

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 22/02/2018.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**

**EXPRESSÃO GÊNICA E PROTEICA DE APC, E-CADERINA, β -
CATENINA E CAVEOLINA-1 NO PROCESSO CARCINOGENÉTICO
DA PRÓSTATA CANINA E SUAS METÁSTASES**

PRISCILA EMIKO KOBAYASHI

**BOTUCATU_SP
FEVEREIRO-2016**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA**

**EXPRESSÃO GÊNICA E PROTEICA DE APC, E-CADERINA, β -
CATENINA E CAVEOLINA-1 NO PROCESSO CARCINOGENÉTICO
DA PRÓSTATA CANINA E SUAS METÁSTASES**

PRISCILA EMIKO KOBAYASHI

Dissertação apresentada junto ao
Programa de Pós-Graduação em
Medicina Veterinária para obtenção do
título de Mestre.

Orientador(a): Prof.Dr. Renée Laufer Amorim

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Kobayashi, Priscila Emiko.

Expressão gênica e proteica de APC, E-caderina, β -catenina e Caveolina-1 no processo carcinogênico da próstata canina e suas metástases / Priscila Emiko Kobayashi. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Orientador: Renée Laufer Amorim

Capes: 50503006

1. Expressão gênica. 2. Próstata - Câncer. 3. Células - Adesão. 4. Carcinógenos.

Palavras-chave: Adesão celular; Cão; Metástase; Via WNT.

Nome do Autor: Priscila Emiko Kobayashi

Título: Expressão gênica e proteica de APC, E-caderina, β -catenina e Caveolina-1 no processo carcinogênico da próstata canina e suas metástases.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof^aDr^a Renée Laufer Amorim
Presidente e Orientadora
Departamento de Clínica Veterinária
FMVZ – UNESP – Botucatu

Prof.Dr. Sandra Aparecida Drigo Linde
Membro
Departamento de Urologia
FM– UNESP – Botucatu

Prof.Dr. Sebastião Roberto Taboga
Membro
Departamento de Biologia
IBILCE- UNESP- São José do Rio Preto

Data da Defesa: 22 de fevereiro de 2016.

Agradecimentos

Primeiramente à Deus e minha família, pilares que me fortalecem todos os dias, e sem esse apoio não chegaria tão longe. Obrigada pelos ensinamentos de vida, muito mais importante do que qualquer teoria aprendida durante anos de estudo na faculdade. Agradeço a paciência, respeito e todo o esforço dos meus pais durante toda trajetória. Obrigada pelo amor único e incondicional, minha gratidão será eterna.

À Professora Renée Laufer Amorim, não somente pela orientação durante o trabalho, mas pelo envolvimento e comprometimento com cada orientado de uma forma humanista. Obrigada por considerar nosso lado pessoal e ser essa pessoa tão amorosa durante toda nossa jornada.

Aos professores Julio e Noeme que também participaram da minha formação acadêmica nesta área da Patologia, e junto com a professora Renée, me mostraram o início e a beleza desse longo caminho.

À Carlos Alexei Pereira de Carvalho pelo companheirismo e injeção de ânimo nos momentos que mais precisei. Obrigada por estar disposto para caminharmos na mesma direção, acrescentar novas visões ao meu mundo, o qual faz parte. Além de tudo, obrigada por dividir as experiências para crescermos juntos como casal.

Ao mais que colega de trabalho, Carlos Eduardo Fonseca Alves, pelo apoio em todos os momentos, por me tranquilizar nos momentos desesperadores, mostrando que é sempre possível quando se faz com vontade e amor ao trabalho. Com certeza, essa inspiração que transmite às pessoas nos torna pessoas melhores no mundo acadêmico ou fora dele.

À Marcela Marcondes Pinto Rodrigues pelas palavras de sabedoria nos meus momentos introspectivos, mas acima de tudo pela alegria que tanto me identifico e pela boa energia que traz consigo. Obrigada “miguxa”!

À Sarah, Clau e Dani, amigas que a Universidade me apresentou e mesmo com a distância compartilhamos ótimo momentos de descontração e risadas.

À Juliano, Isamery, Diogo, Rafael, Claudia, Luga, Thalita, Mauricio, Haline, Tália e a nova integrante Jaque pelas risadas e ótima convivência, pois

sem esse ambiente agradável, o trabalho seria muito mais difícil durante os dias.

Aos residentes Caio, Maira e Fabrício que além de dividirem o ambiente de trabalho, ajudaram nas coletas, compartilharam conhecimento, dividiram casos clínicos para discussões proveitosas.

À Sra. Val que é obrigada a aguentar as amolações desses jovens. Obrigada por auxiliar no processamento dos materiais, e aos conselhos e cuidados de mãe, nessa nossa segunda casa.

Ao Maury e Claudinei, que ajudam e muito nas necropsias, animam a sala de trabalho com música diária e boas piadas.

Aos amigos verdadeiros que a aliança da amizade se mantém forte apesar da distância.

À todos os animais que contribuíram e que contribuirão para meu aprendizado durante todo ciclo de estudos.

Muito obrigada a todos que passaram pelo meu caminho e contribuíram direta ou indiretamente durante a evolução do meu trabalho e pessoal. Obrigada!

Lista de figuras

Figura 1-	Escore de Gleason modificado-----	Pág 9
Figura 2-	Via WNT canônica ativada -----	Pág 12
Figura 3 -	Via WNT canônica desativada -----	Pág 12
Figura 4-	Metilação do gene <i>APC</i> -----	Pág 16
Figura 5-	Consequências da metilação do gene <i>APC</i> -----	Pág16

Lista de abreviações

APC	Adenomatou polyposis coli
CAV-1	Caveolina-1
CaP	Carcinoma prostático
PIA	Atrofia inflamatória proliferativa
PIN	Neoplasia intraepitelial prostática
INCA	Instituto Nacional do Câncer
NCI	National Cancer Institute
AR	Receptor de Andrógeno

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	14
INTRODUÇÃO	14
REVISÃO DE LITERATURA	15
CAPÍTULO 2- TRABALHOS CIENTÍFICOS.....	28
CAPÍTULO 3	76
DISCUSSÃO GERAL.....	76
CONCLUSÕES GERAIS.....	79

KOBAYASHI,P.E. **Expressão gênica e proteica de APC, E-caderina, β -catenina e Caveolina-1 no processo carcinogênico da próstata canina e suas metástases.** Botucatu, 2016. 87p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

RESUMO

As alterações na expressão de E-caderina, β -catenina, APC e Caveolina-1 nas células epiteliais prostáticas têm sido estudados em humanos como mecanismos relacionados com progressão tumoral, invasão e metástase. Estas proteínas estão envolvidas no processo de adesão celular e ativação da via WNT canônica. No cão, a perda da expressão proteica de E-caderina e a translocação da β -catenina da membrana para o citoplasma/núcleo foram descritas anteriormente em lesões prostáticas caninas. No entanto, nenhum estudo correlacionou alterações de expressão dessas proteínas com as proteínas APC e Caveolina-1. Devido ao prognóstico desfavorável do carcinoma prostático (CaP) no cão e a importância da identificação de novos marcadores prognósticos e preditivos, o presente estudo visou avaliar as expressões gênica e proteica de E-caderina, β -catenina, APC e Caveolina-1 em diferentes lesões prostáticas caninas, além de avaliar o padrão de metilação do gene APC. Foram utilizados neste estudo 10 CaPs, 4 metástases de carcinoma prostático, 10 amostras de atrofia inflamatória proliferativa (PIA) e 10 próstatas normais de cães para análise imuno-histoquímica. Para a técnica de RT-qPCR foram utilizados 11 próstatas normais, 11 PIA, 17 CaPs e 3 metástases. Para análise de metilação foram utilizadas seis próstatas normais, seis próstatas com PIA e 12 CaPs. Este estudo revelou aumento de expressão gênica e proteica de Caveolina-1 nas amostras de CaP e metástases, além de menor expressão nas amostras de carcinoma com escore de Gleason mais baixos. Identificou-se marcação membranosa de E-caderina e β -catenina nas próstatas normais e perda heterogênea nas lesões estudadas. A expressão de β -catenina apresentou diferença estatística ($P < 0,05$) entre os grupos, e somente as amostras de carcinoma prostático e metástases apresentaram marcação citoplasmática e/ou nuclear. Discreta perda na expressão proteica de

APC foi observada nos CaP, porém não houve alteração na análise de metilação da ilha CpG da região promotora do gene *APC*, sugerindo mecanismos diferentes de regulação do APC no homem e no cão. Estes resultados sugerem uma participação e interação das referidas proteínas durante a carcinogênese e metástase prostática.

Palavras-chave: via WNT, adesão celular, metástase, cão.

KOBAYASHI,P.E. **APC, E-cadherin, β -catenin and Caveolin-1 gene and protein expression in canine prostate carcinogenic and metastatic process.** Botucatu, 2016. 87p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista.

ABSTRACT

Altered expression of E-cadherin, β -catenin, APC and Caveolin-1 in prostate epithelial cells has been studied in humans as mechanisms related with tumor progression, invasion and metastasis. These proteins are involved in cell-cell cohesion and participate in the activation of the canonical WNT pathway. In dogs, membranous E-cadherin loss and translocation of β -catenin from the membrane to cytoplasm/nucleus were described previously in canine prostatic lesions. However, studies correlating these genes have not been reported their proteins with APC and Caveolin-1 expressions in canine prostatic lesions. Due to poor prognosis in canine prostate carcinoma (PC) and the need to develop new prognostic and predictive biomarkers, this study aimed to evaluate gene and protein expression of E-cadherin, β -catenin, APC and Caveolin-1 in different canine prostatic lesions, and the methylation status of *APC* gene. We used 10 PC, 4 prostate metastasis, 10 proliferative inflammatory atrophy(PIA) and 10 canine normal prostates tissues for immunohistochemistry. For RT-qPCR we used 11 normal prostate, 11 PIA, 17 PC and 4 metastasis. For methylation analysis, we used six normal prostates, 6 PIA and 13 PC. This study revealed increased Caveolin-1 gene and protein expression in PC and metastasis and lower expression were found in tumors with lower Gleason score. Membranous E-cadherin and β -catenin staining was observed in normal prostate samples whereas heterogenous loss was detected in other samples. β -catenin expressions was statistical difference ($P < 0,05$) between the groups, only PC and metastasis had cytoplasmic and/or nuclear pattern. Discrete loss of APC protein expression in prostate carcinomas was observed with no alteration in methylation status of APC promoter CpGs islands, suggesting men and dogs have different regulatory mechanisms of APC. These results suggest a

participation and interaction of these proteins in carcinogenesis and prostate metastasis.

Key words: WNT pathway, cell adhesion, metastasis, dog.

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é uma doença que se desenvolve por processos complexos e multifatorial (KELLER et al., 2013), o qual tem aumentado sua prevalência no homem (EMAMI; COREY, 2007). De acordo com os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), são esperados no Brasil para o ano de 2016, 61.200 mil novos casos, sendo a segunda neoplasia mais incidente em homens, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma (INCA, 2015). Nos Estados Unidos de acordo com o *National Cancer Institute* (NCI), estima-se 180.890 mil novos casos e 26.120 mil casos de morte decorrente desta neoplasia (SIEGEL et al., 2015).

Uma das vias de sinalização amplamente estudada na oncologia humana é a WNT/ β -Catenina canônica, que participa de processos importantes na embriogênese e patogênese (VERRAS; SUN, 2006; YU et al., 2009). A desregulação da sinalização da WNT ativa, de forma desordenada, alguns genes alvo desta via (JAMIESON et al., 2012), podendo levar a múltiplas síndromes hereditárias e câncer, inclusive o prostático (LI et al., 2012). O passo chave para essa regulação, envolve um complexo de destruição da β -catenina, principal mediador da via WNT no núcleo (YU et al., 2009; LI et al., 2012). Quando não há sinalização WNT este complexo, que se constitui pelo APC (*adenomatous polyposis coli*) e outras proteínas, degrada a β -catenina presente no citosol e impede seu acúmulo (YU et al., 2009; STAMOS; WEIS, 2013). A metilação do APC na próstata humana é uma das alterações epigenéticas estudadas e associadas com mortalidade (RICHIARDI et al., 2009), e possivelmente correlacionada com a não degradação da β - catenina no citoplasma, em humanos (WANG et al., 2014).

A β -catenina também é um componente essencial no complexo de adesão celular com a E-caderina na superfície celular, sendo importante na formação e função da glândula prostática (KYPTA; WAXMAN, 2012). Durante a carcinogênese, a ausência de E- caderina e β -catenina na membrana está associada com invasão ao tecido adjacente e metástase, observado em cães (FONSECA-ALVES et al., 2015) e humanos (SCHMALHOFER et al., 2009). Em cães, também é abordada a dinâmica da E-caderina durante o ciclo celular e

carcinogênese, em que pode ocorrer perda e ganho de expressão durante o desenvolvimento do câncer prostático (FONSECA-ALVES et al., 2013). Além disso, a entrada no ciclo celular para posterior proliferação se dá com a diminuição da E-caderina, o que poderia ocorrer na proliferação de células do CaP e não em células em repouso cancerígenas, justificando assim a heterogeneidade de expressão nos CaP (FONSECA-ALVES et al., 2013). O papel da E-caderina em cães também é demonstrada em lesões pré-neoplásicas as quais são semelhantes em humanos, com perda de expressão membranosa quando comparada às próstatas normais e hiperplásicas (RODRIGUES et al., 2013a).

A Caveolina-1 (CAV-1) pertence a outra família de proteínas de membrana, as caveolinas, componentes estruturais da superfície das cavéolas. Estas por sua vez, são invaginações na membrana plasmática e possuem funções de transporte, sinalização, adesão celular e mecanotransdução de membrana (YANG et al., 2005; QUEST et al., 2012; NASSAR et al., 2013). No processo de carcinogênese a CAV-1 apresenta papel importante por regular a proliferação celular (GUMULEC et al., 2012), ativa a via de sinalização PI3-K-AKT e genes alvo do *AKT* envolvidos na inibição de apoptose (YANG et al., 2012); e esta função anti apoptótica auxilia no processo de metástase (YANG et al., 2005).

CONCLUSÕES GERAIS

Nossos resultados foram, por vezes, semelhantes aos relatados em carcinomas prostáticos humanos, revelando similaridades entre o proposto modelo de estudo canino e o homem. Sendo assim, a Caveolina- 1, APC, E-caderina e β -catenina, proteínas envolvidas na via de sinalização WNT canônica e adesão celular, indicam papéis fundamentais na carcinogênese e metástase prostática canina. Devido essas semelhanças, o estudo em cães pode favorecer o entendimento sobre a clínica, tratamento, marcadores moleculares e prognóstico no homem sobre o CaP e metástases.

BIBLIOGRAFIA

AKTER, S. H. et al. Different Growth Patterns of Canine Prostatic Carcinoma Suggests Different Models of Tumor-Initiating Cells. **Veterinary Pathology**, v. 52, n. 6, p. 1027–1033, 1 nov. 2015.

ALSHENAWY, H. A.; ALI, M. A. E.-H. A. E.-A. Differential caveolin-1 expression in colon carcinoma and its relation to E-cadherin- β -catenin complex. **Annals of Diagnostic Pathology**, v. 17, n. 6, p. 476–482, dez. 2013.

ANASTAS, J. N.; MOON, R. T. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 13, n. 1, p. 11–26, 21 dez. 2012.

BAETKE, S. C. et al. Molecular Pathways Involved in Prostate Carcinogenesis: Insights from Public Microarray Datasets. **PLoS ONE**, v. 7, n. 11, p. e49831, 20 nov. 2012.

BJERKE, G. A et al. Prostate cancer induced by loss of Apc is restrained by TGF β signaling. **PloS one**, v. 9, n. 3, p. e92800, 20 mar. 2014.

BRUXVOORT, K. J. et al. Inactivation of Apc in the mouse prostate causes prostate carcinoma. **Cancer Research**, v. 67, p. 2490–2496, 2007.

CERVANTES-ARIAS, A.; PANG, L. Y.; ARGYLE, D. J. Epithelial-mesenchymal transition as a fundamental mechanism underlying the cancer phenotype. **Veterinary and Comparative Oncology**, v. 11, n. 3, p. 169–184, set. 2013.

CHAW, S. Y. et al. Epithelial to mesenchymal transition (EMT) biomarkers – E-cadherin, beta-catenin, APC and Vimentin – in oral squamous cell carcinogenesis and transformation. **Oral Oncology**, v. 48, n. 10, p. 997–1006, out. 2012.

CHEN, G. et al. Up-regulation of Wnt-1 and beta-catenin production in patients with advanced metastatic prostate carcinoma: potential pathogenetic and prognostic implications. **Cancer**, v. 101, n. 6, p. 1345–56, 15 set. 2004.

CHIAM, K.; RICCIARDELLI, C.; BIANCO-MIOTTO, T. Epigenetic biomarkers in prostate cancer: Current and future uses. **Cancer letters**, v. 342, n. 2, p. 248–56, 28 jan. 2014.

CLEVERS, H.; NUSSE, R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. **Cell**, v. 149, n. 6, p.

1192–1205, jun. 2012.

CORNELL, K. K. et al. Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostate carcinoma: A retrospective analysis of 76 cases. **The Prostate**, v. 45, n. 2, p. 173–183, 1 out. 2000.

DE MARZO, A. M. et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, n. 4, p. 256–269, abr. 2007.

DE NUNZIO, C. et al. The Controversial Relationship Between Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: The Role of Inflammation. **European Urology**, v. 60, n. 1, p. 106–117, jul. 2011.

DING, Y. et al. Beta-catenin stabilization extends regulatory T cell survival and induces anergy in nonregulatory T cells. **Nature medicine**, v. 14, n. 2, p. 162–9, 3 fev. 2008.

DORSO, L. et al. Variability in weight and histological appearance of the prostate of beagle dogs used in toxicology studies. **Toxicologic pathology**, v. 36, p. 917–925, 2008.

DRIVALOS, A. et al. The role of the cell adhesion molecules (integrins/cadherins) in prostate cancer. **International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology**, v. 37, n. 3, p. 302–6, jun. 2011.

EMAMI, K. H.; COREY, E. When prostate cancer meets bone: Control by wnts. **Cancer Letters**, v. 253, n. 2, p. 170–179, ago. 2007.

FALEIRO-RODRIGUES, C. et al. Prognostic value of E-cadherin immunoexpression in patients with primary ovarian carcinomas. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, v. 15, n. 10, p. 1535–42, 1 out. 2004.

FODDE, R.; TOMLINSON, I. Nuclear beta-catenin expression and Wnt signalling: in defence of the dogma. **The Journal of pathology**, v. 221, n. 3, p. 239–41, jul. 2010.

FONSECA-ALVES, C. E. et al. Avaliação histológica da próstata de cães adultos sexualmente intactos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 62, n. 3, p. 596–602, jun. 2010.

FONSECA-ALVES, C. E. et al. Alterations of C-MYC, NKX3.1, and E-cadherin expression in canine prostate carcinogenesis. **Microscopy Research and Technique**, v. 76, n. 12, p. 1250–1256, dez. 2013.

FONSECA-ALVES, C. E. et al. Evidence of epithelial–mesenchymal transition in canine prostate cancer metastasis. **Research in Veterinary Science**, v. 100, p. 176–181, jun. 2015.

FUXE, J.; KARLSSON, M. C. I. TGF- β -induced epithelial-mesenchymal transition: a link between cancer and inflammation. **Seminars in cancer biology**, v. 22, n. 5-6, p. 455–61, out. 2012.

GALVÃO, A. L. B. et al. Principais afecções da glândula prostática em cães. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, v. 35, n. 4, p. 456–466, 2011.

GROVER, P. L.; MARTIN, F. L. The initiation of breast and prostate cancer. **Carcinogenesis**, v. 23, n. 0143-3334, p. 1095–1102, 2002.

GUMULEC, J. et al. Caveolin-1 as a potential high-risk prostate cancer biomarker. **Oncology reports**, v. 27, n. 3, p. 831–41, 8 mar. 2012.

HENSEL, J.; THALMANN, G. N. Biology of Bone Metastases in Prostate Cancer. **Urology**, jan. 2016.

INCA. **Estimativa 2014: Incidência de câncer no Brasil**. [s.l: s.n.]. v. 1

JAGGI, M. et al. Aberrant expression of E-cadherin and beta-catenin in human prostate cancer☆. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 23, n. 6, p. 402–406, nov. 2005.

JAMIESON, C.; SHARMA, M.; HENDERSON, B. R. Wnt signaling from membrane to nucleus: β -catenin caught in a loop. **The international journal of biochemistry & cell biology**, v. 44, n. 6, p. 847–50, jun. 2012.

JOHNSTON, S. . et al. Prostatic disorders in the dog. **Animal Reproduction Science**, v. 60-61, p. 405–415, jul. 2000.

KARAM, J. A. et al. Caveolin-1 overexpression is associated with aggressive prostate cancer recurrence. **The Prostate**, v. 67, n. 6, p. 614–22, 1 maio 2007.

KAWANO, Y. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. **Journal of cell science**, v. 116, n. Pt 13, p. 2627–2634, 1 jul. 2003.

KELLER, J. M. et al. A novel canine model for prostate cancer. **The Prostate**, v. 73, n. 9, p. 952–959, jun. 2013.

KIM, H. et al. δ -Catenin promotes E-cadherin processing and activates β -catenin-mediated signaling: Implications on human prostate cancer progression. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease**, v. 1822, n. 4, p. 509–521, abr. 2012.

KLEIN, D. et al. Endothelial Caveolin-1 regulates the radiation response of epithelial prostate tumors. **Oncogenesis**, v. 4, n. 5, p. e148, 18 maio 2015.

KUO, S.-R. et al. Anti-caveolin-1 Antibodies As Anti-Prostate Cancer Therapeutics. **Hybridoma**, v. 31, n. 2, p. 77–86, abr. 2012.

KYPTA, R. M.; WAXMAN, J. Wnt/ β -catenin signalling in prostate cancer. **Nature reviews. Urology**, v. 9, n. 8, p. 418–28, 19 ago. 2012.

L'EPLATTENIER, H. F. **Studies on the Pathogenesis and Management of Prostate Carcinoma in Dogs H. F. L'Eplattenier**. [s.l.: s.n.].

LEAN, F. Z. X.; KONTOS, S.; PALMIERI, C. ScienceDirect Expression of b -catenin and Mesenchymal Markers in Canine Prostatic Hyperplasia and Carcinoma. **Journal of Comparative Pathology**, v. 150, n. 4, p. 373–381, 2014.

LEROY, B. E. et al. Canine prostate carcinomas express markers of urothelial and prostatic differentiation. **Veterinary pathology**, v. 41, n. 2, p. 131–140, 1 mar. 2004.

LEROY, B. E.; NORTHRUP, N. Prostate cancer in dogs: Comparative and clinical aspects. **The Veterinary Journal**, v. 180, n. 2, p. 149–162, maio 2009.

LI, L.-C.; CARROLL, P. R.; DAHIYA, R. Epigenetic Changes in Prostate Cancer: Implication for Diagnosis and Treatment. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 97, n. 2, p. 103–115, 19 jan. 2005.

LI, V. S. W. et al. Wnt Signaling through Inhibition of β -Catenin Degradation in an Intact Axin1 Complex. **Cell**, v. 149, n. 6, p. 1245–1256, jun. 2012.

LIU, G.-L. et al. Expression and significance of E-cadherin, N-cadherin, transforming

growth factor- β 1 and Twist in prostate cancer. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 7, n. 1, p. 76–82, jan. 2014.

LÓPEZ-KNOWLES, E. et al. Cytoplasmic localization of beta-catenin is a marker of poor outcome in breast cancer patients. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 19, n. 1, p. 301–309, 1 jan. 2010.

MACDONALD, B. T.; TAMAI, K.; HE, X. Wnt/ β -Catenin Signaling: Components, Mechanisms, and Diseases. **Developmental Cell**, v. 17, n. 1, p. 9–26, jul. 2009.

MATSUZAKI, P. et al. Immunohistochemical Characterization of Canine Prostatic Intraepithelial Neoplasia. **Journal of Comparative Pathology**, v. 142, n. 1, p. 84–88, jan. 2010.

MORGAN, C. et al. The role of adhesion molecules as biomarkers for the aggressive prostate cancer phenotype. **PLoS ONE**, v. 8, n. 12, p. 1–8, 16 dez. 2013.

NASSAR, Z. D. et al. Caveola-forming proteins caveolin-1 and PTRF in prostate cancer. **Nature reviews. Urology**, v. 10, n. 9, p. 529–536, 13 set. 2013.

OMABE, M.; EZEANI, M. Infection, inflammation and prostate carcinogenesis. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 11, n. 6, p. 1195–1198, ago. 2011.

PALAPATTU, G. S. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. **Carcinogenesis**, v. 26, n. 7, p. 1170–1181, 21 out. 2004.

PALMIERI, C. et al. A retrospective analysis of 111 canine prostatic samples: Histopathological findings and classification. **Research in Veterinary Science**, v. 97, n. 3, p. 568–573, dez. 2014.

PALMIERI, C.; GRIECO, V. Proposal of Gleason-like grading system of canine prostate carcinoma in veterinary pathology practice. **Research in Veterinary Science**, v. 103, p. 11–15, dez. 2015.

POLAKIS, P. The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer**, v. 1332, n. 3, p. F127–F147, jun.

1997.

QUEST, A. F. G. et al. The caveolin-1 connection to cell death and survival. **Current molecular medicine**, v. 13, n. 2, p. 266–281, 1 fev. 2013.

RAMESH, S.; NASH, J.; MCCULLOCH, P. G. Reduction in membranous expression of beta-catenin and increased cytoplasmic E-cadherin expression predict poor survival in gastric cancer. **British journal of cancer**, v. 81, n. 8, p. 1392–7, 1999.

RAZANI, B.; WOODMAN, S. E.; LISANTI, M. P. Caveolae: from cell biology to animal physiology. **Pharmacological reviews**, v. 54, n. 3, p. 431–67, 1 set. 2002.

RICHIARDI, L. et al. Promoter methylation in APC, RUNX3, and GSTP1 and mortality in prostate cancer patients. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 19, p. 3161–3168, 2009.

RICHIARDI, L. et al. Methylation of APC and GSTP1 in non-neoplastic tissue adjacent to prostate tumour and mortality from prostate cancer. **PloS one**, v. 8, n. 7, p. e68162, 9 jul. 2013.

RODRIGUES, M. M. P. et al. COX-2 and TGF- β expression in proliferative disorders of canine prostate. **Brazilian Journal Of veterinary Pathology**, v. 3, n. 1, p. 31–36, 2010.

RODRIGUES, M. M. P. et al. Overexpression of Vimentin in Canine Prostatic Carcinoma. **Journal of Comparative Pathology**, v. 144, n. 4, p. 308–311, 2011.

RODRIGUES, M. M. P. et al. Role of Adhesion Molecules and Proliferation Hyperplasic, Pre Neoplastic and Neoplastic Lesions in Canine Prostate. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 21, p. 1324–1329, 1 dez. 2013a.

RODRIGUES, M. M. P. et al. Role of Adhesion Molecules and Proliferation Hyperplasic, Pre Neoplastic and Neoplastic Lesions in Canine Prostate. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 16, n. 21, p. 1324–1329, 1 dez. 2013b.

ROSOL, T. J. et al. Animal models of bone metastasis. **Cancer**, v. 97, n. 3 Suppl, p. 748–757, 1 fev. 2003.

ROSSIGNOL, A et al. Histologie et immunohistochimie de la prostate du chien .

Validité du modèle animal pour l'étude des lésions précancéreuses. **Revue de Médecine Vétérinaire**, v. 1, n. 155, p. 21–26, 2004.

ROWELL, J. L.; MCCARTHY, D. O.; ALVAREZ, C. E. Dog models of naturally occurring cancer. **Trends in Molecular Medicine**, v. 17, n. 7, p. 380–388, jul. 2011.

RUBIN, M. A et al. E-cadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology. **Human pathology**, v. 32, n. 7, p. 690–7, jul. 2001.

SALIC, A. et al. Control of β -Catenin Stability. **Molecular Cell**, v. 5, n. 3, p. 523–532, mar. 2000.

SCHMALHOFER, O.; BRABLETZ, S.; BRABLETZ, T. E-cadherin, β -catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 28, n. 1-2, p. 151–166, 20 jun. 2009.

SHAFIEE, R. et al. Diagnostic investigations of canine prostatitis incidence together with benign prostate hyperplasia, prostate malignancies, and biochemical recurrence in high-risk prostate cancer as a model for human study. **Tumor Biology**, v. 36, n. 4, p. 2437–2445, 25 abr. 2015.

SHEN, M. M.; ABATE-SHEN, C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. **Genes & Development**, v. 24, n. 18, p. 1967–2000, 15 set. 2010.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2016. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 00, n. 0, p. n/a–n/a, dez. 2015.

SIMONS, B. W. et al. Wnt signaling though beta-catenin is required for prostate lineage specification. **Developmental biology**, v. 371, n. 2, p. 246–55, nov. 2012.

SMITH, J. Canine prostatic disease: A review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. **Theriogenology**, v. 70, p. 375–383, 2008.

SOTGIA, F. et al. Caveolin-1 and Cancer Metabolism in the Tumor Microenvironment: Markers, Models, and Mechanisms. **Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease**, v. 7, n. 1, p. 423–467, 28 fev. 2012.

STAMOS, J. L.; WEIS, W. I. The β -Catenin Destruction Complex. **Cold Spring Harbor**

Perspectives in Biology, v. 5, n. 1, p. a007898–a007898, 1 jan. 2013.

TAHIR, S. A et al. Tumor cell-secreted caveolin-1 has proangiogenic activities in prostate cancer. **Cancer research**, v. 68, n. 3, p. 731–9, 1 fev. 2008.

TERAZAKI, P. M. **Patrícia Matsuzaki Terazaki Caracterização da próstata canina quanto a aspectos envolvidos na evolução para o carcinoma prostático.** [s.l.] Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, 2009.

TESKE, E. et al. Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 197, n. 1-2, p. 251–255, nov. 2002.

TOLEDO, D. C. et al. Caracterização histomorfológica da atrofia inflamatória proliferativa na próstata canina. **Ciência Rural**, v. 40, n. 6, p. 1372–1377, jun. 2010.

VALKENBURG, K. C. et al. Activation of Wnt/ β -catenin signaling in a subpopulation of murine prostate luminal epithelial cells induces high grade prostate intraepithelial neoplasia. **The Prostate**, v. 74, n. 15, p. 1506–1520, nov. 2014.

VALKENBURG, K. C.; HOSTETTER, G.; WILLIAMS, B. O. Concurrent Hepsin overexpression and adenomatous polyposis coli deletion causes invasive prostate carcinoma in mice. **The Prostate**, v. 75, n. 14, p. 1579–85, out. 2015.

VERRAS, M.; SUN, Z. Roles and regulation of Wnt signaling and beta-catenin in prostate cancer. **Cancer letters**, v. 237, n. 1, p. 22–32, 8 jun. 2006.

WANG, L. et al. Regulation of the phosphorylation and nuclear import and export of β -catenin by APC and its cancer-related truncated form. **Journal of cell science**, v. 127, n. Pt 8, p. 1647–59, 15 abr. 2014.

WANG, Y. et al. APC methylation predicts biochemical recurrence of patients with prostate cancer: a meta-analysis. **International journal of clinical and experimental medicine**, v. 8, n. 9, p. 15575–80, 2015.

WATANABE, M. et al. APC gene mutations in human prostate cancer. **Japanese journal of clinical oncology**, v. 26, n. 2, p. 77–81, abr. 1996.

WATERS, D. J. et al. Comparing the Age at Prostate Cancer Diagnosis in Humans and

Dogs. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 88, n. 22, p. 1686–1687, 20 nov. 1996.

WATERS, D. J.; BOSTWICK, D. G. Prostatic intraepithelial neoplasia occurs spontaneously in the canine prostate. **The Journal of urology**, v. 157, n. 2, p. 713–6, fev. 1997.

WILLIAMS, T. M.; LISANTI, M. P. Caveolin-1 in oncogenic transformation, cancer, and metastasis. **American journal of physiology**, v. 288, n. 3, p. C494–506, 27 mar. 2005.

WINKLER, S. et al. HMGA2 expression in a canine model of prostate cancer. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, v. 177, n. 2, p. 98–102, 2007.

YANG, G. et al. Caveolin-1 expression in clinically confined human prostate cancer: a novel prognostic marker. **Cancer research**, v. 59, n. 22, p. 5719–23, 15 nov. 1999.

YANG, G. et al. Combined c-Myc and caveolin-1 expression in human prostate carcinoma predicts prostate carcinoma progression. **Cancer**, v. 103, n. 6, p. 1186–1194, 2005.

YANG, G. et al. Caveolin-1 Upregulation Contributes to c-Myc-Induced High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Prostate Cancer. **Molecular Cancer Research**, v. 10, n. 2, p. 218–229, 2012.

YOUNIS, L. K.; EL SAKKA, H.; HAQUE, I. The Prognostic Value of E-cadherin Expression in Breast Cancer. **International journal of health sciences**, v. 1, n. 1, p. 43–51, jan. 2007.

YU, X. et al. Activation of β -Catenin in mouse prostate causes HGPIN and continuous prostate growth after castration. **The Prostate**, v. 69, n. 3, p. 249–262, 15 fev. 2009.

ZANINI, D. A. et al. Environmental risk factors related to the development of canine non-Hodgkin's lymphoma. **Ciência Rural**, v. 43, n. 7, p. 1302–1308, jul. 2013.