RESSALVA

Atendendo solicitação da autora,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir
de 15/01/2024

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

Tatiane Pereira Scarpelli

Influência da obesidade materna e do consumo de dieta hiperlipidica sobre a próstata de ratos senis

São José do Rio Preto

2022

Tatiane Pereira Scarpelli

Influência da obesidade materna e do consumo de dieta hiperlipidica sobre a próstata de ratos senis

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

Financiadora: CNPq- Processo nº 163297/2018-5

Orientador: Profª. Drª. Rejane Maira Goes

São José do Rio Preto

2022

Scarpelli, Tatiane Pereira.

Influência da obesidade materna e do consumo de dieta hiperlipidica sobre a próstata de ratos senis/ Tatiane Pereira Scarpelli. -- São José do Rio Preto, 2022

93 f.: il.

Orientador: Rejane Maira Goés

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),

Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto

1. Próstata. 2. Dieta hiperlipídica. 3. Envelhecimento. I. Influência da obesidade materna e do consumo de dieta hiperlipidica sobre a próstata de ratos senis.

Tatiane Perira Scarpelli

Influência da obesidade materna e do consumo de dieta hiperlipidica sobre a próstata de ratos senis

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

Financiadora: CNPq- processo 163.297/2018-5

Comissão Examinadora

Profª. Drª. Rejane Maira Góes
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto
Orientador

Profª. Drª. Patricia Simone Leite Vilamaior
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

Profª. Drª. Glaura Scantamburlo A. Fernandes
UEL – Universidade Estadual de Londrina

Drª. Larissa Kido
UNICAMP- Universidade Estadual de Campinas

Profª. Drª. Cristiane Figueiredo Pinho
UNESP – Câmpus de Botucatu

São José do Rio Preto

15 de agosto de 2022

AGRADECIMENTOS

Ao Max, meu companheiro inseparável desde o comecinho de tudo, meu maior apoio, sem você eu nem teria chegado ao final. Te amo.

Aos meus pais por todo o apoio e por serem desde sempre os maiores incentivadores dos meus estudos.

Aos meus amigos do laboratório que transcenderam a amizade além do IBILCE, rimos inúmeras vezes, nos frustramos mais ainda, aprendemos juntos e fizeram o dia a dia ser mais prazeroso, obrigada Alana e Gustavo.

À Rejane, minha orientadora desde 2014, que me acolheu no LHRDE, teve infinita paciência, transmitiu muito conhecimento, foi muito paciente, grande exemplo de competência, já disse que teve muita paciência com as minhas falhas? Obrigada.

Ao professor Sebaka, a Patrícia, ao Luiz e ao pessoal do LMM, por abrirem as portas do laboratório, pelas ajudas e por dividirem tantos conhecimentos.

À minha amiga Juliana, que está comigo desde 2012 no IBILCE, pela amizade fiel, pelos conselhos, troca de experiências, conversas, cafés na cantina e muita conversa boa sobre a vida pessoal e profissional

Ao CNPq pela bolsa de doutorado concedida, possibilitando a permanência desta pesquisa

Ao IBILCE, por ser minha casa, fonte de conhecimento por mais de dez anos!

RESUMO

A dieta materna rica em lipídios (HFD) compromete a próstata da prole adulta, causando diversas alterações patológicas, mas não se tem conhecimento dos efeitos sobre a histofisiologia principalmente somado à dieta hiperlipídicas (HFD) até o envelhecimento. É necessário compreender se os efeitos já reconhecidos da exposição aos lipídios nas diferentes fases ontogenéticas permanecem, e se eles se agravam quando analisados na velhice da prole. Assim, o presente estudo investigou os efeitos prolongados e tardios do ambiente nutricional rico em lipídios (ANRL) nos diferentes períodos do desenvolvimento da próstata ventral e dorsolateral. Para isso, foram utilizados seis grupos de ratos Wistar (56 sem de idade; n=12 por grupo): alimentados com dieta balanceada (controle – C2, 3% de lipídeos) ou que foram expostos ao ANRL por meio de dieta hiperlipídica (20% de lipídeos) durante a gestação (G e G2), gestação e lactação (G e GL2), a partir do desmame (W e D), a partir da lactação (L e L2) e gestação por toda a vida (AL e GT). O ANRL na gestação e lactação foi garantido por meio da indução da obesidade materna através da alimentação HFD por 15 semanas. O ANRL aumentou o colesterol total e os níveis de triglicerídeos em todos os grupos e levou à resistência à insulina em GL/GL2, AL/GT e obesidade em L/L2. Os níveis séricos de testosterona diminuíram ~67% em GL/Gl2, ~146% em L/L2 e W/D e ~233% em AL/GT. A análise histológica e estereológica revelou um incremento do compartimento estromal e das fibras colágenas nas próstatas ventrais (PV) de todos os grupos ANRL, bem como as lesões degenerativas - vacuolização celular e concreções prostáticas. Na PV, o ANRL agravou a atrofia acinar em G, GL e L e em AL atingiu mais de 50% da área da próstata para a maioria dos animais. Os focos de neoplasia intraepitelial prostática (PIN) aumentaram na AL. Ainda na PV, a expressão tecidual do AR teve maior expressão no estroma para G e GL, mas não mudou no epitélio. Já a próstata dorsolateral, apresentou aumento do peso somente em GT, além de um aumento na densidade de células proliferativas. A histopatologia indicou aumento de NIPs e focos de infiltrados inflamatórios. Também houve aumento de células em descolamento em GT e a partir da lactação. A contagem de mastócitos mostrou aumento na próstata dorsolateral do grupo GT. A frequência de AR não se alterou no epitélio de nenhum grupo, contudo aumentou no compartimento estromal a partir do desmame. Nossos dados mostram que a exposição prolongada dos lipídios desde a gestação e por toda a vida pós-natal até a velhice, leva a modificações no metabolismo lipídico e de glicose, e potencializa as alterações comuns da idade na próstata diferentemente entre os lobos ventral e dorsolateral. De modo geral, a ANRL agrava as lesões degenerativas da idade, e aumenta os focos de NIPs, além do aumento da expressão de AR no estroma prostático. A presença de focos inflamatórios também ocorre mais acentuadamente na dorsolateral. Por fim, concluímos que, quando analisada mais tardiamente, a exposição prolongada ao ANRL promove um estado permanente de alterações metabólicas, hormonais e morfológicas, além do acúmulo de lesões histopatológicas que são associadas ao potencial desenvolvimento de câncer de próstata.

Palavras-chaves: Próstata. Dieta hiperlipídicas. Envelhecimento. Próstata ventral. Próstata dorsolateral. Alterações histopatológicas.

ABSTRACT

The maternal diet rich in lipids (DRL) compromises the prostate of the adult offspring, causing several pathological changes, but the effects on histophysiology are not known, mainly added to the high-fat diet until aging. It is necessary to understand if the already recognized effects of exposure to lipids in the different ontogenetic phases remain and if they worsen when analyzed in the old age of the offspring. Thus, the present study studied the prolonged and late effects of the high-lipid nutritional environment (HLE) in different periods of development. For this, six groups of Wistar rats (56 weeks old; n=12 per group) were used: rats fed a balanced diet (control - C2, 3% lipids) or that were exposed to HLE through a high-fat diet (20% lipids) during pregnancy (G and G2), pregnancy and lactation (G and GL2), from weaning (W and D), from lactation (L and L2) and lifelong pregnancy (AL and GT) ANL increased total cholesterol and triglyceride levels in all groups and led to insulin resistance in GL/GL2 and AL/GT and obesity in L/L2. Serum testosterone levels decreased ~67% in GL/GL2, ~146% in L/L2 and W/D and ~233% in AL/GT. Histological and stereological analysis revealed an increase in the stromal compartment and collagen fibers in the prostates of all HLE groups, as well as degenerative lesions, such as cellular vacuolization and prostatic concretions. HLE aggravated acinar atrophy in G, GL and L and in AL it reached more than 50% of the prostate area for most animals. The foci of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) increased in LA. Tissue androgen receptor expression did not vary between groups, except for higher stromal expression for G and GL. In the dorsolateral prostate, the GT group showed an increase in the weight of the dorsolateral prostate, as well as an increase in the density of proliferating cells. Histopathology indicated an increase in NIPs and foci of inflammatory infiltrates, as well as detachment cells in animals exposed to HLE for life. The number of mast cells was increased in the prostate of the GT group. The HLE from lactation also led to an increase in foci of cell detachment in the dorsolateral prostate. The frequency of AR did not change in the epithelium of any group, however it increased in the stromal compartment after weaning. The blood glucose level was altered in D and L2, while the GL2 and GT groups became insulin resistant. All groups showed drops in testosterone levels, except for G2. Our data show that prolonged lipid exposure from pregnancy and throughout postnatal life into old age leads to changes in lipid and glucose metabolism, and potentiates common age changes in the prostate differently between the ventral and dorsolateral lobes. In general, HLE aggravates the degenerative lesions of age, and increases the foci of NIPs, in addition to increasing AR expression in the prostatic stroma. The presence of inflammatory foci also occurs more markedly in the dorsolateral area. Finally, we understand that when analyzed later, prolonged exposure to HLE promotes a permanent state of metabolic, hormonal and morphological changes, in addition to the accumulation of histopathological lesions that are associated with the potential development of prostate cancer.

Keywords: Prostate. High-fat diet. Aging. Ventral prostate. Dorsolateral prostate. Histopathological changes.

LISTA DE ABREVIATURAS

ANRL- ambiente nutricional ricos em lipídios

HLE- do inglês: high-lipid nutritional environment (ambiente nutricional rico em lipídios)

AR- receptor de andrógeno

PCNA- antígeno nuclear de proliferação celular

T- testosterona

NIP- neoplasia intraepitelial prostática

HFD- do inglês: Hig fat diet

PIN- do inglês: prostatic intra-epithelial neoplasia

PCa- do inlês: prostate adenocarcinoma

BPH- do inglês: Benign prostatic hyperplasia

DHT- do inglês: dihydrotestosterone

ER- receptor de estrógeno

LXRα- do inglês: liver X receptor alpha

PPARγ- do inglês: Peroxisome proliferator-activated receptor

Akt- serina-treonina quinase

Pten- fosfatase homóloga a tensina

ipITT- teste de tolerância à insulina intraperitoneal

HDL- lipoproteína de alta densidade

LDL- lipoproteína de baixa densidade

Kitt – constante de decaimento de glicose

PBS- tampão fosfato-salino

TBS- solução salina de trisma

BSA- albumina de soro bovino

DAB- diaminobenzidina

GLUT4- transportador de glicose 4

PSA- antígeno específico da próstata

SUG- seio urogenital

EUG- epitélio urogenital

MUG- mesênquima urogenital

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 10

Próstata 10

1. Considerações gerais 10

2. Desenvolvimento e Organogênese 13

3 Envelhecimento da próstata e Patologias 15

Dieta e programação fetal 16

OBJETIVOS 19

RESULTADOS 20

CAPÍTULO 1 21

Abstract 23

INTRODUCTION 23

MATERIALS AND METHODS 26

Animals and diet 26

Metabolic and physiological parameters 27

Histological processing and stereological analyses 28

Histopathological analysis 28

Immunohistochemistry 29

Statistical Analysis 30

RESULTS 30

Metabolic and hormonal analysis 30

Prostate alterations 31

DISCUSSION 32

DECLARATION OF INTEREST, FUNDING AND ACKNOWLEDGEMENTS 36

REFERENCES 36

TABLES 44

LEGENDS OF FIGURES 46

FIGURES 50

CAPÍTULO 2 60

Resumo 62

INTRODUÇÃO 63

MATERIAIS E MÉTODOS 64

Animais e delineamento experimental 64

Parâmetros hormonais e metabólicos 65

Parâmetros biométricos 66

Análise histopatológica 66

Análise imuno-histoquímica 67
Determinação da proliferação celular e frequência de células AR-positivas 68
Análise dos mastócitos 68
RESULTADOS 69
Parâmetros fisiológicos e metabólicos 69
Reações imuno-histoquímicas 69
Alterações no lobo dorsolateral 70
Contagem de mastócitos 70
DISCUSSÃO 71
REFERÊNCIAS 73
LEGENDAS DAS FIGURAS **77**
FIGURAS 79
MATERIAL SUPLEMENTAR 84
CONCLUSÕES GERAIS 87
REFERÊNCIAS 88
ANEXO 1 92

INTRODUÇÃO

Próstata

1. Considerações gerais

A próstata é uma glândula exócrina acessória, de extrema importância para o sistema genital masculino, encontrada na maioria dos mamíferos. Possui algumas variações morfológicas entre os grupos animais, podendo ser de organização compacta, multilobular ou difusa (TIMMS, 2008; TOIVANEN, SHEN 2017). A principal função prostática é a produção, secreção e o armazenamento de uma importante fração do líquido seminal, constituído de íons citrato, fosfato, açúcares, enzimas, lipídios estruturais de membrana, substâncias imunossupressoras e anti-inflamatórias, além de proteínas específicas (BLOOM, FAWCETT, 1993; LONG et al., 2005). O líquido seminal é essencial à viabilidade dos espermatozóides, garantindo sobrevivência e motilidade para o sucesso reprodutivo das espécies (REBELLO et al., 2021).

A próstata está localizada na região pélvica, na base da bexiga urinária, envolvendo uma porção do canal da uretra prostática (MCNEAL, 1984). É uma glândula formada por unidades túbulo-alveolares ramificadas, com epitélio de células secretoras apresentando um padrão de polaridade apical-basal, secretando para o lúmen glandular (TOIVANEN, SHEN 2017). A próstata humana difere na organização morfológica da próstata de roedores, sendo que a primeira é dividida em zonas: a zona central (ZC), que corresponde a aproximadamente 25% do volume da glândula, a zona de transição (ZT), e a zona periférica (ZP), mais volumosa, representando 70% da próstata (MCNEAL, 1988). Além das zonas, a próstata humana possui a região periuretral e a região fibromuscular ou estromal (Fig. 1) (REBELLO et al., 2021). Cada região possui uma predisposição para os tipos de patologias associadas à próstata, como neoplasias, hiperplasias e câncer (SHAPPELL, 2004).

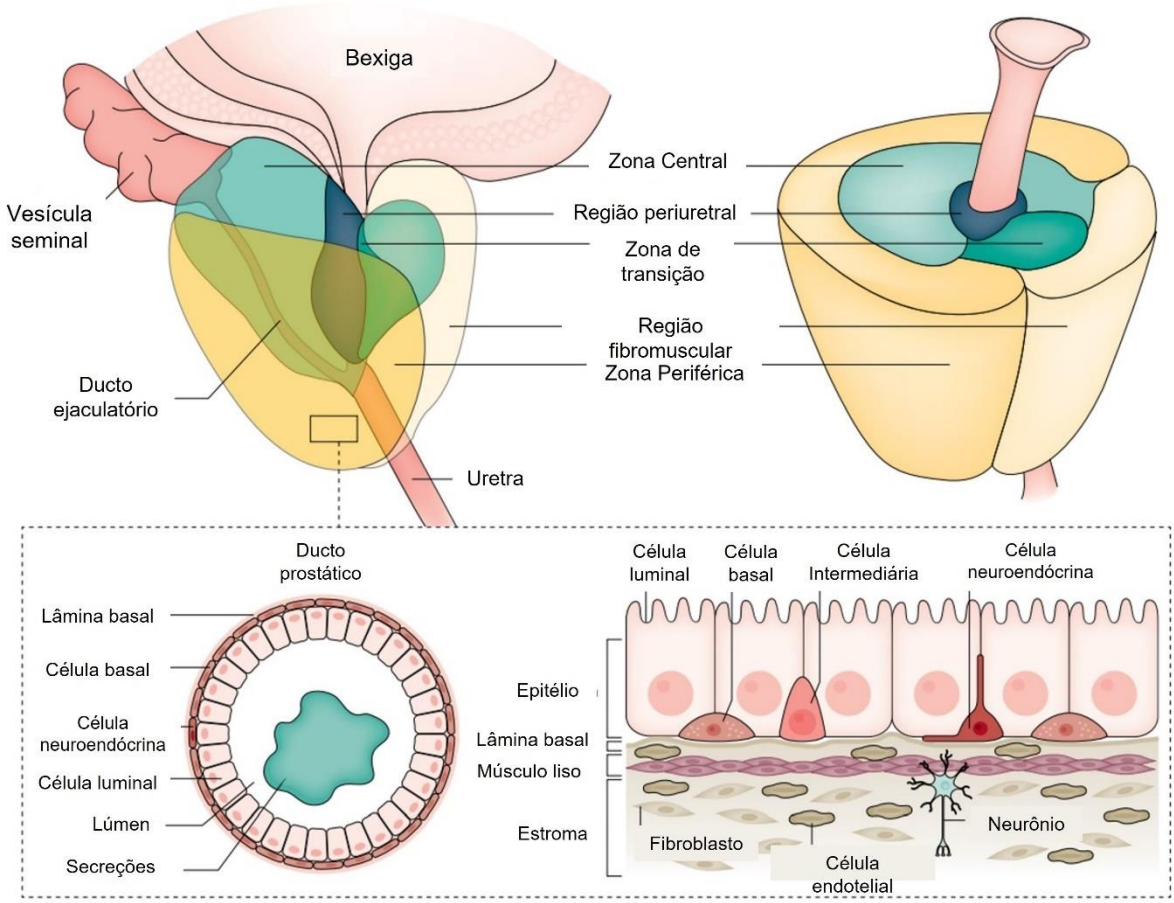


Figura 1. Esquema da estrutura anatômica e histológica da próstata humana. O primeiro, apresentando as regiões zonais: periférica, de transição e central, na base da bexiga urinária e envolvendo a uretra prostática. O esquema de baixo mostra um ácino formado por uma camada colunar simples de células secretoras, envolvidas por células basais, responsáveis pela deposição da lâmina basal. Em meio às células basais, é possível encontrar células neuroendócrinas. Na região estromal há fibroblastos, terminações de células nervosas, células musculares lisas e demais componentes (adaptado de REBELLO et al., 2021).

A próstata do rato apresenta uma organização multilobular, em pares: os lobos anteriores, o ventral, o dorsal e o lateral (Fig. 2), com particularidades nos padrões de formação e respostas moleculares diferentes (THOMSON; MARKER, 2006). Os lobos dorsais e laterais são comumente tratados como um par de lobos dorsolaterais, devido à proximidade das unidades secretoras (TOIVANEN; SHEN, 2017). O lobo anterior é caracterizado histologicamente por um epitélio apresentando muitos dobramentos ou pregas, o dorsolateral apresentando menos pregas e o ventral é minimamente pregueado (MARKER et al., 2003).

A distribuição celular nos roedores difere um pouco do humano, exceto que em ambos, o epitélio é composto de células secretoras, algumas células neuroendócrinas e células basais,

envolto por uma camada de células musculares lisas (MCNEAL, 1984; BERMAN et al., 2012; REBELLO et al., 2021). Os ductos e ácinos estão inseridos em um estroma de tecido conjuntivo vascularizado contendo fibroblastos, mastócitos e demais componentes (YU, 2011).

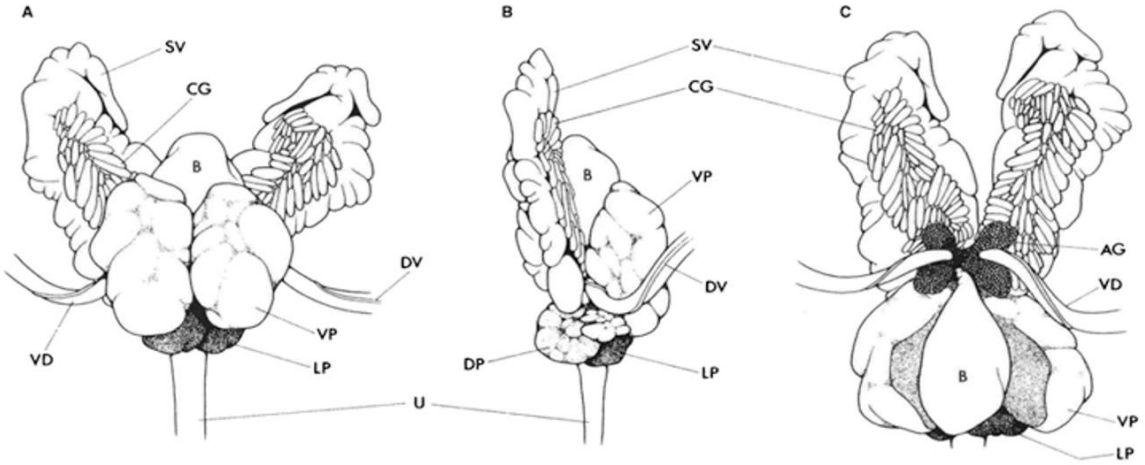


Figura 2. Desenho esquemático da próstata de rato adulto: A- visão anterior, B- visão lateral, C- visão anterior com o lobo dorsolateral inclinado à frente e a bexiga amostra. Legenda: SV- vesícula seminal, CG- glândula coaguladora, B- bexiga urinária, VD- ducto deferente, DV- vaso do ducto deferente, VP- próstata ventral, LP- próstata lateral, DP- próstata dorsal, U- uretra, AG- glândulas ampulares (TIMMS, 2008).

No homem, as células do epitélio glandular são caracterizadas histologicamente como colunares e secretam componentes como o antígeno específico da próstata (PSA) (ITTMANN *et al.*, 2018). Associadas à lâmina basal, estão as células basais e algumas células neuroendócrinas adjacentes (ITTMANN *et al*., 2018). Em roedores, as células neuroendócrinas estão presentes em menor quantidade, entre as células basais, e o estroma é menos denso de células musculares, comparado à próstata humana (TOIVANEN; SHEN, 2017). No rato, o epitélio dos lobos ventral e lateral é formado de células luminais cuboides, enquanto o lobo dorsal apresenta células mais colunares e os ácinos são um pouco menores que dos outros lobos (ITTMANN *et al*., 2018).

As células epiteliais secretoras possuem alta expressão de receptor de andrógeno (AR) em comparação com os outros tipos celulares, que se liga aos dois principais hormônios esteróides: a testosterona (T) e a di-hidrotestosterona (DHT). Desde o desenvolvimento, a maturação e a manutenção do funcional do tecido prostático, são processos altamente regulados

e dependentes dos hormônios sexuais, sobretudo a testosterona (MARKER et al., 2003; PRINS; PUTZ, 2008, TOIVANEN; SHEN, 2017). Os andrógenos se ligam ao AR, um receptor da superfamília de receptores nucleares que atua como fator de transcrição, desencadeando respostas primordiais de sobrevivência, desenvolvimento e na ativação de outros genes dependentes de andrógenos (PRINS, 2008; BOBERG et al., 2015).

2. Desenvolvimento e Organogênese

Os processos de desenvolvimento e organogênese da próstata são semelhantes entre humanos e roedores, contudo há uma considerável diferença temporal em que os eventos ocorrem nas espécies (TOIVANEN SHEN 2017). Cunha e colaboradores (1987) descreveram o desenvolvimento prostático em cinco fases: o pré-brotamento, o brotamento inicial, o alongamento, a morfogênese ramificada e canalização ductal, e a citodiferenciação (Fig. 3). O controle do desenvolvimento e da atividade prostática é bastante complexo e depende de fatores extrínsecos e intrínsecos (CUNHA et al., 2004, VILAMAIOR et al., 2006).

O desenvolvimento da próstata se inicia no período embrionário no seio urogenital (SUG), a partir do epitélio do seio urogenital primitivo (EUG) circundado pelo mesênquima (MARKER et al., 2003; TOIVANEN; SHEN 2017; BUSKIN et al., 2021). O SUG surge em camundongos machos e fêmeas aproximadamente 13 dias após a concepção (dpc) e em humanos por volta de 7 semanas de gestação (HAMILTON et al., 1959). Os seios urogenitais masculinos e femininos são morfologicamente indistinguíveis até cerca de 17,5 dpc no camundongo e 10-12 semanas em humanos, quando a morfogênese prostática começa em um processo que é iniciado e dependente de andrógenos circulantes produzidos pelos testículos fetais originando os brotos prostáticos (MARKER et al., 2003). Na primeira fase da organogênese, a ação androgênica na próstata é mediada pela DHT - metabolizada pela enzima 5α-redutase a partir da testosterona - que se liga ao AR expresso no mesênquima urogenital (MUG), iniciando assim, uma cascata de sinalizações resultando no desenvolvimento e diferenciações da próstata (BUSKIN et al., 2021).

No homem, a formação dos brotos prostáticos no EUG se inicia na décima semana de gestação (OLIVEIRA et al., 2016; TOIVANEN; SHEN, 2017), enquanto em roedores, por volta dos 16,5 dias pós coito (BHATIA-GAUR et al., 1999; TOIVANEN; SHEN, 2017). Devido aos processos hormônio-dependentes, inicia-se a formação de cordões epiteliais sólidos, e nesse estágio de desenvolvimento, por mediação do AR, se inicia a canalização ducto/acinar, com

consequente citodiferenciação do epitélio glandular da próstata (MARKER et al., 2003; TOIVANEN & SHEN, 2017) (Fig. 3). Nos roedores, a próstata é uma glândula ainda rudimentar no nascimento, enquanto no homem, a próstata já é compactada e totalmente formada (OLIVEIRA et al., 2016). A formação do lúmem acinar e a citodiferenciação do epitélio glandular da próstata, conforme apresentado por Toivanen e Shen (2017), ocorrem por volta de 15 a 20 dias após o nascimento, em ratos.

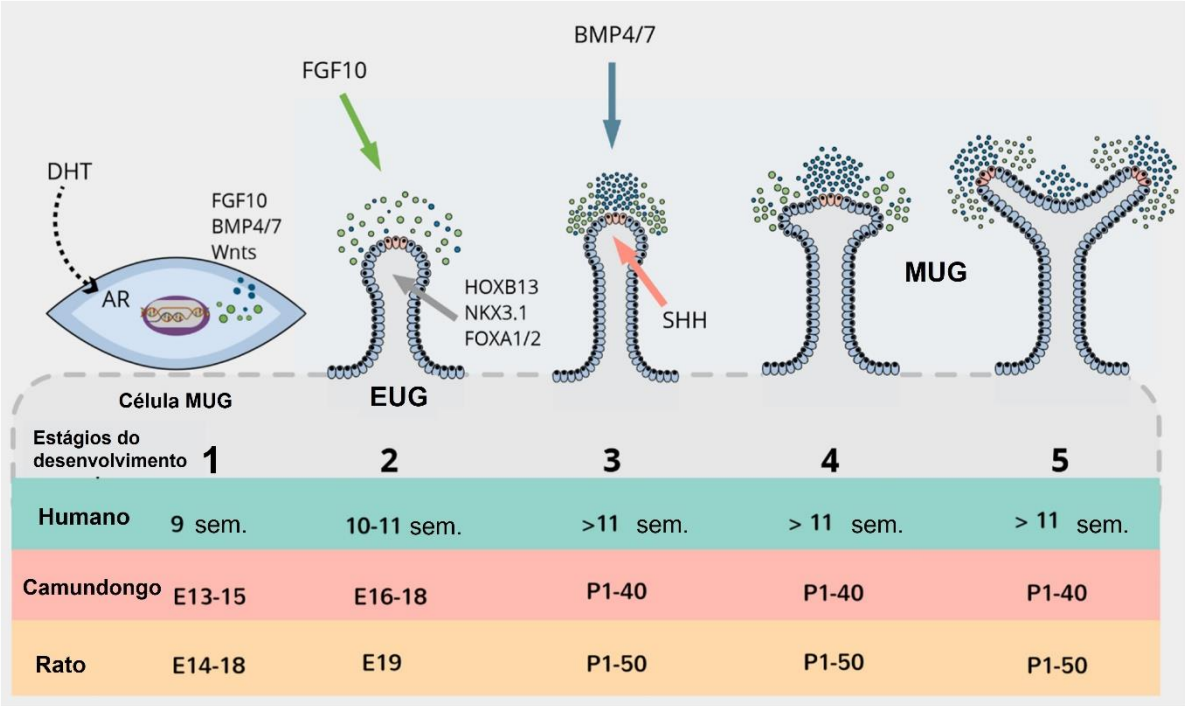


Figura 3. Desenvolvimento da próstata de humanos, camundongos e ratos. 1: fase de pré-brotamento; 2: brotamento inicial; 3: alongamento; 4: morfogênese ramificada; 5: ramificação e canalização ductal. As setas sólidas representam a localização das proteínas e a seta pontilhada representa o movimento (adaptado de BUSKIN et al., 2021).

Os processos de organogênese da próstata são direta ou indiretamente mediados por andrógenos. Os primeiros brotos epiteliais emergem devido à sinalização parácrina do mesênquima para o EUG, via AR (MARKER et al., 2003; BUSKIN et al., 2021). O desenvolvimento inicial e a organogênese prostática é determinada pela interação epitelial-mesenquimal (BOUFAIED et al., 2017). Um dos primeiros estágios do desenvolvimento é precedido da sinalização de fatores em resposta à ligação da DHT ao AR, como Fgf, Wnt, TGFbeta, Shh, Notch (BOUFAIED et al., 2017), e em particular, o NKX3. O fator NKX3 é expresso desde os primeiros brotos e durante o desenvolvimento e a organogênese da próstata,

tanto de humanos, como de ratos e camundongos (Fig.3), sendo regulado pela sinalização de Wnt (BUSKIN et al., 2021). A partir do brotamento, os ductos se originam e crescem diferentemente em cada espécie: no rato, originará os pares de lobos (OLIVEIRA et al., 2016), enquanto no homem forma as zonas prostáticas unilobular (CUNHA et al., 1987; TIMMS, 2008). No estágio final, os cordões epiteliais sólidos sofrem canalização para formar o lúmen ductal e citodiferenciação para dar origem ao epitélio glandular funcional com tipos celulares totalmente diferenciados (TOIVANEN; SHEN 2017).

3 Envelhecimento da próstata e Patologias

O envelhecimento é um processo de declínio funcional dos tecidos e órgãos, acarretando processos de deterioração a nível sistêmico ao longo do tempo, portanto, é um dos principais fatores para o aumento de diversas doenças a nível morfológico e molecular, como diabetes, doenças cardiovasculares, cânceres, osteoporose, demência etc. (MCHUHG; GIL, 2018). Acúmulos de danos no DNA, alterações epigenéticas, disfunções mitocondriais, redução de telômeros e senescência celular, são eventos descritos na literatura como intimamente associados ao envelhecimento (SCHMEER, 2019). As alterações endócrinas que ocorrem no envelhecimento são consequência da desregulação no eixo de hormônios esteróides, como a testosterona e o estrógeno (TONON; SCHOFFEN, 2009; SHAH et al., 2011; WALSH, 2011), além de alterações nos níveis de cortisol, insulina, hormônio da tireóide e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1) e insulina, que são relacionados com o desenvolvimento de doenças prostáticas (CANNARELA et al., 2021). Comumente grande parte das doenças que acometem o homem, estão fortemente associadas à idade avançada, ocorrendo principalmente nos homens com mais de 50 anos, incluindo a hiperplasia benigna da próstata (HBP) e o adenocarcinoma da próstata (BIANCHI-FRIAS et al., 2010).

Estudos *in vivo* indicam que o processo de envelhecimento tem papel importante na modificação dos constituintes estromais da próstata, sinalizando um maior crescimento das células epiteliais (BIANCHI-FRIAS et al., 2010). Begley e colaboradores (2005) demonstraram com um estudo *in vitro*, que fibroblastos envelhecidos da próstata tinham uma menor capacidade de suprimir a atividade proliferativa de células epiteliais, comparadas com fibroblastos jovens, e quando co-cultivadas com linhagens pré-malignas, os fibroblastos envelhecidos promovem a proliferação destas células, sugerindo que as alterações no ambiente prostáticos em uma condição de envelhecimento, leva a respostas associadas com a promoção de patologias.

O declínio da testosterona é um fato já bem descrito como alteração associada ao envelhecimento, sendo muito comum em homens idosos e menos comum em homens de meia-idade, relacionado com o hipogonadismo. Muitos estudos também associam a diminuição androgênica a desregulações metabólicas como consequência de diabetes tipo 2, obesidade e síndrome metabólica, que também podem elevar os níveis de estrogênio (CARANNELLA et al., 2021). A exposição a certas condições, mesmo antes da velhice, pode influenciar no acúmulo de danos ou redução dos mecanismos de reparo no DNA, influenciando indiretamente a chance de ocorrência de processos patológicos, como o câncer (RICHIE et al., 2012).

CONCLUSÕES GERAIS

1) A exposição ao ANRL durante a gestação e na gestação- amamentação, promove permamentemente a dislipedimia na prole até o início do seu envelhecimento, evidenciado pelo aumento de colesterol, triglicerídeos, LDL e diminuição de HDL. Nestes períodos do desenvolvimento, o ANRL também leva ao aumento da expressão tecidual de AR no estroma do lobo ventral da prole envelhecida.

2) Quando o ANRL ocorre durante toda a vida da prole, desde o desenvolvimento intrauterino, por meio da obesidade materna e seguindo na vida adulta através da dieta, até o envelhecimento, ocorre a dislipidemia, alteração no metabolismo de glicose e queda acentuada nos níveis de testosterona sérica. A exposição prolongada ao ANRL por toda a vida, afeta a histofisiologia prostática dos lobos ventral e dorsolateral, além de favorecer o desenvolvimento de lesões proliferativas como NIPs.

3) A partir do desmame, a exposição ao ANRL também promove alterações nos parâmetros metabólicos e hormonais. Na próstata, particularmente no lobo dorsolateral, desregula o AR, aumentando sua expressão tecidual no estroma, além de promover o descolamento das células do epitélio acinar.

Assim, a exposição ao ANRL promove diferentes respostas em cada fase do desenvolvimento prostático, e de forma particular para cada lobo da próstata da prole no envelhecimento, de modo que intensifica algumas da histopatologias que normalmente são encontradas na glândula prostática na velhice.

REFERÊNCIAS

BERMAN, D.; RODRIGUEZ, R.; VELTRI, R. Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate, 2012, 10.1016/B978-1-4160-6911-9.00090-6.

BHATIA-GAUR, R., DONJACOUR, A. A., SCIAVOLINO, P. J., KIM, M., DESAI, N., YOUNG, P., NORTON, C. R., GRIDLEY, T., CARDIFF, R. D., CUNHA, G. R., ABATE-SHEN, C., SHEN, M. M. Roles for Nkx3.1 in prostate development and cancer. **Genes & development**, 13(8), 966–977, 1999. https://doi.org/10.1101/gad.13.8.966

BIANCHI-FRIAS, D., DAMODARASAMY, M., HERNANDEZ, S. A., GIL DA COSTA, R. M., VAKAR-LOPEZ, F., COLEMAN, I. M., REED, M. J., NELSON, P. S. The Aged Microenvironment Influences the Tumorigenic Potential of Malignant Prostate Epithelial Cells. **Molecular cancer research : MCR,** v.17, n. 1, p. 321–331, 2019. https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-0522

BLOOM W., FAWCETT DW. A textbook of histology. Printed in the United States of America. **Chapman & Hall**, 12th edition, 964p. ISBN: 0-412-04691-1, 1993.

BOUFAIED, N., NASH, C., ROCHETTE, A., SMITH, A., ORR, B., GRACE, O. C., WANG, Y. C., BADESCU, D., RAGOUSSIS, J., THOMSON, A. A. Identification of genes expressed in a mesenchymal subset regulating prostate organogenesis using tissue and single cell transcriptomics. **Scientific reports**, v.7, n.1, p. 16385, 2017.

BRAVI, F., WIENS, F., DECARLI, A., DAL PONT, A., AGOSTONI, C., FERRARONI, M. Impact of maternal nutrition on breast-milk composition: a systematic review. **The American journal of clinical nutrition,** v.104, p.3, p.646–662, 2016 https://doi.org/10.3945/ajcn.115.120881

BUSKIN, A., SINGH, P., LORENZ, O., ROBSON, C., STRAND, D. W., HEER, R. A Review of Prostate Organogenesis and a Role for iPSC-Derived Prostate Organoids to Study Prostate Development and Disease. **International journal of molecular sciences**, v.*22*, *n.*23, 13097, 2021. https://doi.org/10.3390/ijms222313097

CAGIGAL, I.R.; ALONSO, A.F.; SÁNCHEZ, A.B.; Dieta y cáncer de próstata. **Actas Urológicas Españolas**, v. 27, n.6, p. 399-409, 2003.

COUTINHO, J.G.; GENTIL, P.C.; TORAL, N.; A desnutrição e obesidade no Brasil: o enfrentamento com base na agenda única da nutrição. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, supl. 2, p. s332-s340, 2008.

CUNHA G. R.; RICKE W.; THOMSON A.; MARKER P. C.; RISBRIDGER G.; HAYWARD S. W.; WANG Y. Z.; DONJACOUR A. A.; KURITA T. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. **Journal of Steroid Biochemestry and Molecular Biology**; v. 92, n. 4, p. 221-236, 2004.

ERHARDT J. G.; LIM S. S.; BODE J. C.; BODE C. A diet rich in fat and poor in dietary fiber increases the in vitro formation of reactive oxygen species in human feces. **The Journal of Nutrition**. v. 127, p.706–709, 1997.

HOWIE, G. J., SLOBODA, D. M., KAMAL, T., VICKERS, M. H. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. **The Journal of physiology**, v. 587, (Pt 4), p. 905–915, 2009. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.163477

ITTMANN M. (2018). Anatomy and Histology of the Human and Murine Prostate. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, *8*(5), a030346. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030346

KEIKHA, M., BAHREYNIAN, M., SALEKI, M., & KELISHADI, R. Macro- and Micronutrients of Human Milk Composition: Are They Related to Maternal Diet? A Comprehensive Systematic Review**. Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine**, v.12, n.9, p.517–527, 2017. https://doi.org/10.1089/bfm.2017.0048

LAURITZEN, L., JØRGENSEN, M. H., HANSEN, H. S., MICHAELSEN, K. F. Fluctuations in human milk long-chain PUFA levels in relation to dietary fish intake. **Lipids**, 37(3), 237–244, 2002 https://doi.org/10.1007/s11745-002-0886-2

LONG RM, MORRISSEY C, FITZPATRICK JM, *et al.* Prostate epithelial cell differentiation and its relevance to the understanding of prostate cancer therapies. **Clin Sci**. v.108, p. 1-11, 2005.

LOVEJOY J.; DIGIROLAMO, M.; Habitual dietary intake and insulin sensitivity in lean and obese adults. **American Journal of Clinical Nutrition** v.55, p. 1174–1179, 1992.

MARKER P. C.; DONJACOUR A. A.; DAHIYA R.; CUNHA G. R. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. **Developmental Biology.** v. 253, p. 165-174, 2003.

MARSHALL, J.A.; BESSESEN, S.H.; and HAMMAN, R.F.; High saturated fat and low starch and fibre are are associated with hyperinsulinaemia in a non-diabetic population – The San Luis Valley Diabetes Study. **Diabetologia** v.40, p. 430–438, 1997.

MAYER, E.J.; NEWMAN, B.; QUESENBERRY, C.P.J.R.; and SELBY, J.V. Usual dietary fat intake and insulin concentrations in healthy women twins. **Diabetes Care** v.16, p. 1459–1469, 1993.

MAYER-DAVIS, J.; MONACO, J.H.; HOEN, H.M.; CARMICHAEL, S.; VITOLINS, M.Z.; REWERS, M.J.; HAFFNER, S.M.; AYAD, M.F.; BERGMAN, R.N. and KARTER, A.J. Dietary fat and insulin sensitivity in a triethnic population The role obesitas. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). **American Journal of Clinical Nutrition**. v.65, p.79–87, 1997.

MCHUGH, D., GIL, J. Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues. **The Journal of cell biology,** v. 217, n.1, p. 65–77, 2018. https://doi.org/10.1083/jcb.201708092

MCNEAL J. E. Anatomy of the prostate and morphogenesis of BPH. **Progress in clinical and biological research**, *145*, 27–53, 1984.

MCNEAL, J. E. Normal histology of the prostate. **The American Journal of Surgical Pathology**. v. 12, p. 619-633, 1988

OLIVEIRA, D. S. M., DZINIC, S., BONFIL, A. I., SALIGANAN, A. D., SHENG, S., BONFIL, R. D. The mouse prostate: a basic anatomical and histological guideline. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, v. 16, n.1, p. 8–13, 2016.

PARKER, D.R.; WEISS, S.T.; TROISI, R.; CASSANO, P.A.; VOKONES, P.S.; LANDSBERG, L.; Relationship of dietary saturated fatty acids and body habitus to serum insulin concentrations, the normative aging study. **American Journal of Clinical Nutrition** v. 58, p. 129– 136, 1993.

PRINS, G.S., PUTZ O. Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. **Differentiation**, v.76, n.6, p. 641-59, 2008.

REBELLO, R. J., OING, C., KNUDSEN, K. E., LOEB, S., JOHNSON, D. C., REITER, R. E., GILLESSEN, S., VAN DER KWAST, T., & BRISTOW, R. G. 2021. Prostate cancer. **Nature reviews**. Disease primers, v.7, n.1, 9, 2021.

RICHIE JP JR, DAS A, CALCAGNOTTO AM, ALIAGA CA, EL-BAYOUMY K. Age related changes in selenium and glutathione levels in different lobes of the rat prostate. **Experimental Gerontology**, v. 47, p.223-228, 2012.

SANTOS, R.D. et al. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia.** v. 100, n. 1, supl. 3, p. 1-40, São Paulo, 2013.

SCHMEER, C., KRETZ, A., WENGERODT, D., STOJILJKOVIC, M., & WITTE, O. W. Dissecting Aging and Senescence-Current Concepts and Open Lessons. **Cells**, v. 8, n. 11, 2019. https://doi.org/10.3390/cells8111446

SHAH, A.; MEHTA, N.; REILLY, M.P.; Adipose inflammation, insulin resistance, and cardiovascular disease. **Journal of Parenteral and Enteral Nutrition**. v.32, n.6, p. 638-644, 2008.

SHAPPELL S.B.; THOMAS G.V.; ROBERTS R.L.; Prostate Pathology of Genetically Engineered Mice: Definitions and Classification. The Consensus Report from the Bar Harbor Meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee. **Cancer Research,** v. 64, p. 2270–2305, 2004

SHAPPELL S.B.; THOMAS G.V.; ROBERTS R.L.; Prostate Pathology of Genetically Engineered Mice: Definitions and Classification. The Consensus Report from the Bar Harbor Meeting of the Mouse Models of Human Cancer Consortium Prostate Pathology Committee. **Cancer Research,** v. 64, p. 2270–2305, 2004.

TAMMA, S. M., SHORTER, B., TOH, K. L., MOLDWIN, R., GORDON, B. Influence of polyunsaturated fatty acids on urologic inflammation. **International urology and nephrology**, v. 47, p.11, 1753–1761, 2015. https://doi.org/10.1007/s11255-015-1108-8

TIMMS, B. G. 2008. Prostate development: a historical perspective. **Differentiation.** v76, n. 6,

565-577, 2008. https://doi.org/10.1111/j.1432-0436.2008.00278.x

TOIVANEN R.; SHEN M. M. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. **Development.** v. 144, p. 1382- 1398, 2017

TONON, T. C. A.; SCHOFFEN, J. P. F. Câncer de próstata: uma revisão da literatura. **Revista Saúde e Pesquisa**, v. 2, n. 3, p.403-410, set./dez. 2009.

VILAMAIOR P.S.L., TABOGA S.R., CARVALHO H.F. Postnatal growth of the ventral prostate in wistar rats: a stereological and morphometrical study. **The anatomical Record, part A**, v.288A, p. 885–892, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Obesity and overweight. **WHO Fact sheets**, n. 854, 2016.

XIA, B. W., ZHAO, S. C., CHEN, Z. P., CHEN, C., LIU, T. S., YANG, F., & YAN, Y. Relationship between serum total testosterone and prostate volume in aging men. **Scientific reports**, v.11, n.1, 14122, 2021. https://doi.org/10.1038/s41598-021-93728-1

YU S.; YEH C-R.; NIU Y.; CHANG H. C.; TSAI Y. C.; MOSES H. L.; SHYR C. R.; CHANG C.; YEH S. Altered Prostate Epithelial Development in Mice Lacking the Androgen Receptor in Stromal Fibroblasts. **The Prostate**. v. 72, p. 437-449, 2012.