

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir
de 30/04/2021

*Associação entre a curcumina e o
bisfenol A e seus efeitos sobre o
microambiente prostático do
gerbilo da Mongólia*

Camila Helena Facina

DOUTORADO

PÓS GRADUAÇÃO
EM BIOLOGIA ANIMAL



Biologia
Estrutural



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

Camila Helena Facina

Associação entre a curcumina e o bisfenol A e seus efeitos sobre o
microambiente prostático do gerbilo da Mongólia

São José do Rio Preto
2019

Camila Helena Facina

Associação entre a curcumina e o bisfenol A e seus efeitos sobre o
microambiente prostático do gerbilo da Mongólia

Tese apresentada como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutor em Biologia Animal,
junto ao Programa de Pós-Graduação em Biologia
Animal, 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

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Roberto Taboga

São José do Rio Preto
2019

F141a Facina, Camila Helena

 Associação entre a curcumina e o bisfenol A e seus efeitos sobre o
microambiente prostático do gerbilo da Mongólia / Camila Helena
Facina. -- São José do Rio Preto, 2019
134 f. : il., tabs., fotos

 Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio
Preto

 Orientador: Sebastião Roberto Taboga

 1. Morfologia. 2. Próstata. 3. Gerbilos. 4. Curcumina. 5. Bisphenol
A. 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.

Camila Helena Facina

Associação entre a curcumina e o bisfenol A e seus efeitos sobre o
microambiente prostático do gerbilo da Mongólia

Tese apresentada como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutor em Biologia Animal,
junto ao Programa de Pós-Graduação em Biologia
Animal, 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

Comissão Examinadora

Prof. Dr. Sebastião Roberto Taboga
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto
Orientador

Profa. Dra. Fernanda Cristina Alcantara dos Santos
UFG – Câmpus Goiânia

Profa. Dra. Ana Paula da Silva Perez
UFG – Câmpus Jataí

Profa. Dra. Silvana Gisele Pegorin de Campos
UFSJ – Centro-Oeste Dona Lindu.

Prof. Dr. Luis Octávio Regasini
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

São José do Rio Preto
30 de abril de 2019

AGRADECIMENTOS

Este espaço eu dedico àqueles que deram a sua contribuição para que este trabalho fosse realizado, pois nada na vida conquistamos sozinhos, sempre precisamos de outras pessoas para alcançar nossos objetivos.

Agradeço...

Ao meu orientador **Prof. Dr. Sebastião Roberto Taboga**, obrigada pela oportunidade de tê-lo como orientador de Iniciação Científica, Mestrado e Doutorado. Agradeço o incentivo e a confiança.

À **Profª Drª Silvana Gisele Pegorin de Campos, Profª Drª Fernanda Cristina Alcantara dos Santos, Profª Drª Ana Paula da Silva Perez, Prof. Dr. Luis Octávio Regasini** membros titulares e aos membros suplentes **Profª Drª Ana Cláudia Polli Lopes, Prof. Dr. Classius de Oliveira e Prof. Dr. Wellerson Rodrigo Scarano**, por aceitarem a indicação para formarem minha banca examinadora e, pela contribuição futura neste trabalho.

À **Juliana Bilachi**, por estar presente no momento em que mais precisei de incentivo e por ter vivenciado comigo os momentos finais e mais tensos da elaboração deste manuscrito. Obrigada pelo seu carinho, amizade e por me fazer acreditar que eu conseguiria atingir meus objetivos. Você sempre estará em meu coração!

Ao **Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – IBILCE/São José do Rio Preto**, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, que proporcionou meu aprendizado.

Aos **docentes do Programa de Pós-Graduação em Biologia Animal** que contribuíram no aperfeiçoamento dos meus conhecimentos e na minha formação profissional.

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.

Em especial, agradeço...

À **Deus** por guiar meus caminhos e sempre estar ao meu lado. Toda gratidão do mundo pelos momentos que passei e por todos os aprendizados. Obrigada Senhor, pelo seu maravilhoso amor!

Aos meus pais **Benedito S. Facina** e **Rosa Maria P. P. Facina** que muitas vezes se doaram e renunciaram aos seus sonhos, para que eu pudesse realizar os meus. Essa conquista não é só minha, mas nossa. Obrigada pelo amor, apoio e dedicação que vocês sempre tiveram por mim. **Amo muito vocês!** Mãezinha, minha companheira de todas as horas. Obrigado por ter me oferecido todo o apoio e carinho, dia após dia, por me entender e me ajudar nos momentos difíceis que passamos juntas. Sem você e suas orações eu não teria conseguido passar por cada um deles. Todo amor e gratidão a você, minha rainha e minha inspiração!

A toda a **minha família** pelo amor, apoio, torcida e confiança e por compreender as minhas ausências. Obrigada pela preocupação e, principalmente, por todas as orações feitas ao meu favor. Amo todos vocês!

“O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis.”

José de Alencar

RESUMO

Estudos recentes têm demonstrado que a exposição a substâncias químicas presentes no ambiente pode causar alterações morfofisiológicas permanentes na próstata. Estas substâncias, denominadas desreguladores endócrinos, mimetizam hormônios esteroides, agindo diretamente sobre os órgãos do trato reprodutivo. O bisfenol-A, uma das substâncias químicas de maior produção no mundo, é utilizado na composição de diversos produtos. Estudos epidemiológicos indicam que compostos polifenólicos naturais reduzem a incidência de vários tipos de cânceres. Dentre eles, a curcumina possui um alto potencial farmacológico incluindo atividades anti-inflamatória e antitumoral, no entanto este fitoquímico possui baixa biodisponibilidade. A piperina pode aumentar a concentração de curcumina no soro e sua absorção e biodisponibilidade. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar se a curcumina reverte as alterações impostas pelo bisfenol-A sobre a glândula prostática, bem como avaliar se o composto piperina aumenta a possível atividade protetora da curcumina. Foram utilizados gerbilos machos/adultos (*Meriones unguiculatus*) divididos em nove grupos experimentais: **C:** água *ad libitum*; **CO:** óleo de milho, via gavagem, a cada dois dias; **BPA:** BP-A 50µg/kg/dia na água; **Cm:** 100mg/kg/dia de curcumina, via gavagem, a cada dois dias; **P:** 20mg/kg/dia de piperina, via gavagem, a cada dois dias; **BCm:** BP-A 50µg/kg/dia na água+100mg/kg/dia de curcumina, via gavagem, a cada dois dias; **BCmP:** BP-A 50µg/kg/dia na água+100mg/kg/dia de curcumina+20mg/kg/dia de piperina, via gavagem, a cada dois dias; **BP:** BP-A 50µg/kg/dia na água+20mg/kg/dia de piperina, via gavagem, a cada dois dias; **CmP:** 100mg/kg/dia de curcumina+20mg/kg/dia de piperina, via gavagem, a cada dois dias. A eutanásia dos animais aconteceu vinte e nove semanas após o início do experimento e foram analisados os lobos Ventral e Dorsolateral prostáticos. As metodologias utilizadas envolveram análises quantitativas e estatísticas da ingestão de bisfenol-A, peso corpóreo e prostático, dosagens hormonais, cálculo da incidência e multiplicidade de lesões prostáticas e inflamações, fator forma nuclear, análises estereológicas bem como análises morfológicas e imunohistoquímicas. Lesões de caráter pré-maligno e maligno foram constatadas em ambos os lobos prostáticos. Contudo, os animais dos grupos BPA e BCm apresentaram uma maior incidência e multiplicidade de lesões prostáticas. Este dado enfatiza que, a dose ambiental de 50 µg kg/dia de bisfenol-A não é segura para a homeostase prostática. Por outro lado, os animais dos grupos BP e BCmP apresentaram redução na frequência dessas lesões, revelando incidência e multiplicidade com valores bem próximos aos do grupo controle. O compartimento estromal dos grupos BPA e BCm apresentou remodelação das fibras de

colágeno, além de diversos pontos de desestruturação da camada de células musculares lisas, favorecendo a invasão estromal. A expressão de VEGF, MMP-9, MMP-2, IL-6 e IL-10 aumentou significativamente nestes grupos, enquanto que nos demais grupos estes elementos não sofreram alteração. A curcumina isoladamente promoveu efeitos benéficos sutis nos lobos prostáticos. A adição de piperina resultou em efeitos mais significativos para a glândula prostática, como a redução das lesões pré-malignas e a ausência das lesões malignas em ambos os lobos. O entendimento dos fatores capazes de modular o microambiente prostático torna possível o desenvolvimento de estratégias terapêuticas na prevenção ou na redução da evolução dos distúrbios prostáticos.

Palavras-chave: Bisfenol A. Desregulador Endócrino. Curcumina. Piperina. Fitoquímicos. Gerbilo da Mongólia. Próstata.

ABSTRACT

Recent studies have shown that exposure to chemicals present in the environment can cause permanent morphophysiological changes in the prostate. These substances, called endocrine disruptors, mimic steroid hormones, acting directly on the organs of the reproductive tract. Bisphenol-A, one of the highest-producing chemicals in the world, is used in the composition of various products. Epidemiological studies indicate that natural polyphenolic compounds reduce the incidence of various types of cancers. Among them, curcumin has a high pharmacological potential including anti-inflammatory and antitumor activities, however this phytochemical has low bioavailability. Piperine can increase the concentration of curcumin in serum and its absorption and bioavailability. Thus, the objectives of this study were to evaluate whether curcumin reverses the changes imposed by bisphenol-A on the prostate gland, as well as assess whether the piperine compound increases the possible protective activity of curcumin. Adult male gerbils (*Meriones unguiculatus*) were divided into nine experimental groups: **C:** water ad libitum; **CO:** corn oil, via gavage, every two days; **BPA:** BP-A 50µg/kg/day in water; **Cm:** 100mg/kg/day of curcumin, via gavage, every two days; **P:** 20mg/kg/day of piperine, via gavage, every two days; **BCm:** BP-A 50µg/kg/day in water+100mg/kg/day of curcumin, via gavage, every two days; **BCmP:** BP-A 50µg/kg/day in water+100mg/kg/day of curcumin+20mg/kg/day of piperine, via gavage, every two days; **BP:** BP-A 50µg/kg/day in water+20mg/kg/day of piperine, via gavage, every two days; **CmP:** 100mg/kg/day of curcumin+20mg/kg/day of piperine, via gavage, every two days. Euthanasia of the animals occurred twenty-nine weeks after the beginning of the experiment and the Ventral and Dorsolateral lobes of the prostate were analyzed. The methodologies used involved quantitative and statistical analyzes of bisphenol-A intake, body and prostate weight, hormonal dosages, calculation of the incidence and multiplicity of prostatic lesions and inflammations, nuclear form factor, stereological analyzes as well as morphological and immunohistochemical analyzes. Pre-malignant and malignant lesions were found in both prostate lobes. However, the animals of the BPA and BCm groups had a higher incidence and multiplicity of prostatic lesions. This data emphasizes that the environmental dose of 50 µg/kg/day of bisphenol-A is not safe for prostate homeostasis. On the other hand, the animals of the BP and BCmP groups presented a reduction in the frequency of these lesions, revealing incidence and multiplicity with values very close to those of the control group. The stromal compartment of the BPA and BCm groups showed remodeling of the collagen fibers, as well as several points of disassembly of the smooth muscle cell layer, favoring stromal invasion.

The expression of VEGF, MMP-9, MMP-2, IL-6 and IL-10 increased significantly in these groups, whereas in the other groups these elements did not change. Curcumin alone promoted subtle benefic effects in the prostate lobes. The addition of piperine resulted in more significant effects on the prostate gland, such as reduction of premalignant lesions and absence of malignant lesions in both lobes. The understanding of factors capable of modulating the prostatic microenvironment makes possible the development of therapeutic strategies in the prevention or reduction of the evolution of prostatic disorders.

Key words: Bisphenol A. Endocrine disruptor. Curcumin. Piperine. Phytochemicals. Mongolian's Gerbil. Prostate.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Introdução

Figura 1 – Visão lateral (A), dorsal (B, D) e ventral (C) do Complexo Prostático do gerbilo adulto (esquemáticamente e fresco).	21
Figura 2 – Fórmula Estrutural do bisfenol A.	24
Figura 3 – Fórmula Estrutural da Curcumina (<i>Curcuma longa</i> L.)	26
Figura 4 – Fórmula Estrutural da Piperina (<i>Piperis Nigrum</i>)	26

Artigo 1

Figura 1 – Delineamento Experimental do estudo.	33
Figura 2 – Consumo semanal de bisfenol A (mL) por grupo experimental.	59
Figura 3 – Análise Morfológica do lobo Dorsolateral da próstata de gerbilos adultos, submetidos a diferentes tratamentos.	60
Figura 4 – Análise Morfológica do lobo Ventral da próstata de gerbilos adultos, submetidos a diferentes tratamentos.	61
Figura 5 – Volume absoluto (mm ³) epitelial (A e B) e luminal (C e D) na próstata de gerbilos adultos submetidos a diferentes tratamentos.	62
Figura 6 – Dados Cariométricos do lobo Dorsolateral.	63
Figura 7 – Dados Cariométricos do lobo Ventral.	64
Figura 8 – Incidência de lesões histopatológicas (%) no lobo Dorsolateral (A) e Ventral (B) de gerbilos adultos após 29 semanas de tratamento.	65
Figura 9 – Multiplicidade de lesões prostáticas Pré-Malignas (A e B) e Malignas (C e D) de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos por 29 semanas.	66
Figura 10 – Multiplicidade de Inflamações Intraluminais (IIL) (A e B), Inflamações Subepiteliais (ISE) (C e D) e Inflamações Periductais (E e F) de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos por 29 semanas.	67
Figura 11 – Imunoexpressão do Receptor de Andrógeno (AR) na próstata Dorsolateral e Ventral de gerbilos adultos.	68
Figura 12 – Níveis séricos de testosterona (ng/mL) de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	69

Artigo 2

Figura 1 – Desenho experimental do estudo.	76
Figura 2 – Elementos Colagênicos do lobo Dorsolateral de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	100
Figura 3 – Elementos Colagênicos do lobo Ventral de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	101
Figura 4 – Fibras Reticulares do lobo Dorsolateral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	102
Figura 5 – Fibras Reticulares do lobo Ventral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	103
Figura 6 – Volume absoluto (mm^3) de colágeno na próstata de gerbilos adultos submetidos a diferentes tratamentos.	104
Figura 7 – Elementos elásticos do lobo Dorsolateral prostático de gerbilos adultos.	105
Figura 8 – Elementos elásticos do lobo Ventral prostático de gerbilos adultos.	106
Figura 9 – Imunohistoquímica para alfa-actina de músculo liso no lobo Dorsolateral.	107
Figura 10 – Imunohistoquímica para alfa-actina de músculo liso no lobo Ventral.	108
Figura 11 – Volume absoluto (mm^3) de músculo liso na próstata dorsolateral e ventral de gerbilos adultos submetidos a diferentes tratamentos.	109
Figura 12 – Imunoexpressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) no lobo Dorsolateral de gerbilos adultos.	110
Figura 13 – Imunoexpressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF-A) no lobo Ventral de gerbilos adultos.	111
Figura 14 – Volume absoluto (mm^3) de vasos sanguíneos na próstata de gerbilos adultos submetidos a diferentes tratamentos.	112
Figura 15 – Imunoexpressão de Metaloproteinases de Matriz tipo 2 (MMP-2) no lobo Dorsolateral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	113
Figura 16 – Imunoexpressão de Metaloproteinases de Matriz tipo 2 (MMP-2) no lobo Ventral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	114
Figura 17 – Volume absoluto (mm^3) de Metaloproteinase de Matriz tipo 2 (MMP-2) nos lobos Dorsolateral e Ventral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	115
Figura 18 – Imunoexpressão de Metaloproteinase de Matriz tipo 9 (MMP-9) no lobo Dorsolateral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	116
Figura 19 – Imunoexpressão de Metaloproteinases de Matriz tipo 9 (MMP-9) no	

lobo Ventral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	117
Figura 20 – Volume absoluto (mm ³) de Metaloproteínases de Matriz tipo 9 (MMP-9) nos lobos Dorsolateral e Ventral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	118
Figura 21 – Imunoexpressão de Interleucina tipo 6 (IL-6) no lobo Dorsolateral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	119
Figura 22 – Imunoexpressão de Interleucina tipo 6 (IL-6) no lobo Ventral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	120
Figura 23 – Imunoexpressão de Interleucina tipo 10 (IL-10) no lobo Dorsolateral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	121
Figura 24 – Imunoexpressão de Interleucina tipo 10 (IL-10) no lobo Ventral prostático de gerbilos submetidos a diferentes tratamentos.	122

LISTA DE TABELAS

Artigo1

Tabela 1 – Efeito dos diferentes tratamentos sobre o ganho de peso, gordura corporal e cintura de gerbilos adultos após 29 semanas. 70

Tabela 2 – Efeito dos diferentes tratamentos sobre o peso relativo dos lobos e complexo prostático de gerbilos adultos após 29 semanas. 71

Artigo 2

Tabela 1 – Multiplicidade de lesões prostáticas de gerbilos adultos após 29 semanas de tratamento. 123

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Receptor de Andrógeno
B	Bexiga Urinária
BCm	Grupo tratado com bisfenol A e curcumina
BCmP	Grupo tratado com bisfenol A e curcumina e piperina
BP	Grupo tratado com bisfenol A e piperina
BpA	Bisfenol A
BPA	Grupo tratado com bisfenol A
C	Grupo controle
CO	Grupo tratado com óleo de milho
Cm	Grupo tratado com curcumina
CM	Carcinoma Microinvasivo
CmP	Grupo tratado com curcumina e piperina
CP	Complexo Prostático
DAB	Diaminobenzidina
EDCs	Desreguladores Endócrinos
ENM	Estroma Não Muscular
Ep	Ep�t�lio Prostático
ER	Receptor de Estrógeno
ER�	Receptor de Estrógeno tipo Alfa
ER�	Receptor de Estrógeno tipo Beta
FE	Fibras Elásticas
FR	Fibras Reticulares
GC	Gl�ndula Coaguladora
HE	Colora��o por Hematoxilina-Eosina
IIL	Inflama��o Intraluminal
IL-10	Interleucina 10
IL-6	Interleucina 6
IPD	Inflama��o Periductal
ISE	Inflama��o Subepitelial
L	L�men Acinar
LA	Lobo Anterior

LD	Lobo Dorsal
LDL	Lobo Dorsolateral
LL	Lobo Lateral
LV	Lobo Ventral
MEC	Matriz Extracelular
ML	Músculo Liso
MMP-2	Metaloproteinases de Matriz tipo 2
MMP-9	Metaloproteinases de Matriz tipo 9
P	Grupo tratado com piperina
PBS	Solução Salina Tamponada com Fosfato
PCNA	Antígeno Nuclear de Proliferação Celular
PIN	Neoplasia Intraepitelial Prostática
SUG	Seio Urogenital
VEGF-A	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VS	Vesícula Seminal
U	Uretra Pélvica e Músculo Uretral
α-actina	Alfa actina de músculo liso

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	<i>Próstata: Estrutura, Desenvolvimento e Morfofisiologia.</i>	17
1.2	<i>Meriones unguiculatus</i> : Um modelo experimental para o estudo da próstata.	19
1.3	Ação de químicos ambientais sobre a próstata: uma visão sobre o BP-A.	21
1.4	Fitoquímicos e carcinogênese prostática: Curcumina e Piperina.	24
2	OBJETIVOS	27
3	ARTIGO 1	29
	Associação entre a curcumina, a piperina e o bisfenol A e seus efeitos sobre o ambiente prostático do gerbilo da Mongólia.	
4	ARTIGO 2	72
	Remodelação estromal na próstata dorsolateral e ventral do gerbilo após exposição prolongada ao BPA e aos fitoquímicos curcumina e piperina.	
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	124
	REFERÊNCIAS	125

1 INTRODUÇÃO

1.1 *Próstata: Estrutura, Desenvolvimento e Morfofisiologia.*

O câncer de próstata, diagnosticado nos homens e também em animais experimentais, tem os andrógenos e estrógenos altamente envolvidos como fatores de sobrevivência e progressão, porém, os mecanismos moleculares desse problema são complexos, pois além de ser uma doença relacionada à idade, raça, fatores hereditários e andrógeno-dependente, também é influenciada por fatores ambientais, dietas, repostas imunes e inflamatórias (HUYNH et al., 2001; DE MARZO et al., 2007; WALKER; HO, 2012; BOSLAND et al., 2015). O grande interesse em se compreender a morfofisiologia da glândula prostática deve-se tanto ao seu complexo processo de desenvolvimento, quanto à alta incidência de doenças prostáticas, como hiperplasia prostática benigna e adenocarcinoma (MARKER et al., 2003).

A próstata é uma glândula acessória do aparelho reprodutor masculino, que juntamente com a vesícula seminal contribui com a produção de nutrientes que constituem o fluido seminal. Essa glândula promove a conservação do pH apropriado e do gradiente iônico desta secreção (UNTERGASSER; MADERSBACHER; BERGER, 2005) e garante a viabilidade, motilidade e sobrevivência aos espermatozóides, contribuindo no processo de fertilização (ROCHEL et al., 2007; TABOGA et al., 2009). Adicionalmente, as células prostáticas possuem mecanismos enzimáticos capazes de ativar e coordenar a síntese de hormônios sexuais, responsáveis pela manutenção e crescimento glandular (HERMANN et al., 2000).

A glândula prostática está presente na maioria dos mamíferos, no entanto com morfologia bastante variável entre os grupos (ROCHEL et al., 2007). A próstata humana adulta apresenta zonas distintas intimamente associadas, constituindo um órgão com morfologia compacta (PRICE, 1963). É dividida em três zonas: periférica, central e de transição (MCNEAL et al., 1983). Estas zonas possuem diferentes origens embrionárias e podem ser distinguidas por meio da posição anatômica, de análises histológicas, funções biológicas e sensibilidade ao desenvolvimento de doenças prostáticas (LEE; OLUGBADE; KISCHEBAUM, 2011). Em roedores a próstata é composta por quatro lobos distintos, os quais são nomeados de acordo com sua posição em relação à uretra (JESIK; HOLLAND; LEE, 1982; ROCHEL et al., 2007). Esses lobos são bilateralmente simétricos e

circundam a uretra na base da bexiga e são designados como Lobo Lateral (LL), Lobo Ventral (LV), Lobo Dorsal (LD) e ligado às vesículas seminais, o Lobo Anterior (LA) ou Glândula Coaguladora (GC) (JESIK; HOLLAND; LEE, 1982; PRICE, 1963). Em um mesmo lobo, os ductos prostáticos apresentam variações quanto ao tipo celular, resposta a andrógenos, síntese e secreção de proteínas (HAYASHI et al., 1991; KINBARA; CUNHA, 1996; BANERJEE et al., 1998). No gerbilo da Mongólia (*Meriones unguiculatus*) a próstata é uma glândula tubuloacinar dividida em quatro lobos: Lobo Dorsolateral (LDL), Lobo Ventral (LV), Lobo Dorsal (LD) e Glândula Coaguladora (GC) que são muito semelhantes aos de outros roedores (ROCHEL et al., 2007) (Figura 1). Apesar das diferenças anatômicas, estudos recentes encontraram semelhanças nos mecanismos moleculares básicos para o desenvolvimento do câncer de próstata em roedores e homens, sendo os primeiros modelos válidos para estudar a neoplasia humana (NASCIMENTO-GONÇALVES et al., 2018).

A camada epitelial é constituída por células secretoras, intermediárias, basais e neuroendócrinas. Essas células são dependentes dos hormônios esteroides e reagem diferentemente a cada um deles (DE MARZO et al., 2007). As células secretoras, as basais e as neuroendócrinas se diferem quanto à regulação hormonal e são responsáveis pela secreção de proteínas e substâncias de baixo peso molecular que compõem o fluido prostático (BONKHOFF; FIXEMER; REMBERGER, 1998). O estroma prostático é composto por células musculares lisas e fibroblastos concentrados em uma matriz extracelular ao redor dos ductos e ácinos. A matriz extracelular é composta por fibras colagênicas, elásticas, proteoglicanos, moléculas reguladoras, moléculas que se associam a fatores de crescimento e enzimas remodeladoras (TUXHORN; AYALA; ROWLEY, 2001; VILAMAIOR; TABOGA; CARVALHO, 2005). Além desses componentes teciduais há também células endoteliais vasculares, células do sistema imune e macrófagos teciduais (TUXHORN; AYALA; ROWLEY, 2001).

Em humanos e roedores, as etapas da embriogênese prostática apresentam similaridades e diferenças (CUNHA; COOKE; KURITA, 2004a). Esse evento inicia-se a partir de uma estrutura de origem endodérmica indiferenciada, o seio urogenital (SUG), uma extensão derivada do intestino grosso denominada cloaca (CUNHA; DONJACOUR; SUGIMURA, 1986). O SUG é formado por um componente epitelial e um componente mesenquimal. O desenvolvimento prostático a partir do seio urogenital ocorre na presença de andrógenos como resultado de interações entre a região epitelial e mesenquimal (CUNHA et al., 2004b). As células mesenquimais produzem e secretam fatores parácrinos específicos que

ditam o crescimento e diferenciação da glândula prostática. Os fatores de transcrição da família homeobox NKx3.1, Hoxa-13, Hoxb-13 e Hoxd-13, os fatores da família FGF (FGF-7 e 10) são de extrema importância na morfogênese prostática (PRINS; PUTZ, 2008). Em humanos o desenvolvimento prostático inicia-se, aproximadamente, no primeiro trimestre e se completa logo em seguida ao nascimento. Por outro lado, em roedores o desenvolvimento inicia-se próximo ao décimo sétimo dia embrionário e o completo crescimento e maturação ocorre durante a puberdade (25° - 40° dia) (PRINS; KORACH, 2008).

O crescimento e desenvolvimento da próstata se estendem até que a maturidade sexual seja atingida e manutenção da homeostase prostática no indivíduo adulto é garantida por hormônios esteroides (CUNHA; DONJACOUR; SUGIMURA, 1986; MARKER et al., 2003). O receptor de andrógeno (AR) bem como o receptor de estrógeno tipo alfa (ER α) e tipo beta (ER β) são determinantes para o desenvolvimento prostático. Esses receptores passam a ser expressos em locais e momentos específicos. Enquanto o ER α é expresso predominantemente no mesênquima, durante estágios iniciais do desenvolvimento, o ER β tem sua expressão localizada no epitélio nas fases de diferenciação das células epiteliais prostáticas (PRINS; KORACH, 2008; PRINS; PUTZ, 2008).

1.2 *Meriones unguiculatus*: Um modelo experimental para o estudo da próstata.

Modelos animais têm sido utilizados para estudar diversas doenças, como câncer, diabetes, Alzheimer, obesidade, entre outras. Os modelos animais podem contribuir com informações para o entendimento de muitos aspectos envolvidos no desenvolvimento da doença e para a descoberta e desenvolvimento de terapias farmacológicas e não farmacológicas e estratégias preventivas, que podem ser testadas em ensaios clínicos (NASCIMENTO-GONÇALVES et al., 2018).

Os gerbilos (*Meriones unguiculatus*) são roedores murídeos da subfamília Gerbillinae. São utilizados em pesquisas laboratoriais desde a década de 1960 (WILLIAMS, 1974). Possuem anatomia similar à do rato e do camundongo e na idade adulta, ambos os sexos, apresentam 11,5 a 14,5 cm de comprimento corporal e pesam cerca de 70 gramas. A próstata dos gerbilos, na faixa etária de aproximadamente 100 dias, possui ácinos com epitélio prismático simples e altamente secretor. Entre as porções glandulares, há estroma conjuntivo vascularizado, com poucas fibras elásticas e conjuntivas. As células musculares lisas são bastante compactadas e estão dispostas ao redor dos ácinos (ROCHEL et al., 2007).

A próstata do gerbilo (Figura 1), apesar de ser multilobular, possui lobos compactos e suas características teciduais, disposição dos elementos epiteliais, estromais e musculares são muito semelhantes às encontradas na próstata humana (PINHEIRO et al., 2003; GÓES et al., 2007). Assim, as semelhanças morfofuncionais estabelecidas até o momento favorecem situações experimentais e correlações com o homem, já que a próstata é de extrema importância para a homeostase e a funcionalidade do aparelho reprodutor masculino.

Os gerbilos são cada vez mais utilizados em diversas áreas da pesquisa científica tais como morfologia (AOKI-KOMORI et al., 1994; ARKIN et al., 2003; SANTOS et al., 2000; PEREZ et al., 2012, 2017; BIANCARDI et al., 2017; GONÇALVES et al., 2010, 2013, 2017; CAMPOS et al., 2018; RIBEIRO et al., 2018; GOMES et al., 2019), inflamação (QUINTAR et al., 2017), imunologia (NAWA et al., 1994; KHAN; HORII; NAWA, 1993; KHAN, 1995; KUROKAWA et al., 1998), fisiologia (NOLAN; BROWN; CAVANAGH, 1990; GIUFFRIDA et al., 1992; FUJII et al., 1994), parasitologia (HORII; ISHIKAWA; NAWA, 1992; OKADA et al., 1997), culturas de células (MINAKAWA, 1989; FENTEM; HAMMOND; FRY, 1991; HERMAN et al., 1992; HASHIMOTO et al., 1993, 1995), embriologia (SANCHES et al., 2014, 2017 a), microbiologia (TATEMATSU; TSUKAMOTO; MIZOSHITA, 2005; BLEICH et al., 2012; BECKETT et al., 2018), comportamento animal (ARKIN et al., 2003).

Este roedor tem se revelado um bom modelo para o estudo da próstata apresentando respostas significativas quanto a tratamentos hormonais (ROCHEL-MAIA et al., 2011; CAMPOS et al., 2014; ANTONIASSI et al., 2017; BIANCARDI et al., 2017; SANCHES et al., 2017b; PINTO et al., 2018), exposição a desreguladores endócrinos (BIANCARDI et al., 2012; CAMPOS et al., 2015; FALLEIROS-JÚNIOR et al., 2016; PEREZ et al., 2016; COSTA et al., 2017; CHRISTANTE et al., 2018; FACINA et al., 2018), drogas contra hiperplasia prostática humana (CORRADI; GOES; TABOGA, 2004; CORRADI et al., 2009), desenvolvimento de neoplasias associadas ao envelhecimento (PEGORIN DE CAMPOS et al., 2006; CAMPOS et al., 2008; CUSTÓDIO et al., 2008; CAMPOS et al., 2010, 2014; OLIVEIRA et al., 2011), carcinogênese química (CAO et al., 2002; KAWAZOE et al., 2007; GONÇALVES et al., 2010, 2013, 2017).

O estabelecimento de modelos experimentais para o estudo das relações entre epitélio e estroma e o conhecimento dos componentes celulares e macromoleculares da próstata tornam-se instrumentos muito importantes para o entendimento do desenvolvimento, da estrutura e da fisiologia desta glândula.

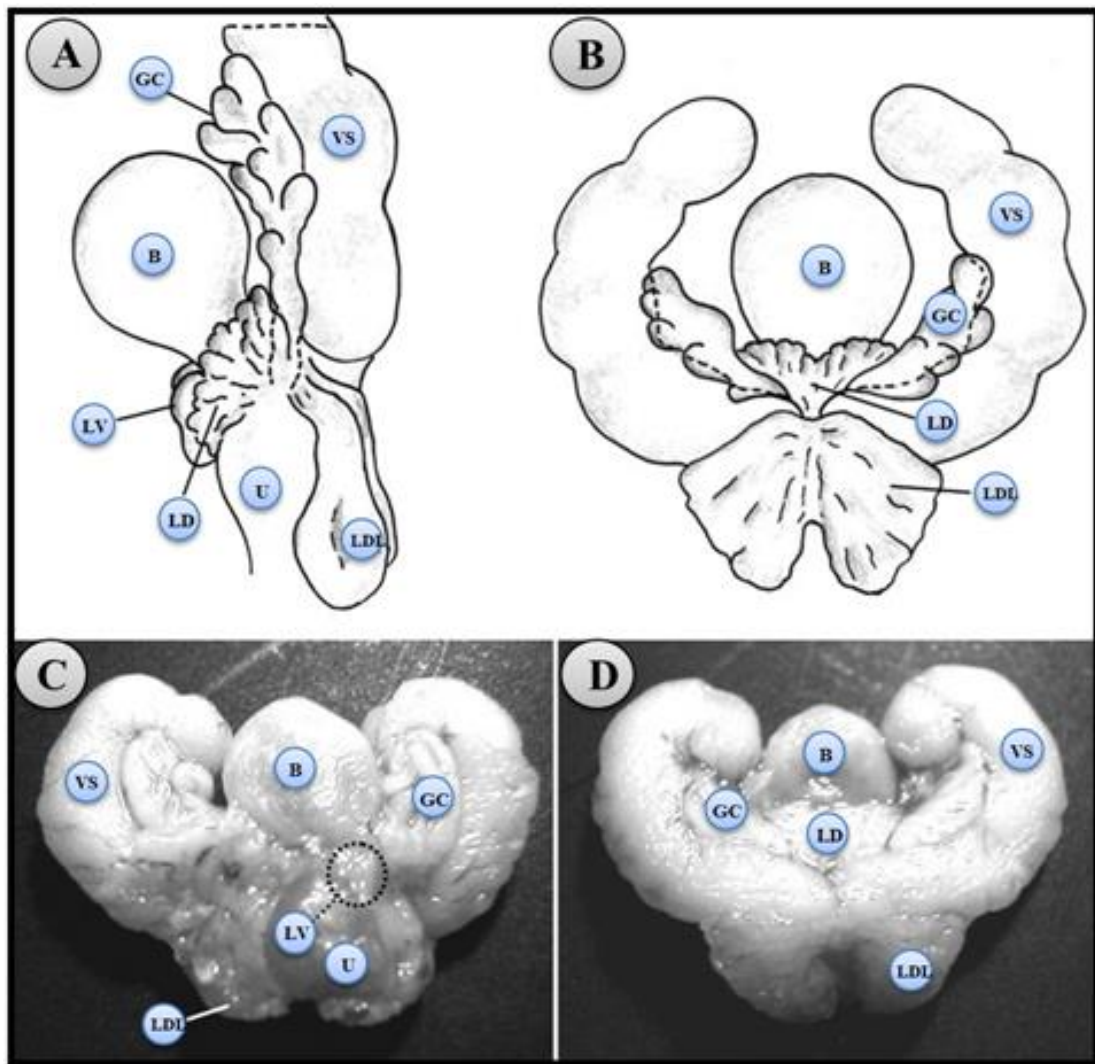


Figura 1. Visão lateral (A), dorsal (B, D) e ventral (C) do Complexo Prostático do gerbilo adulto (esquemáticamente e fresco). B- Bexiga Urinária; GC – Glândula Coaguladora; LD – Lobo Dorsal; LDL – Lobo Dorsolateral; LV – Lobo Ventral; VS – Vesícula Seminal; U – Uretra Pélvica e Músculo Uretral. FONTE: Modificado de ROCHEL *et al.*, 2007).

1.3 Ação de químicos ambientais sobre a próstata: uma visão sobre o BP-A

O câncer de próstata representa 15% de todos os novos casos de câncer em todo o mundo, com mais de um milhão de novos casos diagnosticados a cada ano (PURSHOUSE; PROTHEROE, 2019). Nos países desenvolvidos é a principal e mais frequente doença neoplásica que atinge os homens e embora represente uma causa comum de mortalidade, é passível de prevenção e cura (BARRY; SIMMONS, 2017; SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2018; PDQ®, 2019). A patologia molecular do câncer de próstata é bastante complexa, pois é

uma doença relacionada à idade, a fatores hereditários e andrógeno dependentes, além de ser influenciada por hormônios sexuais, dietas, respostas imunes e inflamatórias e fatores ambientais (BARDIA et al., 2009; COONEY, 2017; KIM; KIM, 2017; DOBBS et al., 2018; PASCUAL-GELER et al., 2018; SFANOS et al., 2018; WALSH et al., 2018).

Estudos recentes têm demonstrado que a exposição a uma gama de substâncias químicas presentes no meio ambiente pode causar alterações morfológicas e fisiológicas permanentes na próstata. Estas substâncias são conhecidas como desreguladores endócrinos (EDC's) e são encontrados em vários materiais tais como pesticidas, metais, aditivos e contaminantes de alimentos, produtos industrializados e de cuidados pessoais (WHO/UNEP, 2013; PATERNI; GRANCHI; MINUTOLO, 2016). A exposição humana aos EDCs ocorre pela ingestão de alimentos, água, poeira, inalação de partículas e gases no ar e pela pele. Também pode ocorrer da gestante para o feto ou criança em desenvolvimento por meio da placenta e do leite materno (WHO/UNEP, 2013).

Os desreguladores endócrinos são compostos que interagem com receptores hormonais como agonistas, antagonistas ou mistura de ambos. Essas substâncias podem ativar inadequadamente um receptor hormonal, mesmo quando o hormônio não está presente ou alterar a ação ou o metabolismo desses hormônios no organismo (BIGSBY et al., 1999). Consequentemente podem agir diretamente sobre os órgãos do trato reprodutivo de machos e fêmeas, pois competem com os esteroides endógenos pelos sítios de ligação dos seus receptores (BIGSBY et al., 1999; TOPPARI, 2008).

Muitos destes EDC's pertencem à classe dos xenoestrógenos, que são estrógenos sintéticos produzidos industrialmente. Os xenoestrogênios incluem compostos que podem alterar a síntese, a atividade e o metabolismo de estrógenos endógenos afetando, assim, o desenvolvimento e a reprodução de organismos (JIN et al., 2013). Atualmente é conhecida uma infinidade de xenoestrógenos com ação de desregulador endócrino. Um exemplo bastante conhecido devido a sua ampla distribuição e pelos impactos causados sobre a saúde dos seres humanos e também sobre o meio ambiente é o bisfenol A (BP-A). O crescente interesse em estudar as ações do BP-A é devido ao fato de que a exposição a essa substância pode estar associada ao aumento da incidência de tipos de cânceres hormônio-dependente, como o câncer de próstata, mama e ovário (BRODY; RUDEL, 2003; MAFFINI et al., 2006; GAO et al., 2015).

O BP-A é um composto químico cristalino com fórmula $C_{15}H_{16}O_2$ e uma estrutura composta por dois grupos hidroxifenil (Figura 2) que lhe dão um leve odor fenólico

(CARIATI et al., 2019), muito utilizado na produção de plásticos policarbonato, selantes dentais, resinas epóxi, papéis térmicos, sendo um dos produtos químicos de maior volume de produção no mundo (VANDERBERG, 2007; PRINS et al., 2007). Possui rápida eliminação ($t_{1/2}$ 5.3 hours) após sua absorção (VÖLKE et al., 2002), mas a maioria dos seres humanos tem esse composto mensurável em sua urina indicando que há exposição crônica (CALAFAT et al., 2008). Estudos de Fernandez e colaboradores (2007) também apontam acúmulo de BP-A no tecido adiposo, com níveis detectáveis em 50% das amostras de tecido adiposo mamário de mulheres. Além disso, é capaz de interferir ou competir com hormônios endógenos em muitas atividades fisiológicas, tendo efeitos adversos na homeostase do organismo (D'ANGELO; SCAFURO; MECCARIELLO, 2019).

Diversos estudos com humanos e animais identificaram efeitos adversos para a saúde resultantes da exposição ao BP-A, tais como a obesidade, síndrome metabólica e resistência a insulina (BODIN et al., 2013, 2014; AMIN et al., 2019), doenças da glândula mamária (MURRAY et al., 2007; IBRAHIM; ELBAKRY; BAYOMY, 2016) e doenças prostáticas (CASTRO et al., 2013; FACINA et al., 2018), alterações neurológicas e comportamentais (ZHANG et al., 2014 a; WANG et al., 2016), alterações nos processos reprodutivos masculino (LI et al., 2016) e feminino (ZHANG et al., 2014b) entre muitos outros.

O BP-A possui efeitos estrogênicos e antiandrogênicos que podem alterar o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal. Além disso, possui capacidade de alterar padrões epigenéticos normais com efeitos prejudiciais ao sistema reprodutor masculino (CARIATI et al., 2019). O BP-A liga-se tanto ao receptor de estrógeno nuclear ($ER\alpha$ e $ER\beta$) quanto aos receptores de estrógeno ligados à membrana plasmática. (GOULD et al., 1998; KUIPER et al., 1998; WOZNIAK; BULAYEVA; WATSON, 2005). A afinidade de ligação do BP-A ao $ER\alpha$ e $ER\beta$ é aproximadamente dez mil vezes menor que a dos estrógenos endógenos. Não obstante, ele é um completo agonista destes receptores estrogênicos (PRINS et al., 2008). Também, pode ligar-se aos receptores de andrógenos (AR) (SOHONI; SUMPTER, 1998) e aos receptores tireoidianos (MORIYAMA et al., 2002).

De acordo com a Agência de Proteção Ambiental (EPA) dos Estados Unidos a dose considerada segura para ingestão diária de BP-A é de 50 $\mu\text{g/kg/dia}$, segundo nível de efeito adverso mais baixo observado (LOAEL) e o fator de segurança de 1000 (ALONSO-MAGDALENA; QUESADA; NADAL, 2011; CORRALES et al., 2015; CASTRO et al., 2018). A Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) baixou recentemente os níveis de exposição segura ao BP-A, baseado na ingestão diária segura, de 50 para 4

$\mu\text{g/kg/dia}$ (CORRALES et al., 2015). Entretanto, diversos estudos com roedores têm mostrado efeitos adversos da administração do bisfenol A em baixas concentrações sobre os diversos tecidos responsivos a hormônios (PRINS et al., 2011; CASTRO et al., 2013; WADIA et al., 2013; PRINS et al., 2018). Castro e colaboradores (2018) reportaram que a exposição a doses baixas de bisfenol A (2,4 e $10\mu\text{g/kg/dia}$) durante o desenvolvimento fetal e neonatal altera a expressão das enzimas aromatase e 5α -redutase, interferindo na produção *in situ* de estrógeno e andrógeno. A administração oral de bisfenol A ($2\mu\text{g/kg}$) em ratos adultos por um período de 14 dias reduziu significativamente a contagem de espermatozóides e o número de células germinativas. Além disso, os níveis séricos de testosterona e hormônio folículo-estimulante foram menores que os de animais controle (JIN et al., 2013). Adicionalmente, Facina e colaboradores (2018) reportaram que a exposição prolongada a doses baixas de bisfenol A aumentou a incidência e a multiplicidade de lesões prostáticas em gerbilos adultos.

Por muitos anos a próstata tem sido alvo de diversos estudos devido à sua importância clínica e a prevalência de doenças graves que afetam esse órgão. O impacto do bisfenol A na próstata tornou-se o centro de diversas pesquisas atuais com foco especial no entendimento de como o BP-A afeta a fisiopatologia prostática. Além disso, pouco se sabe a respeito dos efeitos da exposição prolongada ao BP-A durante a vida adulta sobre a histofisiologia prostática. Dessa forma, torna-se extremamente relevante o estudo dos efeitos desses agentes desreguladores endócrinos e seus possíveis mecanismos sobre a glândula prostática de animais adultos.

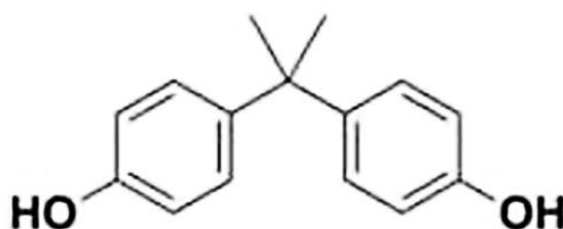


Figura 2. Fórmula Estrutural do bisfenol A. FONTE: Modificado de GRAMEC SKLEDAR; PETERLIN MAŠIČ, 2016.

1.4 Fitoquímicos e carcinogênese prostática: Curcumina e Piperina

A quimioprevenção é definida como a utilização de substâncias químicas naturais ou sintéticas que permitem a supressão, retardo ou inversão da carcinogênese (DUVOIX, 2005).

A maioria dos agentes quimiopreventivos conhecidos até hoje são extratos de plantas, que podem ser subdivididas em duas classes: agentes de bloqueio, os quais inibem a etapa de iniciação por prevenção da ativação cancerígena e agentes supressores, os quais inibem a proliferação de células malignas durante as etapas de promoção e progressão da carcinogênese (DUVOIX, 2005).

Medicamentos anticâncer causam danos às células saudáveis e toxicidade para órgãos normais. Estudos epidemiológicos indicam que compostos polifenólicos naturais utilizados na dieta diária reduzem o risco e incidência de vários tipos de cânceres. Estes compostos podem beneficiar a saúde geral e aumentar a longevidade. Dentre muitos agentes naturais anticâncer, a curcumina é um composto fitoquímico que tem demonstrado notável potencial terapêutico para diversos tipos de cânceres, incluindo o câncer de próstata. (KANAI, 2014).

A curcumina, *Curcuma longa* L. (Família Zingiberaceae), tem sido amplamente utilizada popularmente há séculos na cultura asiática. Suas propriedades medicinais têm sido atribuídas principalmente aos curcuminoides e o principal componente presente no rizoma inclui curcumina (diferuloilmetano) - (1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadiene-3,5-diona). A estrutura da curcumina (Figura 3) foi descrita pela primeira vez por MILOBEDSKA; KOSTANECKI, em 1910. A base molecular dos efeitos anticâncer e quimiopreventivo da curcumina é atribuída ao seu efeito sobre vários processos celulares, incluindo fatores de transcrição, reguladores de crescimento, moléculas de adesão, os genes reguladores de apoptose, angiogênese e moléculas de sinalização celular (AKBIK et al., 2014).

A utilização da curcumina foi aprovada pela Food and Drug Administration e pela Organização Mundial da Saúde. O uso seguro foi fortemente apoiado no fato de este agente ter sido usado na medicina tradicional chinesa e hindu há milhares de anos (KANAI, 2014).

A curcumina mostrou potencial contra numerosos distúrbios humanos, no entanto este fitoquímico possui baixa biodisponibilidade devido à má absorção, metabolismo rápido e eliminação sistêmica. Estas condições demonstraram limitar sua eficácia terapêutica (ANAND et al., 2007). Estudos de Shoba e colaboradores (1998) mostraram o efeito da combinação de piperina, um conhecido inibidor da glucuronidação hepática e intestinal, com a curcumina. O estudo revelou que, a piperina aumenta a concentração de curcumina no soro e o grau de absorção e biodisponibilidade deste fitoquímico, tanto em ratos quanto em seres humanos, sem efeitos adversos.

A piperina (1-piperoyl piperidine) (Figura 4) é o principal alcalóide da pimenta do reino (*Piper nigrum*) e das pimentas longas (*Piper longum*) (SUNILA; KUTTAN, 2004). Possui inúmeras atividades anticâncer e muitos mecanismos para sua atividade foram sugeridos, incluindo a apoptose, a inibição da angiogênese, a supressão metastática e o bloqueio da invasão pela regulação das metaloproteínas de matriz (HWANG et al., 2011; LAI et al., 2012; DOUCETTE et al., 2013). Possui baixa toxicidade e alta taxa de absorção *in vitro* sem que haja alterações de sua estrutura durante o processo de absorção (PIYACHATURAWAT; GLINSUKON; TOSKULKAO, 1983; SURESH; SRINIVASAN, 2007).

Atualmente há poucos estudos na literatura que abordam os efeitos da curcumina sobre as doenças prostáticas. Além disso, pouco se sabe sobre seus efeitos em indivíduos adultos. Desta forma a administração da curcumina durante o tratamento com BP-A pode ter um efeito benéfico sobre a glândula prostática, revertendo ou retardando as alterações impostas pelo BP-A. Ademais, a associação da curcumina com a piperina poderá favorecer uma maior absorção daquela aumentando assim os benefícios do fitoterápico.

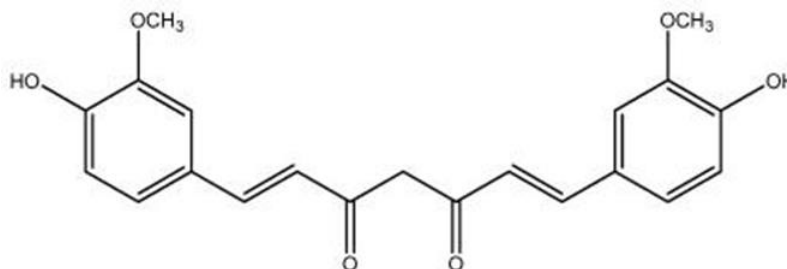


Figura 3. Fórmula Estrutural da Curcumina (*Curcuma longa* L.) FONTE: Retirado de: ZHENG et al., 2016.

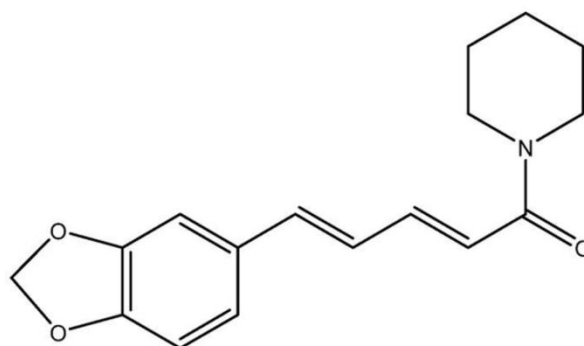


Figura 4. Fórmula Estrutural da Piperina (*Piperis Nigrum*) FONTE: Retirado de: ZHENG et al., 2016.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

- A ingestão prolongada a baixas doses de bisfenol A alterou morfofisiologicamente a glândula prostática de gerbilos adultos.
- Foi constatado um aumento na incidência e na multiplicidade de lesões prostáticas no grupo BPA. Este dado enfatiza que, a dose de 50 µg/kg/dia não é segura para a homeostase prostática.
- A curcumina isoladamente apresentou efeitos benéficos para a glândula prostática. Contudo, os potenciais benefícios da curcumina foram limitados possivelmente pela sua baixa absorção e metabolismo rápido.
- A adição do fitoquímico piperina trouxe efeitos mais significativos para a glândula prostática, como a redução das lesões pré-malignas e a ausência das lesões malignas em ambos os lobos
- O microambiente estromal prostático, em especial as células musculares lisas, as fibras de colágeno e as fibras do sistema elástico, a expressão de MMPs, ILs e VEGF, sofreram modificações após o tratamento prolongado com doses ambientais de bisfenol A.
- A administração de curcumina isoladamente não foi capaz de amenizar as alterações estromais impostas pelo bisfenol A. Por outro lado, a associação da curcumina com a piperina, trouxe resultados mais benéficos para a glândula prostática que apresentou os elementos estromais estudados semelhantes ao grupo controle.
- A administração dos fitoquímicos isoladamente ou associados não promoveu alterações nos parâmetros estudados.
- Entender os fatores capazes de modular o microambiente estromal torna possível o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas na prevenção ou na redução da evolução dos distúrbios prostáticos.

REFERÊNCIAS

- AKBIK, D. et al. Curcumin as a wound healing agent. **Life Sciences**, v. 116, n. 1, p. 1-7, 2014.
- ALONSO-MAGDALENA, P.; QUESADA, I.; NADAL, A. Endocrine disruptors in the etiology of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, v. 7, p. 346–353, 2011.
- AMIN, M. M. et al. Association of exposure to Bisphenol A with obesity and cardiometabolic risk factors in children and adolescents. **International Journal of Environmental Health Research**, v. 29, n. 1, p. 94-106, 2019.
- ANAND, P. et al. Bioavailability of curcumin: problems and promises. **Molecular Pharmaceutics**. 2007; v. 4, n. 6, p. 807–818, 2007.
- ANTONIASSI, J. Q. et al. Corticosterone influences gerbil (*Meriones unguiculatus*) prostatic morphophysiology and alters its proliferation and apoptosis rates. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 98, n. 3, p. 134-146, 2017.
- AOKI-KOMORI, S. et al. Lectin histochemical studies on the scent gland in the Syrian hamster and Mongolian gerbil. **Jikken Dobutsu Journal**, v. 43, p. 181-90, 1994.
- ARKIN, A. et al. Age-related changes on marking, marking-like behavior and the scent gland in adult Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). **Experimental Animals**, v. 52, n. 1, p. 17-24, 2003.
- BANERJEE, P. P. et al. Age dependent and lobe-specific spontaneous hyperplasia in the Brown Norway rat prostate. **Biology of Reproduction**, v. 59, p. 1163-1170, 1998.
- BARDIA, A. et al. Anti-inflammatory drugs, antioxidants, and prostate cancer prevention. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 9, n. 4, p. 419-26, 2009.
- BARRY, M. J.; SIMMONS, L. H. Prevention of Prostate Cancer Morbidity and Mortality: Primary Prevention and Early Detection. **Medical Clinics of North America**, v. 101, n. 4, p. 787-806, 2017.
- BECKETT, A. C. et al. Helicobacter pylori genetic diversification in the Mongolian gerbil model. **PeerJ**, 6:e4803. doi: 10.7717/peerj.4803, 2018.
- BIANCARDI, M. F. et al. Prenatal testosterone exposure as a model for the study of endocrine-disrupting chemicals on the gerbil prostate. **Experimental Biology and Medicine (Maywood)**, v. 237, n. 11, p. 1298-309, 2012.
- BIANCARDI, M. F. et al. 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**, v. 19, n. 2, p. 160-167, 2017.
- BIGSBY, R. et al. Evaluating the effects of endocrine disruptors on endocrine function during development. **Environmental Health Perspectives**, v. 107, p. 613-618, 1999.
- BLEICH, E. M. et al. Hygienic monitoring of Mongolian gerbils: which mouse viruses should be included? **Laboratory Animals**, v. 46, n. 2, p. 173-175, 2012.

BODIN, J. et al. Long-term bisphenol A exposure accelerates insulinitis development in diabetes-prone NOD mice. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 35, p. 349–358, 2013.

BODIN, J. et al. Transmaternal bisphenol A exposure accelerates diabetes type 1 development in NOD mice. **Toxicological Sciences**, v. 137, p. 311–323, 2014.

BONKHOFF, H.; FIXEMER, T.; REMBERGER, K. Relation between Bcl-2, cell proliferation and the androgen receptor status in prostate tissue and precursors of prostate cancer. **The Prostate**, v. 34, p. 251–258, 1998.

BOSLAND, M. C. et al. A Perspective on Prostate Carcinogenesis and Chemoprevention. **Current Pharmacology Reports**, v. 1, n. 4, p. 258–265, 2015.

BRODY, J. G.; RUDEL, R. A. Environmental pollutants and breast cancer. **Environmental Health Perspectives**, v. 111, n. 8, p. 1007–19, 2003.

CALAFAT, A. M. et al. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003–2004. **Environmental Health Perspectives**, v. 116, n. 1, p. 39–44, 2008.

CAO, X. et al. Earlier *Helicobacter pylori* infection increases the risk for the N-methyl-N-nitrosourea-induced stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. **Japanese Journal of Cancer Research**, v. 93, n. 12, p. 1293–1298, 2002.

CAMPOS, S. G. et al. 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**, v. 89, p. 13–24, 2008.

CAMPOS, S. G. et al. Tissue changes in senescent gerbil prostate after hormone deprivation leads to acquisition of androgen insensitivity. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 91, n. 5, p. 394–407, 2010.

CAMPOS, S. G. et al. Phenotypic and metabolic aspects of prostatic epithelial cells in aged gerbils after antisteroidal therapy: turnover in the state of chromatin condensation and androgen-independent cell replacement. **Acta Histochemica**, v. 116, n. 1, p. 204–13, 2014.

CAMPOS, M. S. et al. Anabolic effects of chrysin on the ventral male prostate and female prostate of adult gerbils (*Meriones unguiculatus*). **Reproduction, Fertility and Development**, v. 30, n. 9, p. 1180–1191, 2018.

CAMPOS, M. S. et al. Prepubertal exposure to bisphenol-A induces ER α upregulation and hyperplasia in adult gerbil female prostate. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 96, n. 3, p. 188–95, 2015.

CASTRO, B. et al. Bisphenol A exposure during adulthood alters expression of aromatase and 5 α -reductase isozymes in rat prostate. **PLoS One**, v. 8, n. 2, p. e55905, 2013.

CASTRO, B. et al. Effects of perinatal exposure to bisphenol A on the intraprostatic levels of aromatase and 5 α -reductase isozymes in juvenile rats. **Food and Chemical Toxicology**, v. 115, p. 20–25, 2018.

CARIATI, F. et al. "Bisphenol a: an emerging threat to male fertility". *Reproductive Biology and Endocrinology*, v. 17, n. 1, p. 6, 2019.

CHRISTANTE, C. M. et al. Effects of gestational exposure to di-n-butyl phthalate and mineral oil on testis development of the Mongolian gerbil. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 30, n. 12, p. 1604-1615, 2018.

COONEY, K. A. Inherited Predisposition to Prostate Cancer: From Gene Discovery to Clinical Impact. **Transactions of the American Clinical and Climatological Association**, v. 128, p. 14-23, 2017.

CORRADI, L. S.; GOES, R. M.; TABOGA, S. R. Inhibition of 5-alpha-reductase activity as an inductor of stromal remodeling and smooth muscle dedifferentiation in adult gerbil ventral prostate. **Differentiation**, v. 72, p. 198-208, 2004.

CORRADI, L.S. et al. Long-term inhibition of 5-alpha reductase and aromatase changes the cellular and extracellular compartments in gerbil ventral prostate at different postnatal ages. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 90, n. 1, p. 79-94, 2009.

COSTA, J. R. et al. Endocrine-disrupting effects of methylparaben on the adult gerbil prostate. **Environmental Toxicology**, v. 32, n. 6, p. 1801-1812, 2017.

CORRALES, J. et al. Global Assessment of Bisphenol A in the Environment: Review and analysis of Its Occurrence and Bioaccumulation. **Dose Response**, v. 13, n. 3, doi: 10.1177/1559325815598308, 2015.

CUNHA, G. R.; DONJACOUR, A. A.; SUGIMURA, Y. Stromal-epithelial interactions and heterogeneity of proliferative activity within the prostate. **Biochemistry and Cell Biology**, v. 64, p. 608-614, 1986.

CUNHA, G. R.; COOKE, P. S.; KURITA, T. Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses. **Archives of Histology and Cytology**, v. 67, p. 417-34, 2004a.

CUNHA, G. R. et al. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostate development. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 92, n. 4, p. 221-236, 2004b.

CUSTODIO, A. M. et al. Aging effects on the mongolian gerbil female prostate (Skene's paraurethral glands): structural, ultrastructural, quantitative, and hormonal evaluations. **The Anatomical Record (Hoboken)**, v. 291, p. 463-74, 2008.

D'ANGELO, S.; SCAFURO, M.; MECCARIELLO, R. BPA and nutraceuticals, simultaneous effects on endocrine functions. **Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets**, doi: 10.2174/1871530319666190101120119, 2019.

DE ALENCAR, J. M. "O sucesso nasce do querer, da determinação e persistência em se chegar a um objetivo. Mesmo não atingindo o alvo, quem busca e vence obstáculos, no mínimo fará coisas admiráveis." Disponível em: <<https://www.jrmcoaching.com.br/blog/15-frases-de-lideranca-e-motivacao/>>. Acesso em 05/2019.

DE MARZO, A. M. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 4, p. 256-69, 2007.

DOBBS, R. W. et al. Estrogens and prostate cancer. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, v. 22, n. 2, p. 185-194, 2018.

DOUCETTE, C. D. et al. Piperine, a dietary phytochemical, inhibits angiogenesis. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 24, p. 231–239, 2013.

DUVOIX A. et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. **Cancer Letters**, v. 223, n. 2, p. 181-90, 2005.

FACINA, C. H. et al. 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. *The Prostate*, v. 78, n. 2, p. 152-163, 2018.

FALLEIROS-JÚNIOR, L. R. et al. Neonatal exposure to ethinylestradiol increases ventral prostate growth and promotes epithelial hyperplasia and inflammation in adult male gerbils. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 97, n. 5, p. 380-388, 2016.

FENTEM, J. H.; HAMMOND, A.H.; FRY, J. R. Maintenance of monooxygenase activities and detection of cytochrome P-450-mediated cytotoxicity in Mongolian gerbil hepatocyte cultures. **Xenobiotica**, v. 21, n. 10, p. 1363-70, 1991.

FERNANDEZ, M. F. et al. Bisphenol-A and chlorinated derivatives in adipose tissue of women. **Reproductive Toxicology**, v. 24, n. 2, p. 259-64, 2007.

FUJII, Y. et al. Effect of hypoxia on proliferation of microvascular endothelial cells derived from Mongolian gerbil brain. **Neurologia Medico- Chirurgica (Tokyo)**, v. 34, n. 12, p. 799-802, 1994.

GAO, H. et al. Bisphenol A and hormone-associated cancers: current progress and perspectives. **Medicine (Baltimore)**, v. 94, n. 1, p. e211, 2015.

GIUFFRIDA, R. et al. Ischemia-induced changes in the immunoreactivity for endothelin and other vasoactive peptides in the brain of the Mongolian gerbil. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 20, n.12, p. S41-4, 1992.

GÓES, R. M. et al. Surgical and chemical castration induce differential histological response in prostate lobes of Mongolian gerbil. **Micron**, v. 38, p.231–236, 2007.

GOMES, L. S. et al. Aluminum disrupts the prenatal development of the male and female gerbil prostate (*Meriones unguiculatus*). **Experimental and Molecular Pathology**, v. 107, p. 32-42, 2019.

GONÇALVES, BF. et al. 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**, v. 88, n.1, p. 96-106, 2010.

GONÇALVES, B. F. et al. A new proposed rodent modelo f chemically induced prostate carcinogenesis: distinct time-course prostate câncer progression in the dorsolateral and ventral lobes. **The Prostate**, v. 73, n. 11, p. 1202-13, 2013.

GONÇALVES, B. F. et al. Dual action of high estradiol doses on MNU-induced prostate neoplasms in a rodent model with high serum testosterone: Protective effect and emergence of unstable epithelial microenvironment. **The Prostate**, v. 77, n. 9, p. 970-983, 2017.

GOULD, J. C. et al. Bisphenol A interacts with the estrogen receptor alpha in a distinct manner from estradiol. *Molecular and Cellular Endocrinology*, v. 142, n. 1-2, p. 203-14, 1998.

GRAMEC SKLEDAR, D.; PETERLIN MAŠIČ, L. Bisphenol A and its analogs: Do their metabolites have endocrine activity? **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 47, p. 182-199, 2016.

HASHIMOTO, O. et al. Characterization of cultured cells derived from Mongolian gerbil's (Meriones unguiculatus) ascitic malignant melanoma. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 55, n. 2, p. 227-232, 1993.

HASHIMOTO, O. et al. Effect of extracellular matrix on two cell lines established from Mongolian Gerbil's (Meriones unguiculatus) malignant melanoma. **The Journal of Veterinary Medical Science**, v. 57, n. 4, p. 635-40, 1995.

HAYASHI, N. et al. Morphological and functional heterogeneity in the rat prostatic gland. **Biology of Reproduction**, v. 45, p. 308-321, 1991.

HERMAN, P. et al. Ion transport by primary cultures of Mongolian gerbil middle ear epithelium. **American Journal of Physiology**, v. 262, n. 3 Pt 2, p. 373-380, 1992.

HERMANN, M. et al. Aging of the male reproductive system. **Experimental Gerontology**, v. 35, p. 1267-1279, 2000.

HORII, Y.; ISHIKAWA, N.; NAWA, Y. Heparin-containing mast cells in the jejunal mucosa of normal and parasitized Mongolian gerbils, Meriones unguiculatus. **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 98, n. 4, p. 415-419, 1992.

HUYNH, H. et al. Co-administration of finasteride and the pure anti-oestrogen ICI 182,780 act synergistically in modulating the IGF system in rat prostate. **Journal of Endocrinology**, v. 171, p. 109-118, 2001.

HWANG, YP. et al. Suppression of phorbol-12-myristate-13-acetate-induced tumor cell invasion by piperine via the inhibition of PKC α /ERK1/2-dependent matrix metalloproteinase-9 expression. **Toxicology Letters**, v. 203, p. 9-19, 2011.

IBRAHIM, M. A. A.; ELBAKRY, R. H.; BAYOMY, N. A. Effect of bisphenol A on morphology, apoptosis and proliferation in the resting mammary gland of the adult albino rat. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 97, p. 27-36, 2016.

JESIK, C. J.; HOLLAND, J. M.; LEE, C. An anatomic and histologic study of the rat prostate. **The Prostate**, v. 3, n. 1, p. 81-97, 1982.

JIN, P. et al. Low dose bisphenol A impairs spermatogenesis by suppressing reproductive hormone production and promoting germ cell apoptosis in adult rats. **The Journal of Biomedical Research**, v. 27, n. 2, p. 135-144, 2013.

KANAI, M. Therapeutic applications of curcumin for patients with pancreatic cancer. **World Journal of Gastroenterology**, v. 20, n. 28, p. 9384-9391, 2014.

KAWAZOE, T. et al. Role of bacterial strain diversity of Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea in Mongolian gerbils. **Helicobacter**, v. 12, n. 3, p. 213-223, 2007.

KHAN, A. I.; HORII, Y.; NAWA, Y. Defective mucosal immunity and normal systemic immunity of Mongolian gerbils, *Meriones unguiculatus*, to reinfection with *Strongyloides venezuelensis*. **Parasite Immunology**, v. 15, n. 10, p. 565-571, 1993.

KHAN, A. I. et al. Effects of adoptive transfer of immune spleen cells on worm growth and microfilaraemia in *Brugia pahangi* infection in Mongolian gerbils. **Journal of Helminthology**, v. 69, n. 4, p. 331-335, 1995.

KIM, J. H.; KIM, J. Index-Based Dietary Patterns and the Risk of Prostate Cancer. **Clinical Nutrition Research**, v. 6, n. 4, p. 229-246, 2017.

KINBARA, H.; CUNHA, G. R. Ductal heterogeneity in rat dorsal-lateral prostate. **The Prostate**, v. 28, p. 58-64, 1996.

KUIPER, G. G. et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. **Endocrinology**, v. 139, n. 10, p. 4252-63, 1998.

KUROKAWA, M. et al. Reappraisal of the expression of mast cell proteases of Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). **APMIS**, v. 106, n. 7, p. 727-735, 1998.

LAI, L.H. et al. Piperine suppresses tumor growth and metastasis in vitro and in vivo in a 4T1 murine breast cancer model. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 33, p. 523-30, 2012.

LI, J. et al. Exposure to bisphenol A (BPA) in Wistar rats reduces sperm quality with disruption of ERK signal pathway. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 26, n. 3, p.180-188, 2016.

LEE, C. H.; OLUGBADE, A. O.; KISCHEBAUM, A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 40, p. 565-575, 2011.

MAFFINI, M. V. et al. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 254-255, p. 179-86, 2006.

MARKER, P. C. et al. Hormonal, cellular, and molecular control prostatic development. **Developmental Biology**, v. 253, p. 165-174, 2003.

MCNEAL, J. E. The prostate gland: morphology and pathobiology. **Monographs in Urology**, v. 4, p. 3-33, 1983.

MILOBEDZKA, J.; KOSTANECKI, S.; LAMPE, V. Zur Kenntnis des Curcumins. **Ber Deut Chem Ges**, v. 43, p. 2163-2170, 1910.

MINAKAWA, T. Long-term culture of microvascular endothelial cells derived from Mongolian gerbil brain. **Stroke**, v. 20, n. 7, p. 947-951, 1989.

MORIYAMA, K. et al. Thyroid hormone action is disrupted by bisphenol A as an antagonist. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 87, n. 11, p. 5185-5190, 2002.

MURRAY, T. J. et al. Induction of mammary gland ductal hyperplasias and carcinoma in situ following fetal bisphenol A exposure. **Reproductive Toxicology**, v. 23, p. 383-390, 2007.

NASCIMENTO-GONÇALVES, E. et al. Modelling human prostate cancer: Rat models. **Life Sciences**, v. 203, n. 210-224, 2018.

NAWA, Y. et al. Histochemical and cytological characterizations of mucosal and connective tissue mast cells of Mongolian gerbils (*Meriones unguiculatus*). **International Archives of Allergy and Immunology**, v. 104, p. 249-254, 1994.

NOLAN, C. C.; BROWN, A. W.; CAVANAGH, J. B. Regional variations in nerve cell responses to trimethyltin intoxication in Mongolian gerbils and rats; further evidence for involvement of the Golgi apparatus. **Acta Neuropathology**, v. 81, p. 204-212, 1990.

OKADA, M. et al. Development of basophils in Mongolian gerbils: formation of basophilic cell clusters in the bone marrow after *Nippostrongylus brasiliensis* infection. **Laboratory Investigation**, v. 76, n. 1, p. 89-97, 1997.

OLIVEIRA, S. M. et al. Microscopic evaluation of proliferative disorders in the gerbil female prostate: evidence of aging and the influence of multiple pregnancies. **Micron**, v. 42, n.7, p. 712-717, 2011.

PASCUAL-GELER, M. The influence of nutritional factors on prostate cancer incidence and aggressiveness. **Aging Male**, v. 21, n. 1, p. 31-39, 2018.

PATERNI, I.; GRANCHI, C.; MINUTOLO, F. Risks and benefits related to alimentary exposure to xenoestrogens. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 16, p. 3384–3404, 2016.

PDQ Integrative, Alternative, and Complementary Therapies Editorial Board. Prostate Cancer, Nutrition, and Dietary Supplements (PDQ®): Patient Version. 2019 Jan 18. In: PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Available from: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83984/>>.

PEGORIN DE CAMPOS, S. G. et al. Biological behavior of the gerbil ventral prostate in three phases of postnatal development. **The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology**, v. 288, p. 723-33, 2006.

PEREZ, A. P. et al. Microscopic comparative study of the exposure effects of testosterone cypionate and ethinylestradiol during prenatal life on the prostatic tissue of adult gerbils. **Microscopy Research and Technique**, v. 75, n. 8, p. 1084-1092, 2012.

PEREZ, A. P. et al. 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**, v. 97, n. 1, p. 5-17, 2016.

PEREZ, A. P. et al. Pubertal exposure to ethinylestradiol promotes different effects on the morphology of the prostate of the male and female gerbil during aging. **Environmental Toxicology**, v. 32, n. 2, p. 477-489, 2017.

PINHEIRO, P. F. et al. Structure of the pelvic and penile urethra–relationship with the ducts of the sex accessory glands of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). **Journal of Anatomy**, v. 202, p. 431–444, 2003.

PINTO, EG. et al. Combined oral contraceptives promote androgen receptor and oestrogen receptor alpha upregulation in the female prostate (Skene's paraurethral glands) of adult

gerbils (*Meriones unguiculatus*). **Reproduction, Fertility and Development**, v. 30, n. 10, p. 1286-1297, 2018.

PIYACHATURAWAT, P.; GLINSUKON, T.; TOSKULKAO, C. Acute and subacute toxicity of piperine in mice, rats and hamsters. **Toxicology Letters**, v. 16, p. 351–359, 1983.

PRICE, D. Comparative aspects of development and structure in the prostate. National Cancer Institute Monographs, v. 12, p. 1-27, 1963.

PRINS, G. S. et al. Developmental estrogen exposures predispose to prostate carcinogenesis with aging. **Reproductive Toxicology**, v. 23, n. 3, p. 374-382, 2007.

PRINS, G. S. et al. Perinatal exposure to estradiol and bisphenol A alters the prostate epigenome and increases susceptibility to carcinogenesis. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 102, p. 134-138, 2008.

PRINS, G. S. et al. Serum bisphenol A pharmacokinetics and prostate neoplastic responses following oral and subcutaneous exposures in neonatal Sprague-Dawley rats. **Reproductive Toxicology**, v. 31, n. 1, p. 1-9, 2011.

PRINS, G. S. et al. CLARITY-BPA academic laboratory studies identify consistent low-dose Bisphenol A effects on multiple organ systems. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, doi: 10.1111/bcpt.13125, 2018.

PRINS, G. S.; KORACH, K. S. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. **Steroids**, v. 73, p. 233-244, 2008.

PRINS, G. S.; PUTZ, O. Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. **Differentiation**, v. 76, p. 641-659, 2008.

PURSHOUSE, K.; PROTHEROE, A. S. Abiraterone acetate in combination with prednisone in the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer: clinical evidence and experience. **Therapeutic Advances in Urology**, doi: 10.1177/1756287218820804, 2019.

QUINTAR, A. A. et al. The mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) as a model for inflammation-promoted prostate carcinogenesis. *Cell Biology International*, v. 41, n. 11, p. 1234-1238, 2017.

RIBEIRO, N. C. S. et al. Prepubertal chrysin exposure upregulates either AR in male ventral prostate or AR and ER α in Skene's paraurethral gland of pubertal and adult gerbils. **Fitoterapia**, v. 124, p. 137-144, 2018.

ROCHEL, S. S. et al. Lobe identity in the Mongolian gerbil prostatic complex: a new rodent model for prostate study. **The Anatomical Record (Hoboken)**, v. 290, p. 1233-1247, 2007.

ROCHEL-MAIA, S. S. et al. MMP-2 and TIMP-2 in the prostates of male and female mongolian gerbils: effects of hormonal manipulation. **Histology and Histopathology**, v. 26, n. 11, p. 1423-1434, 2011.

SANCHES, B. D. et al. Budding process during the organogenesis of the ventral prostatic lobe in Mongolian gerbil. **Microscopy Research and Technique**, v. 77, n. 6, p. 458-466, 2014.

SANCHES, B. D. et al. Telocytes play a key role in prostate tissue organisation during the gland morphogenesis. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**, v. 21, n. 12, p. 3309-3321, 2017a.

SANCHES, B. D. et al. Intrauterine exposure to 17 β -oestradiol (E2) impairs postnatal development in both female and male prostate in gerbil. **Reproductive Toxicology**, 73:30-40, 2017b.

SANTOS, F. C. A. et al. Aspectos morfológicos da próstata residual em fêmeas do esquilo da Mongólia (*Meriones unguiculatus*). Brazilian Journal of Morphological Sciences, v. 17, p. 56, 2000.

SFANOS, K. S. et al. The inflammatory microenvironment and microbiome in prostate cancer development. **Nature Reviews Urology**, v. 15, n. 1, p. 11-24, 2018.

SHOBA, G. et al. Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. **Planta Medica**, v. 64, n. 4, p. 353-356, 1998.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2018. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 68: p. 7–30, 2018.

SOHONI, P.; SUMPTER, J. P. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. **Journal of Endocrinology**, 158(3):327-39, 1998.

SUNILA, E. S.; KUTTAN, G. Immunomodulatory and antitumor activity of Piper longum Linn. and piperine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 90, p. 339–346, 2004.

SURESH, D.; SRINIVASAN K. Studies on the in vitro absorption of spice principles—curcumin, capsaicin and piperine in rat intestines. **Food and Chemical Toxicology**, v. 45, p. 1437–1442, 2007.

TABOGA, S. R. et al. Nuclear phenotypes and morphometry in human secretory prostatic cells: a comparative study of benign and malignant lesions in Brazilian patients. **Cariologia**, v. 56, p.313-320, 2003.

TABOGA, S. R. et al. Modulação androgênica e estrogênica na próstata: uma abordagem em modelos experimentais de roedores com enfoque na biologia estrutural. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, p. 946-955, 2009.

TATEMATSU, M.; TSUKAMOTO, T.; MIZOSHITA, T. Role of Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis: the origin of gastric cancers and heterotopic proliferative glands in Mongolian gerbils. **Helicobacter**, v. 10, n. 2, p. 97-106, 2005.

TOPPARI, J. Environmental endocrine disrupters. **Sexual Development**, v. 2, p. 260-267, 2008.

TUXHORN, J. A.; AYALA, G. E; ROWLEY, D. R. Reactive stroma in prostate cancer progression. **Journal of Urology**, v. 166, p. 2472-2483, 2001.

UNTERGASSER, G.; MADERSBACHER, S.; BERGER, P. Benign prostatic hyperplasia: age-related tissue-remodeling. **Experimental Gerontology**, v. 40, p. 121-128, 2005.

VANDENBERG, L. N. et al. Human exposure to bisphenol A (BPA). **Reproductive Toxicology**, v. 24, n. 2, p. 139–177, 2007.

VILAMAIOR, P. S.; TABOGA, S. R.; CARVALHO, H. F. Modulation of smooth muscle cell function: morphological evidence for a contractile to synthetic transition in the rat ventral prostate after castration. **Cell Biology International**, v. 29, p. 809-816, 2005.

VÖLKEL, W. et al. Metabolism and kinetics of bisphenol A in humans at low doses following oral administration. **Chemical Research in Toxicology**, v. 15, n. 10, p. 1281–1287, 2002.

WADIA, P. R. et al. Low-dose BPA exposure alters the mesenchymal and epithelial transcriptomes of the mouse fetal mammary gland. **PLoS One**, v. 8, n. 5, p. e63902, 2013.

WALKER, C. L.; HO, S. M. Developmental reprogramming of cancer susceptibility. **Nature Reviews Cancer**, v. 12, n. 7, p. 479-486, 2012.

WALSH, T. J. et al. Testosterone treatment and the risk of aggressive prostate cancer in men with low testosterone levels. **PLoS One**, v. 13, n. 6, p. e0199194, 2018.

WANG, C. et al. Impairment of object recognition memory by maternal bisphenol A exposure is associated with inhibition of Akt and ERK/CREB/BDNF pathway in the male offspring hippocampus. **Toxicology**, v. 341-343, p. 56-64, 2016.

WILLIAMS, W. M. The anatomy of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*). **Tumblebrook Farm**, West Brookfield, MA, 107 p, Inc. 1974.

WHO/UNEP. **State of the science of endocrine disrupting chemicals** - 2012. 2013; ISBN: 978 92 4 150503 1. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78102/WHO_HSE_PHE_IHE_2013.1_eng.pdf;jsessionid=BD4FCD590A3A9E4A173A12527C38AA12?sequence=1>.

WOZNIAK, A. L.; BULAYEVA, N. N.; WATSON, C. S. Xenoestrogens at picomolar to nanomolar concentrations trigger membrane estrogen receptor- α -mediated Ca^{++} fluxes and prolactin release in GH3/B6 pituitary tumor cells. **Environmental Health and Perspectives**, v. 113, p. 431–439, 2005.

ZHANG, Q. et al. Exposure to bisphenol-A affects fear memory and histone acetylation of the hippocampus in adult mice. **Hormones and Behavior**, v. 65, n. 2, p.106-113, 2014a.

ZHANG, T. et al. Di-(2ethylhexyl) phthalate and bisphenol A exposure impairs mouse primordial follicle assembly in vitro. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 55, n. 4, p. 343-353, 2014b.

ZHENG, J. et al. Spices for Prevention and Treatment of Cancers. **Nutrients**, v. 8, n. 8, p. pii: E495, 2016.