais na próstata ventral nas condições normal e hiperplásica. Essas informações sugerem que o BCP apresentou efeitos protetivos e pode ser promissor no tratamento da HPB.

## REFERÊNCIAS

AARON, La Tayia; FRANCO, Omar E.; HAYWARD, Simon W. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. **Urologic Clinics of North America**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 279–288, 2016. DOI: 10.1016/j.ucl.2016.04.012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ucl.2016.04.012>.

ABDEL-AZIZ, Asmaa Mohamed; GAMAL EL-TAHAWY, Nashwa Fathy; SALAH ABDEL HALEEM, Medhat Atta; MOHAMMED, Mostafa Mouard; ALI, Ahmed Issam; IBRAHIM, Yasmine F. Amelioration of testosterone-induced benign prostatic hyperplasia using febuxostat in rats: The role of VEGF/TGF $\beta$  and iNOS/COX-2. **European Journal of Pharmacology**, [S. l.], v. 889, n. October, p. 173631, 2020. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173631. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173631>.

AMES-SIBIN, Ana P. et al.  $\beta$ -Caryophyllene, the major constituent of copaiba oil, reduces systemic inflammation and oxidative stress in arthritic rats. **Journal of Cellular Biochemistry**, [S. l.], v. 119, n. 12, p. 10262–10277, 2018. DOI: 10.1002/jcb.27369.

ANDRIOLE, Gerald; BRUCHOVSKY, Nicholas; CHUNG, Leland W. K.; MATSUMOTO, Alvin M.; RITTMASER, Roger; ROEHRBORN, Claus; RUSSELL, David; TINDALL, Donald. Dihydrotestosterone and the prostate: The scientific rationale for 5 $\alpha$ -reductase inhibitors in the treatment of benign prostatic hyperplasia. **Journal of Urology**, [S. l.], v. 172, n. 4 I, p. 1399–1403, 2004. DOI: 10.1097/01.ju.0000139539.94828.29.

ANTONIASSI, Julia Quilles; FOCHI, Ricardo Alexandre; GÓES, Rejane Maira; VILAMAIOR, Patricia Simone Leite; TABOGA, Sebastião Roberto. Corticosterone influences gerbil (*Meriones unguiculatus*) prostatic morphophysiology and alters its proliferation and apoptosis rates. **International Journal of Experimental Pathology**, [S. l.], v. 98, n. 3, p. 134–146, 2017. DOI: 10.1111/iep.12232.

BARRON, David A.; ROWLEY, David R. The reactive stroma microenvironment and prostate cancer progression. **Endocrine-Related Cancer**, [S. l.], v. 19, n. 6, p. 187–204, 2012. DOI: 10.1530/ERC-12-0085.

BASHA, Salsabeel Z.; MOHAMED, Gamal A.; ABDEL-NAIM, Ashraf B.; HASAN, Atif; ABDEL-LATEFF, Ahmed. Cucurbitacin E glucoside from *Citrullus colocynthis* inhibits testosterone-induced benign prostatic hyperplasia in mice. **Drug and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 0, n. 0, p. 1–11, 2019. DOI: 10.1080/01480545.2019.1635149. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1635149>.

BATCHELDER, Margaret; KELLER, Lynn S.; SAUER, Mary Ball; WEST, Wanda L. Gerbils. **The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents**, [S. l.], n. January, p. 1131–1155, 2012. DOI: 10.1016/B978-0-12-380920-9.00052-3.

BELLO, Diana; WEBBER, Mukta M.; KLEINMAN, Hynda K.; WARTINGER, David D.; RHIM, John S. Androgen responsive adult human prostatic epithelial cell lines immortalized by human papillomavirus 18. **Carcinogenesis**, [S. l.], v. 18, n. 6, p. 1215–1223, 1997. DOI: 10.1093/carcin/18.6.1215.

BELOSEVIC, M.; FAUBERT, G. M.; MACLEAN, J. D.; LAW, C.; CROLL, N. A. Giardia lamblia Infections in Mongolian Gerbils: An Animal Model. **The Journal of Infectious Diseases**, [S. l.], v. 147, n. 2, p. 222–226, 1983. DOI: 10.1093/infdis/147.2.222. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/infdis/147.2.222>.

BI, Youwei; PERRY, Paul J.; ELLERBY, Michael; MURRY, Daryl J. Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Modeling of Depot Testosterone Cypionate in Healthy Male Subjects. **CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 259–268, 2018. DOI: 10.1002/psp4.12287.

BIANCARDI, Manoel F.; PEREZ, Ana P. S.; CAIRES, Cássia Regina Suzuki; FALLEIROS, Luiz Roberto; GÓES, Rejane M.; VILAMAIOR, Patrícia S. L.; DE FREITAS, Diógenes Rosa; SANTOS, Fernanda C. A.; TABOGA, Sebastião R. Prenatal and pubertal testosterone exposure imprint permanent modifications in the prostate that predispose to the development of lesions in old Mongolian Gerbils. **Asian Journal of Andrology**, [S. l.], v. 0, n. 0, p. 0, 2015. DOI: 10.4103/1008-682X.170436. Disponível em: <http://www.ajandrology.com/preprintarticle.asp?id=170436>.

BOSLAND, Maarten C. Testosterone treatment is a potent tumor promoter for the rat prostate. **Endocrinology**, [S. l.], v. 155, n. 12, p. 4629–4633, 2014. DOI: 10.1210/en.2014-1688.

CAMPOS, Silvana Gisele Pegorin; ZANETONI, Cristiani; SCARANO, Wellerson Rodrigo; VILAMAIOR, Patrícia Simone Leite; TABOGA, Sebastião Roberto. Age-related histopathological lesions in the Mongolian gerbil ventral prostate as a good model for studies of spontaneous hormone-related disorders. **International Journal of Experimental Pathology**, [S. l.], v. 89, n. 1, p. 13–24, 2008. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2007.00550.x.

CHANG, Hyun Joo; KIM, Ji Myung; LEE, Jae Chul; KIM, Won Ki; CHUN, Hyang Sook. Protective effect of  $\beta$ -caryophyllene, a natural bicyclic sesquiterpene, against cerebral ischemic injury. **Journal of Medicinal Food**, [S. l.], v. 16, n. 6, p. 471–480, 2013. DOI: 10.1089/jmf.2012.2283.

CHAPLIN, Charles Spencer. Que todos os nossos esforços estejam sempre focados no desafio   impossibilidade. Todas as grandes conquistas humanas vieram daquilo que parecia impossível. Disponível em: <https://www.pensador.com/frase/NTg1MzUy/>.

CHATTERJEE, Bandana. The role of the androgen receptor in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. **Molecular and Cellular Biochemistry**, [S. l.], v. 253, n. 1–2, p. 89–101, 2003. DOI: 10.1023/A:1026057402945.

CHEN, Ping; XIAO, He; HUANG, Wei; XU, De Qiang; GUO, Yu Ming; WANG, Xiao; WANG, Xing Huan; DISANTO, Michael E.; ZHANG, Xin Hua. Testosterone regulates myosin II isoforms expression and functional activity in the rat prostate. **Prostate**, [S. l.], v. 78, n. 16, p. 1283–1298, 2018. DOI: 10.1002/pros.23702.

CHUGHTAI, Bilal; LEE, Richard; TE, Alexis; KAPLAN, Steven. Role of inflammation in benign prostatic hyperplasia. **Reviews in urology**, [S. l.], v. 13, n. 3, p. 147–50, 2011. DOI: 10.3909/riu0535. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22110398><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3221555>.

COLLETA, Simone Jacovaci; ANTONIASSI, Julia Quilles; ZANATELLI, Marianna; DOS SANTOS, Fernanda Cristina Alcantara; G ES, Rejane Maira; VILAMAIOR, Patrícia Simone Leite; TABOGA, Sebastião Roberto. Acute exposure to Bisphenol A and Cadmium causes changes in the morphology of gerbil ventral prostates and promotes alterations in androgen-dependent proliferation and cell death. **Environmental toxicology**, [S. l.], p. 48–61, 2015. DOI: 10.1002/tox.

COOKE, Paul S.; NANJAPPA, Manjunatha K.; KO, Chemyong; PRINS, Gail S.; HESS, Rex A. Estrogens in male physiology. **Physiological Reviews**, [S. l.], v. 97, n. 3, p. 995–1043, 2017. DOI: 10.1152/physrev.00018.2016.

CORDEIRO, Renato S.; SCARANO, Wellerson R.; CAMPOS, Silvana G. P.; SANTOS, Fernanda C. A.; VILAMAIOR, Patricia S. L.; GÓES, Rejane M.; TABOGA, Sebastião R. Androgen receptor in the Mongolian gerbil ventral prostate: Evaluation during different phases of postnatal development and following androgen blockage. **Micron**, [S. l.], v. 39, n. 8, p. 1312–1324, 2008. DOI: 10.1016/j.micron.2008.02.008.

CORRADI, Lara S.; JESUS, Mariana M.; FOCHI, Ricardo A.; VILAMAIOR, Patricia S. L.; JUSTULIN, Luis A.; GÓES, Rejane M.; FELISBINO, Sérgio L.; TABOGA, Sebastião R. Structural and ultrastructural evidence for telocytes in prostate stroma. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 398–406, 2013. DOI: 10.1111/jcmm.12021.

CROWLEY, Laura et al. A single-cell atlas of the mouse and human prostate reveals heterogeneity and conservation of epithelial progenitors. **eLife**, [S. l.], v. 9, p. 1–24, 2020. DOI: 10.7554/ELIFE.59465.

CUNHA, G. R.; CHUNG, L. W. K. Stromal-epithelial interactions-I. Induction of prostatic phenotype in urothelium of testicular feminized (Tfm/y) mice. **Journal of Steroid Biochemistry**, [S. l.], v. 14, n. 12, p. 1317–1324, 1981. DOI: 10.1016/0022-4731(81)90338-1.

CZYZ, Jarosław; SZPAK, Katarzyna; MADEJA, Zbigniew. The role of connexins in prostate cancer promotion and progression. **Nature Reviews Urology**, [S. l.], v. 9, n. 5, p. 274–282, 2012. DOI: 10.1038/nrurol.2012.14.

DE CARVALHO, H. F.; TABOGA, S. R.; VILAMAIOR, P. S. L. Collagen type VI is a component of the extracellular matrix microfibril network of the prostatic stroma. **Tissue and Cell**, [S. l.], v. 29, n. 2, p. 163–170, 1997. DOI: 10.1016/S0040-8166(97)80016-X.

DE CARVALHO, Hernandes Faustino; LINE, Sérgio R. P. Basement membrane associated changes in the rat ventral prostate following castration. **Cell Biology International**, [S. l.], v. 20, n. 12, p. 809–819, 1996. DOI: 10.1006/cbir.1996.0104.

DE CARVALHO, Hernandes Faustino; VILAMAIOR, Patrícia S. L.; TABOGA, Sebastião R. Elastic system of the rat ventral prostate and its modifications following orchietomy. **Prostate**, [S. l.], v. 32, n. 1, p. 27–34, 1997. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0045(19970615)32:1<27::AID-PROS4>3.0.CO;2-9.

DE JESUS, Mariana Marcielo; NEGRIN, Ana Carolina; TABOGA, Sebastião Roberto; PINTO-FOCHI, Maria Etelvina; GÓES, Rejane Maira. Histopathological alterations in the prostates of Mongolian gerbils exposed to a high-fat diet and di-n-butyl phthalate individually or in combination. **Reproductive Toxicology**, [S. l.], v. 52, p. 26–39, 2015. DOI: 10.1016/j.reprotox.2015.02.005.

DE MARZO, Angelo M.; PLATZ, Elizabeth A.; SUTCLIFFE, Siobhan; XU, Jianfeng; GRÖNBERG, Henrik; DRAKE, Charles G.; NAKAI, Yasutomo; ISAACS, William B.; NELSON, William G. Inflammation in prostate carcinogenesis. **Nature Reviews Cancer**, [S. l.], v. 7, n. 4, p. 256–269, 2007. DOI: 10.1038/nrc2090.

DE NUNZIO, Cosimo; PRESICCE, Fabrizio; TUBARO, Andrea. Inflammatory mediators in the development and progression of benign prostatic hyperplasia. **Nature Reviews Urology**, [S. l.], v. 13, n. 10, p. 613–626, 2016. DOI: 10.1038/nrurol.2016.168. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2016.168>.

DENG, Ke; LIU, Wei; WANG, Dehua. Inter-group associations in Mongolian gerbils: Quantitative evidence from social network analysis. **Integrative Zoology**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 446–456, 2017. DOI: 10.1111/1749-4877.12272.

DÍAZ-LAVIADA, Inés. The endocannabinoid system in prostate cancer. **Nature Reviews Urology**, [S. l.], v. 8, n. 10, p. 553–561, 2011. DOI: 10.1038/nrurol.2011.130.

DOBOVIŠEK, Luka; HOJNIK, Marko; FERK, Polonca. Overlapping molecular pathways between cannabinoid receptors type 1 and 2 and estrogens/androgens on the periphery and their involvement in the pathogenesis of common diseases (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, [S. l.], v. 38, n. 6, p. 1642–1651, 2016. DOI: 10.3892/ijmm.2016.2779.

DONJACOUR, A. A. Assessment of prostatic protein secretion in tissue recombinants made of urogenital sinus mesenchyme and urothelium from normal or androgen-insensitive mice. **Endocrinology**, [S. l.], v. 132, n. 6, p. 2342–2350, 1993. DOI: 10.1210/en.132.6.2342.

EDWARDS, Jonathan L. Diagnosis and Management of Benign Prostatic Hyperplasia. **American Family Physician**, [S. l.], v. 77, p. 1403–1410, 2008. Disponível em: papers3://publication/uuid/0949A274-6AFC-49C6-A47E-553AB207480F.

ELKAHWAJI, J. E. The role of inflammatory mediators in the development of prostatic hyperplasia and prostate cancer. **Res Rep Urol**, [S. l.], v. 5, p. 1–10, 2013. DOI: 10.2147/RRU.S23386.

ELLEM, Stuart J.; RISBRIDGER, Gail P. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. l.], v. 1155, p. 174–186, 2009. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04360.x.

FACINA, Camila H.; CAMPOS, Silvana G. P.; GONÇALVES, Bianca F.; GÓES, Rejane M.; VILAMAIOR, Patricia S. L.; TABOGA, Sebastião R. Long-term oral exposure to safe dose of bisphenol A in association with high-fat diet stimulate the prostatic lesions in a rodent model for prostate cancer. **Prostate**, [S. l.], v. 78, n. 2, p. 152–163, 2018. DOI: 10.1002/pros.23458.

FALLEIROS-JÚNIOR, Luiz R.; PEREZ, Ana P. S.; TABOGA, Sebastião R.; DOS SANTOS, Fernanda C. A.; VILAMAIOR, Patrícia S. L. Neonatal exposure to ethinylestradiol increases ventral prostate growth and promotes epithelial hyperplasia and inflammation in adult male gerbils. **International Journal of Experimental Pathology**, [S. l.], v. 97, n. 5, p. 380–388, 2016. DOI: 10.1111/iep.12208.

FELISBINO, Sérgio Luis; SANCHES, Bruno Domingos Azevedo; DELELLA, Flávia Karina; SCARANO, Wellerson Rodrigo; DOS SANTOS, Fernanda Cristina Alcântara; VILAMAIOR, Patrícia Simone Leite; TABOGA, Sebastião Roberto; JUSTULIN, Luis Antônio. “Prostate telocytes change their phenotype in response to castration or testosterone replacement”. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 9, n. 1, p. 1–12, 2019. DOI: 10.1038/s41598-019-40465-1.

FICARRA, Vincenzo; ROSSANESE, Marta; ZAZZARA, Michele; GIANNARINI, Gianluca; ABBINANTE, Maria; BARTOLETTI, Riccardo; MIRONE, Vincenzo; SCAGLIONE, Francesco. The role of inflammation in lower urinary tract symptoms (LUTS) due to benign prostatic hyperplasia (BPH) and its potential impact on medical therapy. **Current urology reports**, [S. l.], v. 15, n. 12, p. 463, 2014. DOI: 10.1007/s11934-014-0463-9.

FIDYT, Klaudyna; FIEDOROWICZ, Anna; STRZAŁA, Leon; SZUMNY, Antoni. B-Caryophyllene and B-Caryophyllene Oxide—Natural Compounds of Anticancer and Analgesic Properties. **Cancer Medicine**, [S. l.], v. 5, n. 10, p. 3007–3017, 2016. DOI: 10.1002/cam4.816.

FISHER, Maryanna F.; LLEWELLYN, Gerald C. The Mongolian Gerbil: Natural History, Care and Maintenance. **The American Biology Teacher**, [S. l.], v. 40, n. 9, p. 557–560, 1978.

FRAGUAS-SÁNCHEZ, A. I.; FERNÁNDEZ-CARBALLIDO, A.; TORRES-SUÁREZ, A. I. Phyto-, endo- and synthetic cannabinoids: promising chemotherapeutic agents in the treatment of breast and prostate carcinomas. **Expert Opinion on Investigational Drugs**, [S. l.], v. 25, n. 11, p. 1311–1323, 2016. DOI: 10.1080/13543784.2016.1236913.

FRANCOMANO, Fabrizio et al.  **$\beta$ -caryophyllene: A sesquiterpene with countless biological properties** *Applied Sciences (Switzerland)* MDPI AG, , 2019. DOI: 10.3390/app9245420.

GANDAGLIA, Giorgio; BRIGANTI, Alberto; GONTERO, Paolo; MONDAINI, Nicola; NOVARA, Giacomo; SALONIA, Andrea; SCIARRA, Alessandro; MONTORSI, Francesco. The role of chronic prostatic inflammation in the pathogenesis and progression of benign prostatic hyperplasia (BPH). **BJU International**, [S. l.], v. 112, n. 4, p. 432–441, 2013. DOI: 10.1111/bju.12118.

GERTSCH, Jürg; LEONTI, Marco; RADUNER, Stefan; RACZ, Ildiko; CHEN, Jian Zhong; XIE, Xiang Qun; ALTMANN, Karl Heinz; KARSAK, Meliha; ZIMMER, Andreas. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 105, n. 26, p. 9099–9104, 2008. DOI: 10.1073/pnas.0803601105.

GONÇALVES, Bianca F.; DE CAMPOS, Silvana G. P.; ZANETONI, Cristiani; SCARANO, Wellerson R.; FALLEIROS, Luiz R.; AMORIM, Rene L Amorim.; GÓES, Rejane M.; TABOGA, Sebastião R. A new proposed rodent model of chemically induced prostate carcinogenesis: Distinct time-course prostate cancer progression in the dorsolateral and ventral lobes. **Prostate**, [S. l.], v. 73, n. 11, p. 1202–1213, 2013. DOI: 10.1002/pros.22669.

GONÇALVES, Bianca F.; ZANETONI, Cristiani; SCARANO, Wellerson R.; GÓES, Rejane M.; VILAMAIOR, Patricia S. L.; TABOGA, Sebastião R.; CAMPOS, Silvana G. P. Prostate carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea (mnu) in gerbils: Histopathological diagnosis and potential invasiveness mediated by extracellular matrix components. **Experimental and Molecular Pathology**, [S. l.], v. 88, n. 1, p. 96–106, 2010. DOI: 10.1016/j.yexmp.2009.09.017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yexmp.2009.09.017>.

HAYWARD, Simon W.; CUNHA, Gerald R. The prostate: Development and physiology. **Radiologic Clinics of North America**, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 1–14, 2000. DOI: 10.1016/S0033-8389(05)70146-9.

HO, Clement K. M.; HABIB, Fouad K. Estrogen and androgen signaling in the pathogenesis of BPH. **Nature Reviews Urology**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 29–41, 2011. DOI: 10.1038/nrurol.2010.207.

HONG, Geum Lan; PARK, Se Ra; JUNG, Da Young; KARUNASAGARA, Shanika; LEE, Kyu Pil; KOH, Eun Jeong; CHO, Kyoungwon; PARK, Sung Sun; JUNG, Ju Young. The therapeutic effects of *Stauntonia hexaphylla* in benign prostate hyperplasia are mediated by the regulation of androgen receptors and 5 $\alpha$ -reductase type 2. **Journal of Ethnopharmacology**, [S. l.], v. 250, n. August 2019, p. 112446, 2020. DOI: 10.1016/j.jep.2019.112446.

IZUMI, Kouji; MIZOKAMI, Atsushi; LIN, Wen Jye; LAI, Kuo Pao; CHANG, Chawnshang. Androgen receptor roles in the development of benign prostate hyperplasia. **American Journal of Pathology**, [S. l.], v. 182, n. 6, p. 1942–1949, 2013. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.02.028.

KEEHN, Aryeh; TAYLOR, Jacob; LOWE, Franklin C. Phytotherapy for Benign Prostatic Hyperplasia. **Current Urology Reports**, [S. l.], v. 17, n. 7, p. 5–10, 2016. DOI: 10.1007/s11934-016-0609-z.

KHAKISAHNEH, Saeid; ZHANG, Xue Ying; NOURI, Zahra; HAO, Shao Yan; CHI, Qing Sheng; WANG, De Hua. Thyroid hormones mediate metabolic rate and oxidative, anti-oxidative balance at different temperatures in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). **Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology**, [S. l.], v. 216, n. October 2018, p. 101–109, 2019. DOI: 10.1016/j.cbpc.2018.11.016.

KIANI, Amir et al. Activities and polymorphisms of MMP-2 and MMP-9, smoking, diabetes and risk of prostate cancer. **Molecular Biology Reports**, [S. l.], v. 47, n. 12, p. 9373–9383, 2020. DOI: 10.1007/s11033-020-05968-5.

KIM, Chulwon et al.  $\beta$ -Caryophyllene oxide potentiates TNF $\alpha$ -induced apoptosis and inhibits invasion through down-modulation of NF- $\kappa$ B-regulated gene products. **Apoptosis**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 708–718, 2014. DOI: 10.1007/s10495-013-0957-9.

KIRIYA, Chanarat; YEEWA, Ranchana; KHANAREE, Chakkrit; CHEWONARIN, Teera. Purple rice extract inhibits testosterone-induced rat prostatic hyperplasia and growth of human prostate cancer cell line by reduction of androgen receptor activation. **Journal of Food Biochemistry**, [S. l.], v. 43, n. 9, p. 1–13, 2019. DOI: 10.1111/jfbc.12987.

KLUTH, Luis A.; SHARIAT, Shahrokh F.; KRATZIK, Christian; TAGAWA, Scott; SONPAVDE, Guru; RIEKEN, Malte; SCHERR, Douglas S.; PUMMER, Karl. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis and prostate cancer: Implications for androgen deprivation therapy. **World Journal of Urology**, [S. l.], v. 32, n. 3, p. 669–676, 2014. DOI: 10.1007/s00345-013-1157-5.

KOFOED, J. A.; TUMILASCI, O. R.; CURBELO, H. M.; FERNANDEZ LEMOS, M.; ARIAS, N. H.; HOUSSAY, A. B. Effects of castration and androgens upon prostatic proteoglycans in rats. **The Prostate**, [S. l.], v. 16, n. 2, p. 93–102, 1990. DOI: 10.1002/pros.2990160202.

LANGAN, Robert C. Benign Prostatic Hyperplasia. **Primary Care - Clinics in Office Practice**, [S. l.], v. 46, n. 2, p. 223–232, 2019. DOI: 10.1016/j.pop.2019.02.003.

LAUNER, Bryn M.; MCVARY, Kevin T.; RICKE, William A.; LLOYD, Granville L. The rising worldwide impact of benign prostatic hyperplasia. **BJU International**, [S. l.], v. 127, n. 6, p. 722–728, 2021. DOI: 10.1111/bju.15286.

LEE, KEITH L; PEEHL, Donna M. MOLECULAR AND CELLULAR PATHOGENESIS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA. **THE JOURNAL OF UROLOGY**, [S. l.], v. 172, n. November, p. 1784–1791, 2004. DOI: 10.1097/01.ju.0000133655.71782.14.

LEONEL, Ellen C. R.; FALLEIROS, Luiz R.; CAMPOS, Silvana G. P.; TABOGA, Sebastião R. Histological and immunohistochemical characterization of the Mongolian gerbil's mammary gland during gestation, lactation and involution. **Acta Histochemica**, [S. l.], v. 119, n. 3, p. 273–283, 2017. DOI: 10.1016/j.acthis.2017.02.003.

LEVESQUE, Christine; NELSON, Peter S. Cellular constituents of the prostate stroma: Key contributors to prostate cancer progression and therapy resistance. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, [S. l.], v. 8, n. 8, p. 1–16, 2018. DOI: 10.1101/cshperspect.a030510.

LI, J.; TIAN, Y.; GUO, S.; GU, H.; YUAN, Q.; XIE, X. Testosterone-induced benign prostatic hyperplasia rat and dog as facile models to assess drugs targeting lower urinary tract symptoms. **PLoS ONE**, [S. l.], v. 13, n. 1, p. 1–13, 2018. DOI: 10.1371/journal.pone.0191469.

LOKESHWAR, Soum D.; HARPER, Benjamin T.; WEBB, Eric; JORDAN, Andre; DYKES, Thomas A.; NEAL, Durwood E.; TERRIS, Martha K.; KLAASSEN, Zachary. Epidemiology and treatment modalities for the management of benign prostatic hyperplasia. **Translational Andrology and Urology**, [S. l.], v. 8, n. 5, p. 529–539, 2019. DOI: 10.21037/tau.2019.10.01.

LU, Tianjing et al. Targeting androgen receptor to suppress macrophage-induced EMT and benign prostatic hyperplasia (BPH) development. **Molecular Endocrinology**, [S. l.], v. 26, n. 10, p. 1707–1715, 2012. DOI: 10.1210/me.2012-1079.

LUCIA, M. Scott; LAMBERT, James R. Growth factors in benign prostatic hyperplasia: Basic science implications. **Current Urology Reports**, [S. l.], v. 9, n. 4, p. 272–278, 2008. DOI: 10.1007/s11934-008-0048-6.

MACHADO, Keylla da Conceição et al. **A systematic review on the neuroprotective perspectives of beta-caryophyllene** *Phytotherapy Research* John Wiley and Sons Ltd, , 2018. DOI: 10.1002/ptr.6199.

MADERSBACHER, Stephan; SAMPSON, Natalie; CULIG, Zoran. Pathophysiology of Benign Prostatic Hyperplasia and Benign Prostatic Enlargement: A Mini-Review. **Gerontology**, [S. l.], v. 65, n. 5, p. 458–464, 2019. DOI: 10.1159/000496289.

MARKER, Paul C.; DONJACOUR, Annemarie A.; DAHIYA, Rajvir; CUNHA, Gerald R. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. **Developmental Biology**, [S. l.], v. 253, p. 165–174, 2003. DOI: 10.1016/S0012-1606(02)00031-3.

MATSUMOTO, K.; NAMIKI, M. [Action mechanism of synthetic androgens]. **Nihon rinsho. Japanese journal of clinical medicine**, Japan, v. 52, n. 3, p. 600–605, 1994.

MCNEAL, J. E. Origin and evolution of benign prostatic enlargement. **Investigative urology**, United States, v. 15, n. 4, p. 340–345, 1978.

MCNEAL, John E. Normal Histology of the Prostate.pdf. **The American Journal of Surgical Pathology**, [S. l.], v. 12, p. 619–633, 1988.

MIAO, Lin et al. Bakuchiol suppresses oestrogen/testosterone-induced Benign Prostatic Hyperplasia development through up-regulation of epithelial estrogen receptor  $\beta$  and down-regulation of stromal aromatase. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S. l.], v. 381, n. December 2018, p. 114637, 2019. DOI: 10.1016/j.taap.2019.114637.

NEGRIN, Ana Carolina; DE JESUS, Mariana Marcielo; CHRISTANTE, Caroline Maria; DA SILVA, Danilo Grünig Humberto; TABOGA, Sebastião Roberto; PINTO-FOCHI, Maria Etelvina; GÓES, Rejane Maira. Maternal supplementation with corn oil associated or not with di-n-butyl phthalate increases circulating estradiol levels of gerbil offspring and impairs sperm reserve. **Reproductive Toxicology**, [S. l.], v. 81, p. 168–179, 2018. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.08.011.

NICHOLSON, T. M.; RICKE, W. A. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: past, present and future. **Differentiation**, [S. l.], v. 82, n. 4–5, p. 184–199, 2011. DOI: 10.1016/j.diff.2011.04.006.

NIETO, Cera M.; RIDER, Leah C.; CRAMER, Scott D. Influence of stromal-epithelial interactions on androgen action. **Endocrine-Related Cancer**, [S. l.], v. 21, n. 4, 2014. DOI: 10.1530/ERC-14-0138.

OJHA, Shreesh; JAVED, Hayate; AZIMULLAH, Sheikh; HAQUE, M. Emdadul.  $\beta$ -Caryophyllene, a phytocannabinoid attenuates oxidative stress, neuroinflammation, glial activation, and salvages dopaminergic neurons in a rat model of Parkinson disease. **Molecular and Cellular Biochemistry**, [S. l.], v. 418, n. 1–2, p. 59–70, 2016. DOI: 10.1007/s11010-016-2733-y.

OLIVEIRA, George Laylson da Silva; MACHADO, Keylla Conceição; MACHADO, Kátia Conceição; DA SILVA, Ana Paula dos Santos C. L.; FEITOSA, Chistiane Mendes; DE CASTRO ALMEIDA, Fernanda Regina. Non-clinical toxicity of  $\beta$ -caryophyllene, a dietary cannabinoid: Absence of adverse effects in female Swiss mice. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, [S. l.], v. 92, n. December 2017, p. 338–346, 2018. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.12.013.

PAGANO, Ester; LAUDATO, Massimiliano; GRIFFO, Michele; CAPASSO, Raffaele. Phytotherapy of benign prostatic hyperplasia. A minireview. **Phytotherapy Research**, [S. l.], v. 28, n. 7, p. 949–955, 2014. DOI: 10.1002/ptr.5084.

PARK, Hee Seon et al. Effect of veratrum maackii on testosterone propionate-induced benign prostatic hyperplasia in rats. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, [S. l.], v. 42, n. 1, p. 1–9, 2019. DOI: 10.1248/bpb.b18-00313.

PARK, Kyung Ran; NAM, Dongwoo; YUN, Hyung Mun; LEE, Seok Geun; JANG, Hyeung Jin; SETHI, Gautam; CHO, Somi K.; AHN, Kwang Seok.  $\beta$ -Caryophyllene oxide inhibits growth and induces apoptosis through the suppression of PI3K/AKT/mTOR/S6K1 pathways and ROS-mediated MAPKs activation. **Cancer Letters**, [S. l.], v. 312, n. 2, p. 178–188, 2011. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.08.001.

PATERNITI, Irene; CAMPOLO, Michela; CORDARO, Marika; SIRACUSA, Rosalba; FILIPPONE, Antonio; ESPOSITO, Emanuela; CUZZOCREA, Salvatore. Effects of different natural extracts in an experimental model of benign prostatic hyperplasia (BPH). **Inflammation Research**, [S. l.], v. 67, n. 7, p. 617–626, 2018. DOI: 10.1007/s00011-018-1152-9.

PAVITHRA, P. S.; MEHTA, Alka; VERMA, Rama S. Synergistic interaction of  $\beta$ -caryophyllene with aromadendrene oxide 2 and phytol induces apoptosis on skin epidermoid cancer cells. **Phytomedicine**, [S. l.], v. 47, p. 121–134, 2018. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.05.001.

PEGORIN DE CAMPOS, Silvana Gisele; ZANETONI, Cristiani; GÓES, Rejane Maira; TABOGA, Sebastião Roberto. Biological behavior of the gerbil ventral prostate in three phases of postnatal development. **The Anatomical Record**, [S. l.], v. 288, n. 7, p. 723–733, 2006. DOI: 10.1002/ar.a.20347.

PEREZ, Ana P. S.; BIANCARDI, Manoel F.; CAIRES, Cássia R. S.; FALLEIROS-JUNIOR, Luiz R.; GÓES, Rejane M.; VILAMAIOR, Patricia S. L.; SANTOS, Fernanda C. A.; TABOGA, Sebastião R. Prenatal exposure to ethinylestradiol alters the morphologic patterns and increases the predisposition for prostatic lesions in male and female gerbils during ageing. **International Journal of Experimental Pathology**, [S. l.], v. 97, n. 1, p. 5–17, 2016. DOI: 10.1111/iep.12153.

PINTO-FOCHI, Maria Etelvina; NEGRIN, Ana Carolina; SCARANO, Wellerson Rodrigo; TABOGA, Sebastião Roberto; GÓES, Rejane Maira. Sexual maturation of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): A histological, hormonal and spermatic evaluation. **Reproduction, Fertility and Development**, [S. l.], v. 28, n. 6, 2016. DOI: 10.1071/RD14074.

PODDIGHE, Laura et al. Acute administration of beta-caryophyllene prevents endocannabinoid system activation during transient common carotid artery occlusion and reperfusion. **Lipids in Health and Disease**, [S. l.], v. 17, n. 1, 2018. DOI: 10.1186/s12944-018-0661-4.

PRICE; D. The accessory reproductive glands of mammals. **Sex and Internal Secretions**, [S. l.], v. 1, p. 366–448, 1961.

QUINTAR, Amado A.; GONÇALVES, Bianca F.; TABOGA, Sebastião R.; MALDONADO, Cristina A. The Mongolian Gerbil (*Meriones unguiculatus*) as a Model for Inflammation- promoted Prostate Carcinogenesis. **Cell Biology International**, [S. l.], v. 11, p. 1234–1238, 2017. DOI: 10.1002/cbin.10789.

RASTOGI, S. C.; LEPOITTEVIN, J. P.; JOHANSEN, J. D.; FROSCH, P. J.; MENNÉ, T.; BRUZE, M.; DREIER, B.; ANDERSEN, K. E.; WHITE, I. R. Fragrances and other materials in deodorants: Search for potentially sensitizing molecules using combined GC-MS and structure activity relationship (SAR) analysis. **Contact Dermatitis**, [S. l.], v. 39, n. 6, p. 293–303, 1998. DOI: 10.1111/j.1600-0536.1998.tb05944.x.

RAZZOLI, M.; PAPA, R.; VALSECCHI, P.; MARZANO, F. Nonnis. AFLP to Assess Genetic Variation in Laboratory Gerbils (*Meriones unguiculatus*). **Journal of Heredity**, [S. l.], v. 94, n. 6, p. 507–511, 2003. DOI: 10.1093/jhered/esg097.

REY, Rodolfo A.; GRINSPON, Romina P. Androgen Treatment in Adolescent Males With Hypogonadism. **American Journal of Men's Health**, [S. l.], v. 14, n. 3, 2020. DOI: 10.1177/1557988320922443.

RICH, S. T. The Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) in research. **Laboratory animal care**, United States, v. 18, n. 2, p. Suppl:235-43, 1968.

RISBRIDGER, Gail P.; ELLEM, Stuart J.; MCPHERSON, Stephen J. Estrogen action on the prostate gland: A critical mix of endocrine and paracrine signaling. **Journal of Molecular Endocrinology**, [S. l.], v. 39, n. 3–4, p. 183–188, 2007. DOI: 10.1677/JME-07-0053.

RISBRIDGER, Gail P.; TAYLOR, Renea A. **Physiology of the male accessory sex structures: The prostate gland, seminal vesicles, and bulbourethral glands**. Third Edit ed. [s.l.] : Elsevier Inc., 2006. DOI: 10.1016/B978-012515400-0/50028-2.

RITTMASER, Roger S. 5A-Reductase Inhibitors in Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer Risk Reduction. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 389–402, 2008. DOI: 10.1016/j.beem.2008.01.016.

ROBITAILLE, Julie; LANGLOIS, Valerie S. Consequences of steroid-5 $\alpha$ -reductase deficiency and inhibition in vertebrates. **General and Comparative Endocrinology**, [S. l.], v. 290, p. 113400, 2020. DOI: 10.1016/j.ygcen.2020.113400.

ROCHEL, Sabrina Santos; BRUNI-CARDOSO, Alexandre; TABOGA, Sebastião Roberto; VILAMAIOR, Patricia Simone Leite; GÓES, Rejane Maira. Lobe identity in the Mongolian gerbil prostatic complex: A new rodent model for prostate study. **Anatomical Record**, [S. l.], v. 290, n. 10, p. 1233–1247, 2007. DOI: 10.1002/ar.20585.

ROEHRBORN, C. G. Pathology of benign prostatic hyperplasia. **International Journal of Impotence Research**, [S. l.], v. 20, n. SUPPL. 3, 2008. DOI: 10.1038/ijir.2008.55.

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. **Endocrine-Related Cancer**, [S. l.], v. 11, n. 2, p. 225–254, 2004. DOI: 10.1677/erc.0.0110225.

RUMPOLD, H.; UNTERGASSER, G.; MADERSBACHER, S.; BERGER, P. The development of benign prostatic hyperplasia by trans-differentiation of prostatic stromal cells. **Experimental Gerontology**, [S. l.], v. 37, n. 8–9, p. 1001–1004, 2002. DOI: 10.1016/S0531-5565(02)00062-1.

SAYED, Rabab H.; SAAD, Muhammed A.; EL-SAHAR, Ayman E. Dapoxetine attenuates testosterone-induced prostatic hyperplasia in rats by the regulation of inflammatory and apoptotic proteins. **Toxicology and Applied Pharmacology**, [S. l.], v. 311, p. 52–60, 2016. DOI: 10.1016/j.taap.2016.09.024.

SCARANO, Wellerson Rodrigo; DE SOUSA, Daniel Emídio; CAMPOS, Silvana Gisele Pegorin; CORRADI, Lara Silvia; VILAMAIOR, Patricia Simone Leite; TABOGA, Sebastião Roberto. Oestrogen supplementation following castration promotes stromal remodelling and histopathological alterations in the Mongolian gerbil ventral prostate. **International Journal of Experimental Pathology**, [S. l.], v. 89, n. 1, p. 25–37, 2008. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2007.00559.x.

SCHAUER, Isaiah G.; ROWLEY, David R. The functional role of reactive stroma in benign prostatic hyperplasia. **Differentiation**, [S. l.], v. 82, n. 4–5, p. 200–210, 2011. DOI: 10.1016/j.diff.2011.05.007.

SFANOS, Karen S.; YEGNASUBRAMANIAN, Srinivasan; NELSON, William G.; DE MARZO, Angelo M. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. **Nature Reviews Urology**, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 11–24, 2018. DOI: 10.1038/nrurol.2017.167.

SHAH, Abhishek; SHAH, Aarti Abhishek; NANDAKUMAR, K.; LOBO, Richard. Mechanistic targets for BPH and prostate cancer—a review. **Reviews on Environmental Health**, [S. l.], v. 36, n. 2, p. 261–270, 2021. DOI: 10.1515/reveh-2020-0051.

SHAPPELL, Scott B. et al. Prostate Pathology of Genetically Engineered Mice: Definitions and Classification. The Consensus Report from the Bar Harbor Meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee. **Cancer Research**, [S. l.], v. 64, n. 6, p. 2270–2305, 2004. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-03-0946.

SHARMA, Charu; M. AL KAABI, Juma; M. NURULAIN, Syed; N. GOYAL, Sameer; AMJAD KAMAL, Mohammad; OJHA, Shreesh. Polypharmacological Properties and Therapeutic Potential of  $\beta$ -Caryophyllene: A Dietary Phytocannabinoid of Pharmaceutical Promise. **Current Pharmaceutical Design**, [S. l.], v. 22, n. 21, p. 3237–3264, 2016. DOI: 10.2174/1381612822666160311115226.

SHEN, Mm; ABATE-SHEN, C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. **Genes & development**, [S. l.], n. 212, p. 1967–2000, 2010. DOI: 10.1101/gad.1965810.GENES.

SHIRAI, Tomoyuki; TAKAHASHI, Satoru; CUI, Lin; FUTAKUCHI, Mitsuru; KATO, Koji; TAMANO, Seiko; IMAIDA, Katsumi. Experimental prostate carcinogenesis - Rodent models. **Mutation Research - Reviews in Mutation Research**, [S. l.], v. 462, n. 2–3, p. 219–226, 2000. DOI: 10.1016/S1383-5742(00)00039-9.

SILVA, I. S. B.; MORSCH, D. M.; URNAUER, L.; SPRITZER, P. M. Androgen-induced cell growth and c-myc expression in human non-transformed epithelial prostatic cells in primary culture. **Endocrine Research**, [S. l.], v. 27, n. 1–2, p. 153–169, 2001. DOI: 10.1081/ERC-100107177.

TABOGA, Sebastião Roberto; VILAMAIOR, Patrícia Simone Leite; GÓES, Rejane Maira. Modulação androgênica e estrogênica na próstata: uma abordagem em modelos experimentais de roedores com enfoque na biologia estrutural. **Arq Bras Endocrinol Metab**, [S. l.], v. d, p. 946–955, 2009.

THOMSON, Axel A.; CUNHA, Gerald R.; MARKER, Paul C. Prostate development and pathogenesis. **Differentiation**, [S. l.], v. 76, n. 6, p. 559–564, 2008. DOI: 10.1111/j.1432-0436.2008.00303.x.

TSAI, Hui Hsuan; CHEN, Chia Wen; YU, Pei Ling; LIN, Yu Ling; HSIEH, Rong Hong. Mangosteen pericarp components alleviate progression of prostatic hyperplasia and mitochondrial dysfunction in rats. **Scientific Reports**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 1–9, 2020. DOI: 10.1038/s41598-019-56970-2. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-56970-2>.

TUXHORN, Jennifer A.; AYALA, Gustavo E.; ROWLEY, David R. Reactive stroma in prostate cancer progression. **Journal of Urology**, [S. l.], v. 166, n. 6, p. 2472–2483, 2001. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)65620-0.

UMEZU, T.; KURIBARA, H.; TADOKORO, S. Characteristics of circadian rhythm of wheel-running activity and drinking behavior in Mongolian gerbils. **Yakubutsu, seishin, kodo = Japanese journal of psychopharmacology**, Japan, v. 9, n. 4, p. 369–373, 1989.

UNTERGASSER, Gerold; MADERSBACHER, Stephan; BERGER, Peter. Benign prostatic hyperplasia: Age-related tissue-remodeling. **Experimental Gerontology**, [S. l.], v. 40, n. 3, p. 121–128, 2005. DOI: 10.1016/j.exger.2004.12.008.

VERZE, Paolo; CAI, Tommaso; LORENZETTI, Stefano. The role of the prostate in male fertility, health and disease. **Nature Reviews Urology**, [S. l.], v. 13, n. 7, p. 379–386, 2016. DOI: 10.1038/nrurol.2016.89. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nrurol.2016.89>.

VICKMAN, Renee E.; FRANCO, Omar E.; MOLINE, Daniel C.; VANDER GRIEND, Donald J.; THUMBIKAT, Praveen; HAYWARD, Simon W. The role of the androgen receptor in prostate development and benign prostatic hyperplasia: A review. **Asian Journal of Urology**, [S. l.], v. 7, n. 3, p. 191–202, 2020. DOI: 10.1016/j.ajur.2019.10.003.

VILAMAIOR, Patricia S. L.; FELISBINO, Sergio L.; TABOGA, Sebastio R.; CARVALHO, Hernandes F. Collagen fiber reorganization in the rat ventral prostate following androgen deprivation: A possible role for smooth muscle cells. **Prostate**, [S. l.], v. 45, n. 3, p. 253–258, 2000. DOI: 10.1002/1097-0045(20001101)45:3<253::AID-PROS8>3.0.CO;2-P.

WANG, Chao et al. The prevention and treatment effects of tanshinone IIA on oestrogen/androgen-induced benign prostatic hyperplasia in rats. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, [S. l.], v. 145, p. 28–37, 2015. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.09.026.

WANG, Xiaohai et al. Increased infiltrated macrophages in benign prostatic hyperplasia (BPH): Role of stromal androgen receptor in macrophage-induced prostate stromal cell proliferation. **Journal of Biological Chemistry**, [S. l.], v. 287, n. 22, p. 18376–18385, 2012. DOI: 10.1074/jbc.M112.355164.

WARNER, Margaret; WU, Wan Fu; MONTANHOLI, Leticia; NALVARTE, Ivan; ANTONSON, Per; GUSTAFSSON, Jan Ake. Ventral prostate and mammary gland phenotype in mice with complete deletion of the ER $\beta$  gene. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S. l.], v. 117, n. 9, p. 4902–4909, 2020. DOI: 10.1073/pnas.1920478117.

WILSON, Jean D. The Critical Role of Androgens in Prostate Development. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, [S. l.], v. 40, n. 3, p. 577–590, 2011. DOI: 10.1016/j.ecl.2011.05.003.

WU, Jie. Cannabis, cannabinoid receptors, and endocannabinoid system: yesterday, today, and tomorrow. **Acta Pharmacologica Sinica**, [S. l.], v. 40, n. 3, p. 297–299, 2019. DOI: 10.1038/s41401-019-0210-3.

WU, Zong Lin; YUAN, Ya; GENG, He; XIA, Shu Jie. Influence of immune inflammation on androgen receptor expression in benign prostatic hyperplasia tissue. **Asian Journal of Andrology**, [S. l.], v. 14, n. 2, p. 316–319, 2012. DOI: 10.1038/aja.2011.154.

XU, De Li; WANG, De Hua. Glucose supplement reverses the fasting-induced suppression of cellular immunity in Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). **Zoology**, [S. l.], v. 114, n. 5, p. 306–312, 2011. DOI: 10.1016/j.zool.2011.04.002.

ZANATELLI, Marianna; COLLETA, Simone Jacovaci; GUERRA, Luiz Henrique Alves; SANTOS, Fernanda Cristina Alcântara; GÓES, Rejane Maira; VILAMAIOR, Patricia Simone Leite; TABOGA, Sebastião Roberto. Prolactin promotes a partial recovery from the atrophy of both male and female gerbil prostates caused by castration. **Reproductive Biology and Endocrinology**, [S. l.], v. 19, n. 1, p. 1–17, 2021. DOI: 10.1186/s12958-021-00777-2.

ZHANG, Junjie et al. Animal models of benign prostatic hyperplasia. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, [S. l.], v. 24, n. 1, p. 49–57, 2021. DOI: 10.1038/s41391-020-00277-1.

ZHU, Yuan Shan; IMPERATO-MCGINLEY, Julianne L. 5A-Reductase Isozymes and Androgen Actions in the Prostate. **Annals of the New York Academy of Sciences**, [S. l.], v. 1155, p. 43–56, 2009. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.04115.x.

ZONG, Yang; GOLDSTEIN, Andrew S. Adaptation or selection - Mechanisms of castration-resistant prostate cancer. **Nature Reviews Urology**, [S. l.], v. 10, n. 2, p. 90–98, 2013. DOI: 10.1038/nrurol.2012.237.