

## RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/02/2022.

Mariele Ilario Zucão

**Avaliação morfofuncional do córtex adrenal em machos de gerbilo da Mongólia durante o envelhecimento**

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre 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<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Patrícia Simone Leite Vilamaior

São José do Rio Preto

2020

Z94a

Zucão, Mariele Ilario

Avaliação morfofuncional do córtex adrenal em machos de gerbilo da Mongólia durante o envelhecimento / Mariele Ilario Zucão. -- São José do Rio Preto, 2020

48 p. : tabs., fotos

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

Orientadora: Patricia Simone Leite Vilamaior

1. Morfofisiologia. 2. Adrenal. 3. gerbilo. 4. envelhecimento. 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.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Ivo e Marisa, que foram os meus primeiros professores me ensinando a gostar de estudar e, também ao meu irmão, Heitor. Obrigada por me apoiarem nos meus sonhos e me incentivarem sempre, permitindo que eu chegasse até aqui.

À minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Patricia Simone Leite Vilamaior, por ter concedido a mim a oportunidade de participar do seu grupo de pesquisa desde o início da graduação, portanto agradeço pela confiança e pelos ensinamentos, que, sem dúvida alguma, tiveram incomensurável importância para o meu crescimento pessoal e profissional. E ao Prof. Dr. Sebastião Roberto Taboga por toda a colaboração, tanto financeira, quanto intelectual.

Aos meus colegas do laboratório de Microscopia e Microanálise, pelo companheirismo, pelas risadas e choros juntos e também por toda ajuda profissional, em especial o Luiz Henrique, Nayara, Fernanda, Carol, Ellen e Gustavo.

À UNESP e às políticas de permanência estudantil, que mesmo em meio à tamanha crise na ciência permitiram que uma aluna de escola pública se graduasse e cursasse o mestrado.

A todos os funcionários e servidores, em especial ao Msc. Luiz Roberto Falleiros Jr., pela presteza, auxílio no suporte técnico e também pela amizade, que juntamente com a dos demais amigos do laboratório fizeram esse período mais leve e feliz.

À prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Eliane Gonçalves de Freitas por gentilmente ceder o espaço e o leitor de microplacas para os ensaios ELISA.

Aos meus sogros, Marinho e Val, que me apoiaram como meus segundos pais, estando sempre junto comigo, desde a matrícula na faculdade. Também os meus cunhados, Isa, João, Thiago, Ellen; e à minha família de Rio Preto, Mat, Tida, Airam, Lenina, Paulo e Lilith, por todo acolhimento, amizade e carinho.

Ao meu noivo, Matheus, por todo companheirismo, por estar ao meu lado durante todos os momentos, por me dar todo o apoio, me consolar nos momentos difíceis e se alegrar com as minhas conquistas, sem você tudo teria sido mais difícil.

À CAPES, pelo apoio financeiro. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

É conhecido que o processo de envelhecimento ocasiona em machos um desequilíbrio hormonal devido à redução gradual da síntese de testosterona pelos testículos, que afeta a maioria dos órgãos sensíveis a hormônios e dentre eles a adrenal, que é responsável pela síntese e secreção de hormônios esteroides como mineralocorticoides, glicocorticoides e andrógenos. Estudos anteriores reconhecem o importante papel da adrenal na regulação do sistema reprodutor e também é conhecido, por meio de estudos com castração, que esta é sensível à redução de andrógenos, no entanto, há pouco entendimento do papel dessa glândula no processo de andropausa e há uma dificuldade em encontrar modelos experimentais representativos, uma vez que há muitas diferenças morfofuncionais entre as adrenais dos roedores e primatas. As adrenais dos gerbilos da Mongólia têm características ultraestruturais peculiares que sugerem uma maior similaridade à dos primatas. Apesar de serem modelos experimentais utilizados em estudos de desregulação endócrina e do sistema reprodutor, há poucos estudos sobre a fisiologia do córtex adrenal dessa espécie. Considerando essa afirmação, esse estudo descreveu pela primeira vez a morfofisiologia da adrenal de gerbilos adultos e durante o envelhecimento, trazendo resultados que demonstram similaridades do córtex adrenal dessa espécie com o humano e de outros primatas, desde a morfologia à expressão de enzimas da biossíntese de cortisol e andrógenos e de receptores de andrógeno e estrógeno. Durante o envelhecimento foi constatada uma hipertrofia do córtex adrenal por meio do aumento do peso relativo e absoluto da glândula, assim como no aumento da espessura das zonas corticais e presença de células proliferativas, evidenciando assim uma possível resposta dessa glândula ao envelhecimento em decorrência do desequilíbrio hormonal. Na análise morfológica foi observada maior quantidade de tecido conjuntivo nos animais de 15 meses e um acúmulo de lipofuscina na zona reticular nos grupos de 12 e 15 meses, assim como regiões com células hipertróficas com grande quantidade de conteúdo lipídico, características que são sinais de senescência decorrentes do decréscimo do metabolismo celular. Tais resultados levam à conclusão de que nas idades de 12 e 15 meses o córtex adrenal dos gerbilos apresenta sinais de senescência apesar de também demonstrar uma hipertrofia, achados similares aos encontrados em primatas, indicando que essa espécie pode ser um modelo experimental adequado para estudo da adrenal.

**Palavras-chave:** Adrenal. Gerbilo. Envelhecimento.

## ABSTRACT

The aging process in males is known by occasioning a hormonal imbalance due to the gradual reduction in the testicular testosterone synthesis, which affects most of the organs sensitive to this hormone and, among them the, adrenal glands which its cortex is responsible to synthesize and secrete steroidogenic hormones as mineralocorticoids, glucocorticoids, and androgens. Existing research recognizes the significant role played by this gland in the regulation of the reproductive system; it is also known that it is sensitive to the reduction of testosterone caused by castration, although there is still very little scientific understanding of its role in the andropause process. Moreover, Mongolian gerbils are experimental models for studies in reproductive biology and endocrine deregulation, their adrenal glands present a peculiar structure and suggest having more similar morphophysiology to the primates than others rodents, although there have been few investigations about the gerbils' adrenocortical physiology. Considering this, this study has described the morphophysiology of this gland in gerbil for the first time and showed particular similarities between the adrenal cortex of *M. unguiculatus* and primates, since the morphology, to the expression of enzymes of cortisol and androgens biosynthesis and androgen and estrogen receptors. During aging was an hypertrophy in the adrenal cortex, based on the gradual increase in adrenal absolute weight of the adrenals in the older groups and the relative weight presents an increase in the older group (15months), as well as expression of proliferation markers highlighting the role of this gland at this stage of aging, when the sexual hormones are decreasing, as well as the morphometry has shown a larger length of all cortical areas. General morphological analysis showed in older groups larger connective tissue between cortex and medulla and increase of collagen fibers and in the reticular zone were seen lipofuscin accumulation in animal with the age of 12 and 15 months, as well as regions with larger cells and clear cytoplasm, this may reflect the decrease in the metabolic activities of the cell, due to the senescence process, leading us to conclude that at the age of 12 and 15 months the adrenal presents signs of senescence, although it shows a hypertrophy demonstrating a probable compensatory function to the low cell metabolism and to the androgens decrease, this finding is similar to the research in primates making of it a possible experimental model for adrenal diseases studies.

**Key-words:** Adrenal. Gerbil. Aging.

## **LISTA DE ABREVIACOES**

**3BHSD/ HSD3B2** 3 $\beta$  desoxidesidrogenase

**AC** Adenilato ciclase

**ACTH** Hormnio adeno-corticotrfico

**CASH** Hormnio estimulador de andrgeno cortical

**CRH** Hormnio liberador de corticotrofina

**CYB5** Citocromo B5

**CYP/ CYP450** Citocromo p450

**CYP17** Citocromo p450 17 $\alpha$  hidroxilase/liase

**CYP11B2** Citocromo p450 aldosterona sintetase

**DHEA** Dehidroepiandrosterona

**DHT** Diidrotestosterona

**Dz** Zona Definitiva

**Fz** Zona Fetal

**LOH** Late Onset Hypogonadism

**PADAM** (Partial) Androgen Decline in the Aging Male

**PKA** Fosfocinase A

**POMC** Pr-pr-opiomelanocortina

**SDHEA** Sulfato de Dehidroepiandrosterona

**SHH** Sonic Hedgehog

**T** Testosterona

**TDS** Testosterone Deficiency Syndrome

**TNF- $\alpha$**  Fator de Necrose Tumoral alfa

**ZF** Zona Fasciculada

**ZG** Zona Glomerulosa

**ZR** Zona Reticular

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	9
<b>1.1 Morfofisiologia da adrenal</b>	10
<b>1.2 Regulação hormonal da adrenal</b>	12
<b>1.3 Hormônios andrógenos e envelhecimento</b>	13
<b>1.4 Adrenal do gerbilo</b>	14
<b>2 ARTIGO: “AGING EFFECTS IN ADRENAL CORTEX MORPHOPHYSIOLOGY OF MALE MONGOLIAN GERBIL’S: AN INTERESTING MODEL FOR ENDOCRINE REGULATION STUDIES”</b>	16
<b>2.1 Introduction</b>	16
<b>2.2 Material e methods</b>	17
<b>2.3 Results</b>	20
<b>2.4 Discussion</b>	22
<b>2.5 Conclusion</b>	26
<b>3 CONCLUSÃO</b>	41
<b>REFERÊNCIAS</b>	41

## 1 INTRODUÇÃO

O sistema endócrino sofre diversas alterações durante o envelhecimento, principalmente devido à redução da produção dos hormônios sexuais. Nas fêmeas esse é um fenômeno bastante estudado, devido à cessação da ovulação e, conseqüentemente da produção de estrógenos, conhecida como menopausa. Em machos, porém, essa redução é gradativa e a síntese dos andrógenos pelas gônadas não cessa completamente, no entanto, conhece-se relativamente pouco sobre esse processo, denominado andropausa e atualmente também chamada de Síndrome de deficiência androgênica, PADAM (Partial Androgen Decline in the Aging Male), LOH (Late Onset Hypogonadism), TDS (Testosterone Deficiency Syndrome ) (PARK; AHN; MOON, 2019; VANCE, 2003; YADAV et al., 2019) .

A função desempenhada pela glândula adrenal tem um papel importante no processo de envelhecimento devido, principalmente, à secreção dos glicocorticoides e andrógenos, que sabe-se ter seus níveis séricos alterados durante a andropausa e têm correlação com os níveis de testosterona circulante (AJDŽANOVIĆ; MILOŠEVIĆ; SPASOJEVIĆ, 2012; BAULIEU et al., 2000; CUSAN et al., 1997).

O córtex adrenal, em especial a Zona Reticular (ZR) tem papel na produção dos andrógenos (também chamados de andrógenos C9 ou precursores de andrógenos), sendo o maior sítio de síntese desses hormônios em fêmeas e o segundo maior em machos, uma vez que nestes a maior produção de andrógenos é testicular (KRONENBERG et al., 2016). Os andrógenos adrenais atuam no sistema reprodutor, no desenvolvimento das características sexuais secundárias e no comportamento (KRONENBERG et al., 2016; SOMA et al., 2008).

Considerando que a testosterona em machos provém em 95% dos testículos e os 5% restantes, majoritariamente da adrenal, espera-se que essa glândula tenha um papel significativo durante a ausência ou redução dos andrógenos testiculares, uma vez que, em ratos e algumas espécies de gerbilo, sabe-se que essa glândula tem sua fisiologia alterada e a ZR apresenta hipertrofia após a orquiectomia (AJDŽANOVIĆ et al., 2016; BENMOULOU et al., 2014; ZATRA et al., 2018). Como no envelhecimento também há uma redução gradual dos andrógenos testiculares, acredita-se que o córtex adrenal também está relacionado e apresenta respostas a esse processo (LOIS et al., 2014).

Estudos em ratos como modelos de andropausa utilizam animais castrados para simular a redução de andrógenos decorrentes do envelhecimento (AJDŽANOVIĆ et al., 2016; MILOŠEVIĆ et al., 2018). No entanto, sabe-se que a andropausa é um processo gradual,

variável entre a população masculina e ocasiona uma redução nos andrógenos testiculares, porém não tão drástica ou absoluta, como na castração (VANACE, 2003). Logo, para melhor compreender esse processo são necessários modelos experimentais mais representativos.

### **1.1 Morfofisiologia da adrenal**

As adrenais são glândulas endócrinas com formato triangular e achatado, localizadas acima dos rins (KRONENBERG et al., 2016). Elas são recobertas por uma cápsula conjuntiva e divididas em duas regiões principais: medula e córtex, que se localizam, respectivamente, na porção central e na porção periférica da glândula. Essas regiões possuem origens embrionárias distintas e, por essa razão, podem ser consideradas como órgãos distintos por alguns autores. A medula tem origem da crista neural, ou seja, neuroectodérmica, enquanto o córtex tem origem mesodérmica (Junqueira & Carneiro 2013). Elas também se diferenciam quanto à secreção, pois as células da medula secretam catecolaminas, como adrenalina e noradrenalina, enquanto as do córtex secretam hormônios esteroides (KRONENBERG et al., 2016).

O córtex adrenal, assim como testículos e ovários, tem origem do primórdio adrenogonadal (AGP), este é formado no epitélio celômico em torno de 28-30 dias pós concepção (dpc) em humanos, e expressa um receptor importante para a formação e esteroidogênese da adrenal, o fator estereidogênico 1 (SF1) (XING et al., 2015). As células progenitoras do córtex migram dorsomedialmente e células da crista neural, que originarão as células cromafins da medula, migram e se misturam a elas (PIHLAJOKI et al., 2015). Até o 52 dpc há o completo encapsulamento do córtex em desenvolvimento, pela formação de um tecido fibroso ao redor do córtex em desenvolvimento (KEEGAN; HAMMER, 2002).

Após o encapsulamento há um crescimento do córtex, que apresenta duas regiões diferentes: a zona fetal (Fz), com células maiores e mais eosinófilas e a zona definitiva (Dz), com poucas células pequenas e basófilas (PIHLAJOKI et al., 2015). A adrenal fetal é grande, chegando a ter tamanho similar ao rim, devido a Fz que ocupa maior parte do córtex e sintetiza grandes quantidades de DHEA e SDHEA, hormônios importantes para a manutenção da gestação, uma vez que são convertidos em estrógenos pela placenta (XING et al., 2015).

A zona fetal involui por apoptose logo após o nascimento e a zona definitiva se diferencia nas três zonas corticais: Zona glomerulosa (ZG), Zona Fasciculada (ZF) e Zona

### 3 CONCLUSÃO

Esse estudo relatou as similaridades do córtex adrenal de gerbilo da Mongólia com primatas, desde a morfologia, expressão de enzimas da biossíntese de andrógenos e cortisol e receptores de andrógenos e estrógenos. Assim descrita a morfofisiologia dessa glândula desde a idade adulta até o envelhecimento também mostrou semelhança, embora estudos complementares ainda sejam necessários para estabelecer se as variações hormonais encontradas nesse modelo podem ser, de fato, caracterizadas como andropausa, adrena e adrenopausa.

Foi constatado que a adrenal dos gerbilos machos de 12m e 15m apresentam sinais característicos de senescência, como o acúmulo de lipofuscina e hipertrofia, que é, possivelmente, uma resposta compensatória ao decréscimo do metabolismo e dos andrógenos circulantes.

Os resultados dessa pesquisa norteiam uma compreensão inicial da complexa morfofisiologia do córtex adrenal do gerbilo da Mongólia durante o envelhecimento, fornecendo informações que indicam que essa espécie seja um possível modelo experimental para estudos da glândula adrenal e de envelhecimento.

### REFERÊNCIAS

ABOOTALEBI, M.; KARGAR, M.; AMINSHARIFI, A. Assessment of the validity and reliability of a questionnaire on knowledge and attitude of general practitioners about andropause. **Aging Male**, v. 20, n. 1, p. 60–64, 2016.

AJDŽANOVIĆ, V. Z. et al. Histological parameters of the adrenal cortex after testosterone application in a rat model of the andropause. **Histology and Histopathology**, v. 31, n. 11, p. 1209–1220, 2016.

AJDŽANOVIĆ, V. Z.; MILOŠEVIĆ, V.; SPASOJEVIĆ, I. B. Glucocorticoid excess and disturbed hemodynamics in advanced age: the extent to which soy isoflavones may be beneficial. **General physiology and biophysics**, v. 31, p. 367–374, 2012.

BAQUEDANO, M. S.; BELGOROSKY, A. Human Adrenal Cortex: Epigenetics and Postnatal Functional Zonation. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 89, n. 5, p. 331–340, 2018.

BAULIEU, E. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution

of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. **PNAS**, v. 97, n. 8, p. 4279–4284, 2000.

BENMOULOU, A. et al. Androgen receptor-mediated regulation of adrenocortical activity in the sand rat, *Psammomys obesus*. **Journal of Comparative Physiology B: Biochemical, Systemic, and Environmental Physiology**, v. 184, n. 8, p. 1055–1063, 2014.

BROCK, B. J.; WATERMAN, M. R. Biochemical differences between rat and human cytochrome P450c17 support the different steroidogenic needs of these two species. **Biochemistry**, v. 38, n. 5, p. 1598–1606, 1999.

CAMPOS, S. G. P. DE et al. Biological Behavior of the Gerbil Ventral Prostate in Three Phases of. v. 288, p. 723–733, 2006.

CAMPOS, S. G. P. 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, n. 1, p. 13–24, 2008.

CHAHAL, H. S.; DRAKE, W. M. The endocrine system and ageing. p. 173–180, 2007.

CHANG, S. P. et al. Cell proliferation, movement and differentiation during maintenance of the adult mouse adrenal cortex. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. 1–15, 2013.

CHEAL, M. The Gerbil: A Unique Model for Research on Aging. **Experimental Aging Research**, v. 12, n. 1, p. 37–41, 1986.

CORDEIRO, R. S. et al. Androgen receptor in the Mongolian gerbil ventral prostate: Evaluation during different phases of postnatal development and following androgen blockage. **Micron**, v. 39, n. 8, p. 1312–1324, 2008.

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.

CUSAN, L. et al. Marked Decline in Serum Concentrations of Adrenal C19 Metabolites During Aging. v. 82, n. 8, p. 2396–2402, 1997.

DOMENICI LOMBARDO, L.; CORTESINI, C. The origin and differentiation of adrenocortical cells in rats with portacaval shunt. A structural and ultrastructural study. **Histology and Histopathology**, v. 3, n. 2, p. 163–171, 1988.

DUMONTET, T. et al. PKA signaling drives reticularis differentiation and sexually dimorphic adrenal cortex renewal. **Yearbook of Paediatric Endocrinology**, v. 3, n. 2, p. 1–17, 2018.

DUREGON, E. et al. Comparative diagnostic and prognostic performances of the hematoxylin-eosin and phospho-histone H3 mitotic count and Ki-67 index in adrenocortical carcinoma. **Modern Pathology**, v. 27, n. 9, p. 1246–1254, 2014.

FELDMAN, H. A. et al. Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men : Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study. v. 87, p. 589–598, 2002.

FENSKE, M. PRODUCTION OF STEROIDS BY IN VITRO SUPERFUSION FROM ADRENALS OF THE MONGOLIAN GERBIL (*Meriones unguiculatus*): EFFECT OF ACUTE STRESS. **Comp. Biochem. Physiol.**, v. 74A, n. 4, p. 971–976, 1983.

FRENCY VARGHESE, AMIRALI B. BUKHARI, RENU MALHOTRA, A. DE. **IHC Profiler: An open source Plugin for the Quantitative Evaluation and Automated scoring of Immunohistochemistry Images of Human Tissue Samples**, 2014.

GALAC, S.; WILSON, D. B. Animal Models of Adrenocortical Tumorigenesis. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 44, n. 2, p. 297–310, 2015.

GALLO-PAYET, N.; BATTISTA, M. Steroidogenesis — Adrenal Cell Signal Transduction. v. 4, n. July, 2014.

GONCHAROVA, N. D.; OGANYAN, T. E. General and Comparative Endocrinology Age-related differences in stress responsiveness of the hypothalamic- pituitary-adrenal axis of nonhuman primates with various types of adaptive behavior. 2017.

HANDA, R. J.; WEISER, M. J. **Gonadal steroid hormones and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis** **Frontiers in Neuroendocrinology**, 2014.

HATZINGER, M. et al. Endogenous vasopressin contributes to hypothalamic-pituitary-adrenocortical alterations in aged rats. **Journal of Endocrinology**, v. 164, n. 2, p. 197–205, 2000.

HEANEY, J. L. J.; PHILLIPS, A. C.; CARROLL, D. Ageing , physical function , and the diurnal rhythms of cortisol and dehydroepiandrosterone. **Psychoneuroendocrinology**, v. 37, n. 3, p. 341–349, 2012.

- HENDZEL, M. J. et al. Mitosis-specific phosphorylation of histone H3 initiates primarily within pericentromeric heterochromatin during G2 and spreads in an ordered fashion coincident with mitotic chromosome condensation. **Chromosoma**, v. 106, n. 6, p. 348–360, 1997.
- HUANG, C. C. J. et al. Progenitor cell expansion and organ size of mouse adrenal is regulated by Sonic hedgehog. **Endocrinology**, v. 151, n. 3, p. 1119–1128, 2010.
- HUI, X.-G. et al. Development of the human adrenal zona reticularis: morphometric and immunohistochemical studies from birth to adolescence Xiao-Gang. **J Endocrinol**, v. 23, n. 1, p. 1–7, 2009.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica - texto e atlas**. [s.l: s.n.].
- KADIOGLU, D.; HARRISON, G. The ultrastructure of the adrenal cortex of the Mongolian gerbil ( *M. unguiculatus* ). p. 179–189, 1975.
- KEEGAN, C. E.; HAMMER, G. D. Recent insights into organogenesis of the adrenal cortex. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 13, n. 5, p. 200–208, 2002.
- KIM, J.-Y. et al. The value of phosphohistone H3 as a proliferation marker for evaluating invasive breast cancers: A comparative study with Ki67. **Oncotarget**, v. 8, n. 39, p. 65064–65076, 2017.
- KRONENBERG, H. M. et al. **Williams - Tratado de Endocrinología 11ªed.pdf**, 2016.
- KUIPER, G. G. J. M. et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors and  $\alpha$  and  $\beta$ . **Endocrinology**, v. 138, n. 3, p. 863–870, 1997.
- LABRIE, F. et al. Marked Decline in Serum Concentrations of Adrenal C19 Metabolites During Aging. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism Copyright**, v. 82, n. 8, p. 2396–2402, 1997.
- LEFÉVRE, L.; BERTHERAT, J.; RAGAZZON, B. Adrenocortical growth and cancer. **Comprehensive Physiology**, v. 5, n. 1, p. 293–326, 2015.
- LOIS, K. et al. **Adrenal Androgens and Aging**. [s.l: s.n.].
- LUND, T. D. et al. Dihydrotestosterone may inhibit hypothalamo-pituitary-adrenal activity by acting through estrogen receptor in the male mouse. **Neuroscience Letters**, v. 365, n. 1, p. 43–47, 2004.

MALDARINE, J. S. et al. Low-dose in utero exposure to finasteride promotes developmental changes in both male and female gerbil prostates. **Environmental Toxicology**, n. February, p. 1–12, 2019.

MALENDOWICZ, L. K. Mongolian gerbils. p. 525–533, 1984.

MILOŠEVIĆ, V. L. et al. Soy isoflavone effects on the adrenal glands of orchidectomized adult male rats: A comprehensive histological and hormonal study. **Histology and Histopathology**, v. 33, n. 8, p. 843–857, 2018.

MITANI, F. Functional zonation of the rat adrenal cortex: the development and maintenance. **Proceedings of the Japan Academy, Series B**, v. 90, n. 5, p. 163–183, 2014.

MOROHASHI, K. ICHIROU; ZUBAIR, M. The fetal and adult adrenal cortex. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 336, n. 1–2, p. 193–197, 2011.

MOTZEL, S. L.; WAGNER, J. E. MONGOLIAN GERBILS: Care, Diseases, and Use in Research. 1992.

MULLIGAN, T. et al. Aging alters feed-forward and feedback linkages between LH and testosterone in healthy men. **American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology**, v. 273, n. 4 42-4, p. 1407–1413, 1997.

NAKAMURA, Y. et al. 3 $\beta$ HSD and CYB5A double positive adrenocortical cells during adrenal development/aging. **Endocrine Research**, v. 40, n. 1, p. 8–13, 2015.

NEAVES, W. B. et al. Leydig cell numbers, daily sperm production, and Serum Gonadotropin Levels in Aging Men \*. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 59, n. 4, p. 756–763, 1984.

NOWAK, K. W. et al. Effects of sex hormones on the steroidogenic activity of dispersed adrenocortical cells of the rat adrenal cortex. **Life Sciences**, v. 57, n. 9, p. 833–837, 1995.

NOWAK, M. et al. Prognostic significance of phospho-histone H3 in prostate carcinoma. **World Journal of Urology**, v. 32, n. 3, p. 703–707, 2014.

OLIVER, J. T.; FERNAND, G. P. No Title. p. 351–362, 1964.

PARK, H.; AHN, S.; MOON, D. Evolution of Guidelines for Testosterone Replacement Therapy. **Journal of Clinical Medicine**, v. 8, n. 3, p. 410, 2019.

PARKER, C. R. et al. Development of adrenal cortical zonation and expression of key elements of adrenal androgen production in the chimpanzee (*Pan troglodytes*) from birth to adulthood. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 387, n. 1–2, p. 35–43, 2014.

PARKER JR, C. R. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate production in the human adrenal during development and aging. v. 64, p. 640–647, 1999.

PEREZ, A. P. S. 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.

PIHLAJOKI, M. et al. Adrenocortical zonation, renewal, and remodeling. **Frontiers in Endocrinology**, v. 6, n. MAR, p. 1–14, 2015.

PINTO-FOCHI, M. E. et al. Sexual maturation of the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*): A histological, hormonal and spermatic evaluation. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 28, n. 6, p. 815–823, 2016.

RAINEY, W. E.; NAKAMURA, Y. Regulation of the adrenal androgen biosynthesis. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 108, n. 3–5, p. 281–286, 2008.

RAYNAUD, J.; MÜLLER, K.; SCHRADIN, C. General and Comparative Endocrinology Experimental increase of testosterone levels in free-ranging juvenile male African striped mice (*Rhabdomys pumilio*) induces physiological, morphological, and behavioral changes. **General and Comparative Endocrinology**, v. 178, n. 1, p. 108–115, 2012.

REBUFF, P. et al. Cell & Tissue The effects of ageing on the morphology and function of the zonae fasciculata and reticularis of the rat adrenal cortex. p. 265–272, 1992.

REGE, J. et al. Transcriptome profiling reveals differentially expressed transcripts between the human adrenal zona fasciculata and zona reticularis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 99, n. 3, p. 518–527, 2014.

ROCHEL-MAIA, S. S. et al. Estrogen Receptors Alpha and Beta in Male and Female Gerbil Prostates1. **Biology of Reproduction**, v. 88, n. 1, p. 1–7, 2013.

SCARANO, W. R.; VILAMAIOR, P. S. L.; TABOGA, S. R. Tissue evidence of the testosterone role on the abnormal growth and aging effects reversion in the gerbil (*Meriones unguiculatus*) prostate. **Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and**

**Evolutionary Biology**, v. 288, n. 11, p. 1190–1200, 2006.

SOMA, K. K. et al. Novel mechanisms for neuroendocrine regulation of aggression. **Frontiers in Neuroendocrinology**, v. 29, n. 4, p. 476–489, 2008.

STALVEY, J. R. D. Inhibition of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-isomerase in mouse adrenal cells: A direct effect of testosterone. **Steroids**, v. 67, n. 8, p. 721–731, 2002.

TABOGA, S. R.; VILAMAIOR, P. S. L.; GÓES, R. M. Androgenic and estrogenic modulation in the prostate: an approach in rodent experimental models with emphasis on structural biology. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 53, n. 8, p. 946–955, 2009.

TREJTER, M. et al. Expression of estrogen, estrogen related and androgen receptors in adrenal cortex of intact adult male and female rats. **Folia Histochemica et Cytobiologica**, v. 53, n. 2, p. 133–144, 2015.

VANCE, M. L. Andropause. v. 13, p. 90–92, 2003.

VIDAL, V. et al. The adrenal capsule is a signaling center controlling cell renewal and zonation through Rspo3. **Genes and Development**, v. 30, n. 12, p. 1389–1394, 2016.

VILAMAIOR, P. S. L.; TABOGA, S. R.; CARVALHO, H. F. Postnatal growth of the ventral prostate in Wistar rats: A stereological and morphometrical study. **Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology**, v. 288, n. 8, p. 885–892, 2006.

VINCENT, A. L.; RODRICK, G. E.; SODEMAN, W. A. The mongolian gerbil in aging research. **Experimental Aging Research**, v. 6, n. 3, p. 249–260, 1980.

VINSON, G. P. Functional zonation of the adult mammalian adrenal cortex. **Frontiers in Neuroscience**, v. 10, n. JUN, p. 1–23, 2016.

WOLKERSDÖRFER, GERNOT W.; BORNSTEIN, S. R. **Tissue remodelling in the adrenal gland**, 1998.

XING, Y. et al. Development of Adrenal Cortex Zonation. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 44, n. 8, p. 243–274, 2015.

YADAV, G. K. et al. Prevalence of Age-Associated Testosterone Deficiency Syndrome in Indian Population. **Advances in Urology**, v. 2019, p. 6–9, 2019.

YIALLOURIS, A. et al. Adrenal Aging and Its Implications on Stress Responsiveness in Humans. v. 10, n. February, p. 1–12, 2019.

ZAKI, S. M. et al. Stress-induced changes in the aged-rat adrenal cortex. Histological and histomorphometric study. **Folia Morphologica (Poland)**, v. 77, n. 4, p. 629–641, 2018.

ZATRA, YAMINA, AKNOUN-SAIL,NAOUEL; KHEDDACHE, AREZKI; BENMOULOUD, A. Seasonal changes in plasma testosterone and cortisol suggest an androgen regulation of the pituitary adrenal axis in the Tarabul's gerbil *Gerbilus tarabuli*. **General and Comparative Endocrinology**, v. 258, p. 173–183, 2018.

ZATRA, Y. et al. General and Comparative Endocrinology Seasonal changes in plasma testosterone and cortisol suggest an androgen mediated regulation of the pituitary adrenal axis in the Tarabul ' s gerbil *Gerbillus tarabuli* ( Thomas , 1902 ). **General and Comparative Endocrinology**, 2017.

ZATRA, Y. et al. Seasonal changes in plasma testosterone and cortisol suggest an androgen mediated regulation of pituitary adrenal axis in the Tarabul's gerbil *Gerbillus tarabuli* (Thomas, 1902). **General and Comparative Endocrinology**, v. 258, n. 5, p. 173–183, 2018.

ZHU, H.; GARCIA, J. A. Targeting the adrenal gland in castration-resistant prostate cancer: A case for orteronel, a selective CYP-17 17,20-lyase inhibitor. **Current Oncology Reports**, v. 15, n. 2, p. 105–112, 2013.