

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/02/2026.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Júlio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**ANÁLISE DO PERFIL GLOBAL DE EXPRESSÃO DOS
piRNAs NA PRÓSTATA VENTRAL DE RATOS SUBMETIDOS
À RESTRIÇÃO PROTEICA MATERNA: UMA ABORDAGEM
DOHaD**

HECTOR SEBASTIAN BAPTISTA

Discente, Biologia Geral e Aplicada IBB-Unesp, Botucatu

LUÍS ANTÔNIO JUSTULIN JUNIOR

Orientador, Docente- IBB-Unesp, Botucatu

JORDANA INÁCIO NASCIMENTO OLIVEIRA

Co orientadora, *Faculty of Sciences- University of Ottawa, Canada*

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Júlio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**ANÁLISE DO PERFIL GLOBAL DE EXPRESSÃO DOS
piRNAs NA PRÓSTATA VENTRAL DE RATOS SUBMETIDOS
À RESTRIÇÃO PROTEICA MATERNA: UMA ABORDAGEM
DOHaD**

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do
título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação
em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração
Biologia Estrutural e Funcional e Bioinformática.

Orientador: *Prof. Dr. Luís Antônio Justulin Jr*

Coorientadora: *Dr^a. Jordana Inácio Nascimento
Oliveira*

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA A. CRUZ E SANTOS-CRB 8/10188

Baptista, Hecttor Sebastian.

Análise do perfil global de expressão dos piRNAs na
próstata ventral de ratos submetidos à restrição proteica
materna : uma abordagem DOHaD / Hecttor Sebastian
Baptista. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de
Botucatu

Orientador: Luis Antonio Justulin Junior

Coorientador: Jordana Inácio Nascimento Oliveira

Capes: 20100000

1. Doenças não Transmissíveis. 2. Próstata. 3. Dieta
com Restrição de Proteínas. 4. RNA de Interação com Piwi.

Palavras-chave: DOHaD; Próstata ventral; Restrição
proteica materna; piRNAs.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE HECTOR SEBASTIAN BAPTISTA, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA GERAL E APLICADA, DO INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 29 dias do mês de fevereiro do ano de 2024, às 14:00 horas, no(a) Sala da Pós-Graduação da Central de Aulas, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de HECTOR SEBASTIAN BAPTISTA, intitulada **Análise do perfil global de expressão dos piRNAs na próstata ventral de ratos submetidos à restrição proteica materna: uma abordagem DOHaD**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. LUIS ANTONIO JUSTULIN JUNIOR (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp, Prof. Dr. RAFAEL HENRIQUE NÓBREGA (Participação Presencial) do(a) Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / Instituto de Biociência de Botucatu - IB - Unesp de Botucatu, Profa. Dra. GRAZIELA SCALIANI CERAVOLO (Participação Virtual) do(a) Universidade Estadual de Londrina - UEL. Após a exposição pelo mestrando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: Aprovado _ _ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. LUIS ANTONIO JUSTULIN JUNIOR



Documento assinado digitalmente

LUIS ANTONIO JUSTULIN JUNIOR

Data: 12/03/2024 07:35:20-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

RESUMO PARA SOCIEDADE

A situação da fome no mundo hoje é preocupante, afetando crianças, idosos e mulheres grávidas. Muitas vezes, essas pessoas consomem menos alimentos do que precisam, e quando conseguem comer, geralmente são alimentos ricos em carboidratos. É crucial que as mães recebam uma nutrição adequada durante a gravidez e amamentação para garantir a saúde futura de seus filhos. Pesquisas mostram que a falta de nutrientes nesses períodos pode levar a problemas de saúde, como doenças cardíacas, diabetes e até câncer quando as crianças crescem. Minha pesquisa focou em como a falta de proteínas durante a gravidez e amamentação afeta os filhos na idade adulta, resumindo o conceito chamado DOHaD. Utilizei ratas como modelo de estudo e investiguei como essa falta de proteínas poderia afetar os filhotes no futuro. Essa pesquisa não só nos ajuda a entender melhor como a nutrição das mães impacta a saúde dos filhos no futuro, mas também pode auxiliar no desenvolvimento de maneiras de prevenir e tratar doenças. É fundamental que políticas públicas e programas de saúde promovam uma alimentação adequada, especialmente durante a gravidez e amamentação, para garantir a saúde das futuras gerações. Além disso, o conhecimento sobre os piRNAs pode contribuir para criar formas de detectar doenças precocemente e fornecer tratamentos mais acessíveis, melhorando assim a saúde e qualidade de vida das pessoas.

Dedicatória

***Dedico o fruto dos meus esforços àqueles
que contribuíram para torná-lo realidade.
Minha eterna gratidão.***

Agradecimentos

Desde a infância, nutro o sonho de tornar-me cientista e contribuir significativamente para a sociedade. Fui incentivado e inspirado por diversas pessoas especiais que cruzaram meu caminho, a elas minha sincera gratidão:

À minha família, que desde a infância tem sido fundamental na minha vida. Agradeço ao meu pai Bruno, à minha mãe Carla, ao meu tio Júlio, às minhas madrinhas Isabel e Lúcia, à minha tia Ana e aos meus irmãos Higor e Lorenzo por todo o apoio.

Aos meus professores da graduação em Biomedicina (Unifesp) que me forneceram todo o suporte para que essa etapa pudesse acontecer- Igor Minatel, Mariana Morena, Nathalia Teixeira, Vânia Talarico, Adriana Piccinin e Luciene Papa, minha eterna gratidão por todos os ensinamentos. Aos professores da Unesp- Maeli, Flávia, Wellerson, Ariane e Luís Fernando, por sempre estarem de portas abertas. E também aos demais funcionários do setor de Morfologia da Unesp.

Aos meus queridos amigos, que compartilharam comigo ensinamentos e boas risadas: Matheus (Sofia), Luísa, Isabelle, Beatriz, Tainá, Laíza (Boroca), Mirian, Érika, Francielle, Patrícia, Ana Luiza, Maria, Natália, Vanessa, Patrick, Marcel, Emerson (Emershow), Laura (Laurinha), Laura (Vet) e Mairon. Também expresso minha gratidão a todos os ICs que tanto nos auxiliam a manter tudo funcionando. Ao meu querido grupo com quem compartilho a salinha de estudos todos os dias: Luiz Frediani (Corotinho), que desde o primeiro dia em que cheguei a esse laboratório, me fez sentir acolhido, sempre encontrando tempo para ensinar e ajudar os outros. Renato Mattos, sempre alto astral e disposto a estender a mão quando alguém precisa. Ana Lorente (Hopi), a mais artística e atualizada do laboratório, sempre um passo à frente. Micheli Lima, com quem aprendo algo novo a cada dia. A todos vocês, meu muito obrigado por tudo, e quero que saibam que são minhas inspirações e exemplos de profissionais.

Ao Dr. Sérgio Alexandre Alcântara dos Santos (Pei), que, apesar do pouco tempo de convivência, sou muito grato por abrir caminho nesta área de pesquisa na qual tive o privilégio de atuar.

Agradecimento especial

Ao meu orientador, Prof. Dr. **Luís Antônio Justulin**, minha profunda gratidão por todo apoio e direcionamento ao longo do meu mestrado. Saiba que toda a dedicação e conhecimento foram muito importantes para o meu crescimento acadêmico e pessoal. Muito obrigado por ser um mentor excepcional e por ter confiado em mim.

À minha querida coorientadora e amiga, Dra. Jordana Inácio Nascimento-Oliveira, não tenho palavras para expressar a imensa gratidão por tudo que fez e continua fazendo por mim. Sempre me incentivando a dar o meu melhor, compartilhando suas vivências na pós-graduação sempre de maneira didática e paciente. Jor, quero que saiba que você é uma referência que tenho em minha vida, como pessoa, cientista e divulgadora científica. Fico lisonjeado em ter sido seu primeiro pupilo. Muito obrigado por também me permitir voar alto!

Aos professores que se dispuseram a contribuir com esse trabalho, na banca de qualificação e defesa- Dr^a Camila Bannwart, Dr^a Graziela Ceravolo, Dr^a Thálitta Ayala e Dr Rafael Henrique Nóbrega, minha eterna gratidão.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), expresso minha sincera gratidão pela concessão da bolsa de estudos (Processo 2022/04339-1). À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). À coordenadoria e professores do **Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada**, meu reconhecimento pela excelência na formação de seus alunos. Minha gratidão aos valiosos animais experimentais que cuidamos com tanto zelo e respeito, os quais permitiram a realização desse trabalho.

Aos meus melhores amigos no mundo, Arielle Lima, Gabriel Caxali e Lucas Andrew, saibam que a vida tem sido muito mais leve e prazerosa por tê-los ao meu lado. Amo vocês.

Em memória dos meus amados avós, **Carmem e Silvio**. Sei que sempre foi o sonho de vocês me ver chegar onde estou agora. Espero que, de algum modo, ainda estejam observando. Muito obrigado por tudo.

Por fim, agradeço a todos que contribuíram para este trabalho.

LISTA DAS ABREVIACÕES

CALR- Proteína Calreticulina

CaP- Câncer de Próstata

CTR- Grupo Controle

DNMT- DNA-metiltransferase

DOHaD- Origem desenvolvimentista da saúde e doença, do inglês “*Development Origins Heath and Disease*”

FOAD – Origem Fetal da Doença do Adulto, do inglês “*Fetal Origin of Adult Disease*”

GSTP1: Glutathione S-transferase Pi 1

HPB- Hiperplasia prostática benigna

INCA- Instituto Nacional do Câncer

LINE- Elementos Nucleares Longos Intercalados, do inglês “*Long Interspersed Nuclear Elements*”

LTR- Repetições terminais longas, ou do inglês “*Long Terminal Repeats*”

miRNA- MicroRNA

ncRNA- RNAs não codificantes, do inglês “*non-coding RNAs*”

OMS – Organização Mundial de Saúde

PDI- Proteínas Dissulfeto-isomerase

PF- Programação Fetal

PGCs- Células germinativas primordiais, do inglês “*Primordial germ cells*”

piRNA- RNAs que interagem com PIWI, do inglês “*PIWI- Interacting RNAs*”

PLD6- Fosfolipase da Família D- membro 6, do inglês “*Phospholipase D family member 6*”

DPN- Dia Pós-natal

PV- Próstata Ventral

RA – Receptor de Andrógeno

RISC- Complexo de silenciamento induzido por RNA, do inglês “*RNA induced silencing complex*”

RPGL- Restrição proteica gestacional e Lactacional

RPM-Restrição Proteica Materna

SINE- Elementos Nucleares Curtos Intercalados, do inglês “*Short Interspersed Nuclear Elements*”

sRNA- Pequenos RNAs, do inglês “*Small RNAs*”

TCGA- O Atlas de Câncer Genômico, do inglês “*The Cancer Genome Atlas*”

ET- Elementos Transponíveis

TIR- Repetições terminais invertidas

UGS- Epitélio do seio Urogenital, do inglês “*Urogenital sinus*”

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Modelo de remodelação do desenvolvimento. Condições adversas como a RPM, altera o padrão de expressão genética durante o desenvolvimento embrionário/fetal, impactando na proliferação e diferenciação celular, resultando em um tecido com menos unidades funcionais.

Figura 2– Classificação dos RNAs não-codificantes (ncRNAs). Divisão dos tipos de ncRNAs em três grandes grupos: constitutivos (tRNA, RNA transportador; rRNA, RNA ribossomal; snRNA, pequeno RNA nuclear), intragênicos (3'UTR, untranslated region; 5' UTR; untranslated region; íntron) e regulatórios (lncRNAs, RNAs longos não-codificantes; sRNAs, pequenos RNAs).

Figura 3 - Classificação dos Elementos Transponíveis: Modelo de classificação dos Elementos Transponíveis quanto as classes (RNA/DNA) e suas respectivas ordens e famílias/Superfamílias.

Figura 4- Mecanismos moleculares associados a Biogênesse e expressão dos piRNAs: Os mecanismos moleculares associados aos RNAs que interagem com PIWI (piRNAs), que atuam silenciando os elementos transponíveis seja por regulação pré-transcricional (impedindo o acesso a fita de DNA) ou pós-transcricional (degradando a fita de mRNA).

Figura 5- Representação dos animais no dia pós-natal (PND) 1 (A) e PND 21 (B) e cortes histológicos representativos dos lobos ventrais da próstata (VP) dos grupos CTR (C) e RPGL (D) no PND 21 corados com hematoxilina -eosina (HE) para uma visão geral da morfologia glandular.

Figura 6- Expressão dos clusteres de piRNA: Em A diagrama de Venn representa as intersecções entre os clusteres encontrados na próstata com os dados de referência de testículo. Já na Figura B representa a quantidade de Reads (padronizadas em Log10) dos sRNAs pela distribuição do tamanho das sequências. A figura C apresenta o gráfico boxplot com a distribuição dos reads em cada um dos grupos avaliados, indicando os quartis, a mediana (barras horizontais dentro das caixas) e os valores mínimos ou máximos (linhas verticais fora das caixas). Os asteriscos Representam expressão diferencial significativa entre os grupos ($p < 0,05$).

Figura 7- Descrição dos clusteres de piRNA em uma amostra controle de 21 dias (A) indicando maior quantidade das sequências da região que se alinharam de forma única (barras verdes) e maior expressão (barras azuis), em comparação a uma amostra restrita de 540 dias (C) ambos os presentes somente em próstata. Já em E e F é possível observar um cluster comum em testículo e próstata, respectivamente, tendo um número maior de piRNAs expressos no cluster de testículo. Em G, H, I são gráficos Boxplot representando a distribuição dos clusteres para os grupos de Próstata e Testículo. Considerados diferentes estatisticamente quando $p > 0,05$.

Figura 8- Proporção de elementos transponíveis presentes no genoma de *Rattus norvegicus*, nos clusteres de próstata (nos quatro grupos avaliados) e clusteres de testículo, respectivamente.

Figura 9- Representação (adaptado dotplot) da distribuição de Elementos Transponíveis presentes na amostra de testículo e nos quatro grupos de próstata avaliados. O diâmetro dos círculos indica maior ou menor abundância nos clusteres de piRNA expressos em cada amostra.

Figura 10- Imagem representativa da expressão gênica das proteínas PIWI (*Riwi*, *Rili*, *Rili2*) em cada grupo avaliado. Indicando o Fold change no eixo “x” e o desvio padrão pelas barras verticais. O asterisco indica diferença estatística entre as amostras.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Composição das dietas Padrão ou Normoproteica (AIN76A) e Hipoproteica (AIN-93).

Tabela 2- Parâmetros biométricos das mães e das proles de 21 e 540 dias.

MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela suplementar 1: Dados biométricos dos animais nos DPN1, DPN21 e DPN540: Peso dos animais, distância anogenital (DAG) e peso das PVs, além do ganho de peso das mães na gestação.

Tabela suplementar 2: Dados brutos de próstata: Anotações derivadas do arquivo de saída do proTRAC, separado por grupos CTR21, RPGL21, CTR540 e RPGL 540.

Tabela suplementar 3: Dados brutos de testículo: Anotações derivadas do arquivo de saída do proTRAC.

Tabela suplementar 4: Elementos Transponíveis: Anotações de elementos transponíveis encontrados nos clusters de piRNA expressos em próstata e em testículo, derivadas do programa RepeatMasker.

Tabela suplementar 5: Reads de piRNAs: Anotação dos reads dos clusters de piRNA em próstata e testículo. Os grupos (CTR e RPGL) de ambas as idades estão separados por sequências de piRNA, tamanho e quantidade de reads. Além das anotações de miRNAs utilizados, previamente disponibilizadas pelo grupo (PORTELA et al., 2023).

RESUMO

A Origem Desenvolvimentista da Saúde e Doença (DOHaD) visa estabelecer correlações entre a exposição a condições adversas em períodos críticos do desenvolvimento fetal e na primeira infância e o surgimento de doenças crônicas não-transmissíveis, incluindo alguns tipos de cânceres, como o câncer de próstata (CaP). Com isso, diversas alterações em marcadores epigenéticos têm sido apontados como potenciais agentes envolvidos na origem desenvolvimentista do CaP. Os RNAs que interagem com proteínas PIWI (piRNAs) atuam no controle de elementos transponíveis (ETs) mantendo a integridade do genoma. Sabe-se que a desregulação de ETs pode ser desencadeada por diferentes situações de estresse, corroborando para a investigação do possível papel dos piRNAs na glândula prostática sob a ótica do conceito DOHaD, no qual ainda não foi amplamente explorado. O objetivo desse trabalho foi detectar e caracterizar a expressão piRNAs na próstata ventral (PV) da prole de ratos *Sprague Dawley* com 21 dias pós-natal (DPN21) e ao DPN540, que foram submetidos à restrição proteica materna durante a gestação e lactação, visando compreender o impacto no final do desenvolvimento prostático e no envelhecimento. Para isso foram coletadas as PVs dos animais, sendo direcionadas para análises histológicas e extração de RNA para o sequenciamento de *small non-coding* RNAs (sncRNAs). Após a filtragem das bibliotecas, os clusteres de piRNAs foram preditos no genoma mRatBN7.2 juntamente com a anotação de elementos transponíveis. Para a investigação da expressão de piRNAs em próstata, os dados foram correlacionados com RNAseq obtidos publicamente de testículo, tecido onde essas moléculas são encontradas. Como resultado, nas análises morfológicas no início da vida, os animais do grupo RPGL apresentaram um atraso do desenvolvimento da glândula prostática, com aumento do compartimento estromal e epitelial, e diminuição do compartimento luminal. No envelhecimento, foi possível observar no grupo RPGL, uma diminuição no compartimento luminal e aumento estromal. Além disso, houve atrofia epitelial característica do envelhecimento em ambos os grupos experimentais, no entanto, foi observado aumento da incidência de carcinoma *in situ*, nos animais do grupo RPGL. Utilizando os dados de *small RNA sequence* obtidos da próstata nos grupos controle e restrito (no DPN 21 e 540) foram identificados nos animais jovens 66 clusters de piRNAs expressos no grupo CTR e 61 no grupo RPGL. Já nos animais envelhecidos foram identificados 58 clusters nos animais no grupo controle e 53 clusters no grupo RPGL. Dentre esses clusteres, 23 são comuns em todos os grupos. Foram encontrados 8 clusteres de piRNAs expressos tanto em próstata como em testículo. Por fim foi avaliada a expressão dos genes das proteínas PIWI nas amostras de próstata de ambos os grupos e idades (*Riwi*, *Rili* e *Rili2*). Nos animais jovens não há diferença de expressão para nenhum dos genes avaliados. Entretanto, nos animais envelhecidos, houve um aumento da expressão de *Riwi* e uma diminuição de *Rili*, ambos no grupo restrito. Portanto, conclui-se que houve variações no perfil de expressão de clusteres na glândula prostática frente a condição de desnutrição proteica materna, indicando a participação dos piRNAs no desenvolvimento da próstata em ambiente de restrição.

Palavras-Chave: DOHaD; Próstata Ventral; piRNA.

ABSTRACT

The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) aims to establish correlations between exposure to adverse conditions in critical periods of fetal and early childhood development and the emergence of chronic non-communicable diseases, including some types of cancer, such as prostate cancer. (CaP). Therefore, several changes in epigenetic markers have been identified as potential agents involved in the developmental origin of PCa. RNAs that interact with PIWI proteins (piRNAs) act to control transposable elements (TEs), maintaining the integrity of the genome. It is known that the deregulation of ETs can be triggered by different stress situations, supporting the investigation of the possible role of piRNAs in the prostate gland from the perspective of the DOHaD concept, which has not yet been widely explored. The objective of this work was to detect and characterize piRNA expression in the ventral prostate (VP) of the offspring of Sprague Dawley rats at 21 postnatal days (DPN21) and at DPN540, which were subjected to maternal protein restriction during pregnancy and lactation, aiming to understand the impact on the end of prostate development and aging. For this purpose, the PVs of the animals were collected and sent for histological analysis and RNA extraction for the sequencing of small non-coding RNAs (sncRNAs). After filtering the libraries, piRNA clusters were predicted in the mRatBN7.2 genome along with the annotation of transposable elements. To investigate the expression of piRNAs in the prostate, the data were correlated with RNAseq publicly obtained from the testis, the tissue where these molecules are found. As a result, in morphological analyses at the beginning of life, animals in the RPGL group showed a delay in the development of the prostate gland, with an increase in the stromal and epithelial compartment, and a decrease in the luminal compartment. During aging, it was possible to observe in the RPGL group a decrease in the luminal compartment and stromal increase. Furthermore, there was epithelial atrophy characteristic of aging in both experimental groups, however, an increased incidence of carcinoma in situ was observed in animals in the RPGL group. Using small RNA sequence data obtained from the prostate in the control and restricted groups (at PND 21 and 540), 66 clusters of piRNAs expressed in the CTR group and 61 in the RPGL group were identified in young animals. In aged animals, 58 clusters were identified in animals in the control group and 53 clusters in the RPGL group. Among these clusters, 23 are common in all groups. 8 clusters of piRNAs were found expressed in both prostate and testis. Finally, the expression of PIWI protein genes was evaluated in prostate samples from both groups and ages (Riwi, Rili, and Rili2). In young animals, there is no difference in expression for any of the genes evaluated. However, in aged animals, there was an increase in Riwi expression and a decrease in Rili, both in the restricted group. Therefore, it is concluded that there were variations in the expression profile of clusters in the prostate gland in the context of maternal protein malnutrition, indicating the participation of piRNAs in the development of the prostate in a restricted environment.

Keywords: DOHaD; Ventral Prostate; piRNA.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 RESTRIÇÃO PROTEICA MATERNA E OS IMPACTOS SOBRE A PROLE	16
1.2 RELAÇÃO ENTRE DOHAD E PRÓSTATA	18
1.3 RESTRIÇÃO PROTEICA MATERNA COMO FATOR DE RISCO PARA A ORIGEM DESENVOLVIMENTISTA DO CÂNCER DE PRÓSTATA	20
1.4 CORRELAÇÃO ENTRE RNAs NÃO-CODIFICANTES (NCRNAs) E O DESENVOLVIMENTO DO CAP	21
1.5 PIWI- INTERACTING RNAs E CORRELAÇÃO COM ELEMENTOS TRANSPONÍVEIS.....	23
1.6 piRNAs: PRÓSTATA X TESTÍCULO	27
1.7 ESTUDOS INTEGRATIVOS “MULTIÔMICOS” APLICADOS AO CONCEITO DOHAD	28
2. JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA DA TEMÁTICA.....	29
3. OBJETIVOS	30
3.1 OBJETIVO GERAL	30
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4. MATERIAIS E MÉTODO	30
4.1 ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO	30
4.2 ANÁLISE MORFOLÓGICA	31
4.3 EXTRAÇÃO DE RNA TOTAL E SEQUENCIAMENTO	32
4.4 IDENTIFICAÇÃO E ORGANIZAÇÃO DOS CLUSTERES DE piRNAs NO GENOMA DE <i>RATTUS NORVEGICUS</i>	32
4.5 ANÁLISE DE DADOS DE TESTÍCULO	33
4.6 ANÁLISE DA EXPRESSÃO DOS GENES DE PIWI	33
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	34
5. RESULTADOS	34
5.1 PARÂMETROS BIOMÉTRICOS DA PROLE.....	34
5.2 CARACTERIZAÇÃO DOS piRNAs EM PRÓSTATA E COMPARAÇÃO COM TESTÍCULO.....	36
5.3 COMPOSIÇÃO DOS CLUSTERES DE piRNA EM <i>RATTUS NOVERGICUS</i>	39
5.4 EXPRESSÃO DOS GENES DE PIWI EM AMOSTRAS DE PRÓSTATA.....	41
6. DISCUSSÃO	42
7. CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48
MATERIAL SUPLEMENTAR.....	57

1. INTRODUÇÃO

Com base na Organização Mundial da Saúde (OMS) desde 2020 aproximadamente 149 milhões de crianças menores de 5 anos apresentaram atraso no desenvolvimento e 45% das mortes foram relacionadas à desnutrição (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021). Nas últimas décadas, esforços têm sido destinados ao entendimento de como a exposição a condições adversas durante o início da vida aumentam a incidência de doenças crônicas na vida adulta dos descendentes. A exposição materna a tais condições, como consumo de drogas (lícitas e ilícitas), alimentação inadequada, fatores de risco ambientais, estresse, além de doenças podem afetar de maneira irreversível o desenvolvimento do embrião/feto, comprometendo a qualidade de vida com o envelhecimento (MERICQ et al., 2016).

Um dos primeiros estudos a indicar a hipótese para esta associação foi publicado por Forsdahl, que correlacionou a alta taxa de mortalidade por doença arteriosclerótica observada na população adulta à incidência de mortalidade infantil ocorrida na Noruega na década de 1920. Apesar da falta de dados para comprovar tal correlação, o autor destacou que esta população enfrentou um período de pobreza com grande deficiência nutricional durante os primeiros anos de vida (FORSDAHL, 1977). Entretanto, foi o epidemiologista inglês David Barker, a partir de estudos publicados na década de 1980, quem consolidou a hipótese de que doenças crônicas não transmissíveis poderiam ter origem no início da vida. Barker e seus colaboradores demonstraram correlação positiva entre má nutrição infantil e o aumento da incidência de mortalidade neonatal e por doenças cardiovasculares na vida adulta em regiões pobres da Inglaterra e do País de Gales (BARKER, D. J.P.; OSMOND, 1986). Em outros estudos, Barker e seu grupo demonstraram que o baixo peso no nascimento estava associado ao risco 2,7 vezes maior de óbito por doenças cardiovasculares com o envelhecimento (BARKER, D J et al., 1989, 1990). Esses resultados suportaram a Hipótese da “Origem Fetal das Doenças Adultas” (*Fetal Origin of Adult Diseases*) ou FOAD, também conhecida como Hipótese de Barker (BARKER et al., 1990) que à época sugeriu que a exposição intrauterina a condições adversas e poderia alterar o desenvolvimento do embrião/feto, com consequente aumento da incidência de doenças na vida adulta.

Contudo, o termo "Programação Fetal" (PF) foi proposto para descrever os mecanismos pelos quais a exposição a eventos críticos no início da vida poderia influenciar o desfecho de saúde e doença. A exposição a estímulos ou insultos durante períodos de alta vulnerabilidade, como no início da vida, pode desencadear prejuízo do desenvolvimento somático, atraso e/ou alteração na diferenciação celular, levando a adaptação/perda de função

em diferentes órgãos na vida adulta (LUCAS, 1991). Nesse contexto, Hales e Barker (1992) também propuseram a Teoria do Fenótipo Pougador (*Thrifty Phenotype*) no qual o desenvolvimento fetal responde à disponibilidade nutricional, desencadeando uma resposta adaptativa que promove o crescimento de órgãos-chave para a sobrevivência, como o cérebro, em detrimento de outros. Essa condição pode estar relacionada ao desenvolvimento do diabetes tipo II, onde a desnutrição fetal está relacionada ao atraso da morfogênese do pâncreas endócrino, com falência acentuada das células-beta pancreáticas ao longo da vida (HALES; BARKER, 1992). Esses dados fomentaram a criação de uma sociedade internacional, destinada aos estudos sobre esta temática, denominada *Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD Society)*, que conta com instituições de pesquisa e de apoio a políticas públicas na Europa, América do Norte e regiões do Pacífico, bem como em países em desenvolvimento (SCHULZ, 2010).

Para investigar como os fatores ambientais afetam o desenvolvimento humano, Ravelli e colaboradores (1976) examinaram o impacto da restrição alimentar nas crianças nascidas de mães que enfrentaram escassez alimentar durante o cerco alemão à Holanda no final da Segunda Guerra Mundial (1944-1945). Esse episódio é conhecido como "Inverno da Fome Holandesa" (*Dutch Hunger Winter*), caracterizado por uma ingestão alimentar limitada a 400-800 calorias por dia, incluindo gestantes (RAVELLI; STEIN; SUSSER, 1976). Esses estudos demonstraram que na vida adulta os indivíduos, cujas mães sofreram restrição alimentar, apresentaram padrões diferentes de composição corporal dependendo da fase da gestação em que haviam sido expostos à desnutrição materna. O trimestre inicial era responsável por maior índice de obesidade quando comparadas ao último trimestre, demonstrando que, além do impacto negativo da desnutrição materna sobre a prole, seus efeitos dependem do período gestacional em que o insulto ocorre (HALES; BARKER, 1992). Os dados dessas populações permitiram compreender como a alimentação materna impacta na saúde humana, corroborando a hipótese de Barker. Vários outros estudos baseados em evidências clínicas e experimentais têm suportado o conceito DOHaD (HOFFMAN; REYNOLDS; HARDY, 2017).

7. CONCLUSÃO

Constatamos pela primeira vez a presença de piRNAs e genes relacionados a esta via na próstata na próstata de Ratos (*Rattus norvegicus*). Ainda, observamos um número maior de clusteres de piRNAs expressos nos animais jovens em relação aos envelhecidos. A composição desses clusteres também é alterada, tendo clusteres específicos sendo expressos no grupo RPGL540, o que pode indicar o impacto da dieta associada ao envelhecimento. Houve uma mudança na expressão de clusters de piRNA na PV como consequência da RPM. Isso sugere a participação dessas sequências no comprometimento do crescimento da próstata, podendo estar contribuindo para a carcinogênese prostática no envelhecimento. Além disso, os ETs nos clusteres de piRNA expressos estão mais ou menos abundantes dependendo da idade e mediante ao cenário de restrição proteica materna durante o desenvolvimento e lactação. Portanto, vinculado ao conceito DOHaD, este estudo não apenas identifica os piRNAs, mas também caracteriza seus mecanismos na próstata no contexto de desnutrição proteica materna e o impacto sobre a prole no envelhecimento. Por fim, todos esses fatores abrem diversas perspectivas para futuras abordagens terapêuticas, explorando o potencial dos piRNAs como biomarcadores da origem desenvolvimentista do CaP.

923 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 924 ALFANO, R.; CHADEAU-HYAM, M.; GHANTOUS, A.; KESKI-RAHKONEN, P.; CHATZI, L.;
 925 PEREZ, A.; HERCEG, Z.; KOGEVINAS, M.; DE KOK, T.; NAWROT, T.; NOVOLOACA, A.;
 926 PATEL, C.; PIZZI, C.; ROBINOT, N.; RUSCONI, F.; SCALBERT, A.; SUNYER, J.;
 927 VERMEULEN, R.; VRIJHEID, M.; PLUSQUIN, M. A Multi-ômica analysis of birthweight in
 928 newton cord blood reveals new underlying mechanisms related to cholesterol metabolism.
 929 **Metabolism: clinical and experimental**, vol. 110, Sep. 2020.
 930 <https://doi.org/10.1016/J.METABOL.2020.154292>.
- 931 AQUINO, A. M. et al. Integrated transcriptome and proteome analysis indicates potential biomarkers
 932 of prostate cancer in offspring of pregnant rats exposed to a phthalate mixture during gestation
 933 and lactation. *Chemosphere*, v. 341, p. 140020, 2023.
- 934 AUMÜLLER, G.; SEITZ, J. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands.
 935 **International review of cytology**, vol. 121, p. 127–231, 1990. .
- 936 BARKER, D. J.; BULL, A. R.; OSMOND, C.; SIMMONDS, S. J. Fetal and placental size and risk of
 937 hypertension in adult life. **BMJ (Clinical research ed.)**, vol. 301, no. 6746, p. 259–262, Aug.
 938 1990. <https://doi.org/10.1136/bmj.301.6751.552>.
- 939 BARKER, D. J.; OSMOND, C.; GOLDING, J.; KUH, D.; WADSWORTH, M. E. Growth in utero,
 940 blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. **BMJ**
 941 **(Clinical research ed.)**, vol. 298, no. 6673, p. 564–7, Mar. 1989. .
- 942 BARKER, D. J. P.; OSMOND, C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in
 943 England and Wales. **Lancet (London, England)**, vol. 1, no. 8489, p. 1077–1081, 10 May 1986.
 944 DOI 10.1016/S0140-6736(86)91340-1. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2871345/>.
 945 Accessed on: 20 Jan. 2022.
- 946 BAROUKI, R.; GLUCKMAN, P.; GRANDJEAN, P.; HANSON, M.; HEINDEL, J. Developmental
 947 origins of non-communicable disease: implications for research and public health.
 948 **Environmental health: a global access science source**, vol. 11, no. 1, 2012.
 949 <https://doi.org/10.1186/1476-069X-11-42>.
- 950 BENESH, E. C.; HUMPHREY, P. A.; WANG, Q.; MOLEY, K. H. Maternal high-fat diet induces
 951 hyperproliferation and alters Pten/Akt signaling in prostates of offspring. **Scientific reports**, vol.
 952 3, p. 3466, Dec. 2013. <https://doi.org/10.1038/srep03466>.
- 953 BERENDS, L. M.; FERNANDEZ-TWINN, D. S.; MARTIN-GRONERT, M. S.; CRIPPS, R. L.;
 954 OZANNE, S. E. Catch-up growth following intra-uterine growth-restriction programmes an
 955 insulin-resistant phenotype in adipose tissue. **International journal of obesity (2005)**, vol. 37,
 956 no. 8, p. 1051–7, Aug. 2013. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.196>.
- 957 BRENNECKE, J., ARAVIN, A. A., STARK, A., DUS, M., KELLIS, M., SACHIDANANDAM,
 958 R., & HANNON, G. J. (2007). Discrete small RNA-generating loci as master regulators of
 959 transposon activity in *Drosophila*. *Cell*, 128(6), 1089–1103. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.01.043>.
- 960 BURTON, G.; FOWDEN, A.; THORNBURG, K. Placental Origins of Chronic Disease.
 961 **Physiological reviews**, vol. 96, no. 4, p. 1509–1565, Oct. 2016.
 962 <https://doi.org/10.1152/PHYSREV.00029.2015>.
- 963 CAMARGO, A. C. L. L.; DOS SANTOS, S. A. A. A.; RINALDI, J. C.; CONSTANTINO, F. B.;
 964 COLOMBELLI, K. T.; SCARANO, W. R.; FELISBINO, S. L.; JUSTULIN, L. A.
 965 Streptozotocin-Induced Maternal Hyperglycemia Increases the Expression of Antioxidant
 966 Enzymes and Mast Cell Number in Offspring Rat Ventral Prostate. **The Anatomical Record**,
 967 vol. 300, no. 2, p. 291–299, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1002/ar.23510>.
- 968 CAMPISANO, S. E.; ECHARTE, S. M.; PODAZA, E.; CHISARI, A. N. Protein malnutrition during
 969 fetal programming induces fatty liver in adult male offspring rats. **Journal of physiology and**
 970 **biochemistry**, vol. 73, no. 2, p. 275–285, May 2017. <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0549-1>.
- 971 CAO-LEI, L.; VERU, F.; ELGBEILI, G.; SZYF, M.; LAPLANTE, D.; KING, S. DNA methylation
 972 mediates the effect of exposure to prenatal maternal stress on cytokine production in children at
 973 age 13½ years: Project Ice Storm. **Clinical epigenetics**, vol. 8, no. 1, May 2016.
 974 <https://doi.org/10.1186/S13148-016-0219-0>.

- CAVARIANI, M.; DE MELLO SANTOS, T.; PEREIRA, D.; DE ALMEIDA CHUFFA, L.; FELIPE PINHEIRO, P.; SCARANO, W.; DOMENICONI, R. Maternal protein restriction differentially alters the expression of AQP1, AQP9 and VEGFr-2 in the epididymis of rat offspring. **International journal of molecular sciences**, vol. 20, no. 3, Feb. 2019. <https://doi.org/10.3390/IJMS20030469>.
- CHEONG, A.; ZHANG, X.; CHEUNG, Y.-Y.; TANG, W.; CHEN, J.; YE, S.-H.; MEDVEDOVIC, M.; LEUNG, Y.-K.; PRINS, G. S.; HO, S.-M. DNA methylome changes by estradiol benzoate and bisphenol A links early-life environmental exposures to prostate cancer risk. **Epigenetics**, vol. 11, no. 9, p. 674–689, Sep. 2016. <https://doi.org/10.1080/15592294.2016.1208891>.
- CHU et al. Knockout of glutathione peroxidase 5 down-regulates the piRNAs in the caput epididymidis of aged mice. **Asian Journal of Andrology**, v. 22, n. 6, p. 590, 2020. Doi: https://doi.org/10.4103%2Faja.aja_3_20
- COLOMBELLI, K. T.; SANTOS, S. A. A.; CAMARGO, A. C. L.; CONSTANTINO, F. B.; BARQUILHA, C. N.; RINALDI, J. C.; FELISBINO, S. L.; JUSTULIN, L. A. Impairment of microvascular angiogenesis is associated with delay in prostatic development in rat offspring of maternal protein malnutrition. **General and comparative endocrinology**, vol. 246, p. 258–269, 15 May 2017. DOI 10.1016/J.YGCEN.2016.12.016. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28041790/>. Accessed on: 19 Jan. 2022.
- CZECH, B.; MUNAFÒ, M.; CIABRELLI, F.; EASTWOOD, E. L.; FABRY, M. H.; KNEUSS, E.; HANNON, G. J. piRNA-Guided Genome Defense: From Biogenesis to Silencing. **Annual review of genetics**, vol. 52, p. 131–157, 23 Nov. 2018. DOI 10.1146/ANNUREV-GENET-120417-031441. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30476449/>. Accessed on: 23 Mar. 2022.
- DE MELLO SANTOS, T.; CAVARIANI, M. M.; PEREIRA, D. N.; SCHIMMING, B. C.; CHUFFA, L. G. de A.; DOMENICONI, R. F. Maternal Protein Restriction Modulates Angiogenesis and AQP9 Expression Leading to a Delay in Postnatal Epididymal Development in Rat. **Cells**, vol. 8, no. 9, 17 Sep. 2019. <https://doi.org/10.3390/cells8091094>.
- DE PAULA, T. G.; ZANELLA, B. T. T.; DE MORAES, L. N.; VALENTE, J. S.; NASCIMENTO-OLIVEIRA, J. I.; MARECO, E. A.; FERNANDEZ, G. J.; DAL-PAI-SILVA, M. Degree of piRNA sharing and Piwi gene expression in the skeletal muscle of *Piaractus mesopotamicus* (pacu), *Colossoma macropomum* (tambaqui), and the hybrid tambacu. **Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology**, vol. 264, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.CBPA.2021.111120>.
- DIRX, M. J. M.; VAN DEN BRANDT, P. A.; ALEXANDRA GOLDBOHN, R.; LUMEY, L. H. Energy restriction in childhood and adolescence and risk of prostate cancer: Results from the Netherlands Cohort Study. **American Journal of Epidemiology**, vol. 154, no. 6, p. 530–537, Sep. 2001. <https://doi.org/10.1093/aje/154.6.530>.
- FALCÃO-TEBAS, F.; BENTO-SANTOS, A.; ANTÔNIO FIDALGO, M.; DE ALMEIDA, M. B.; ANTÔNIO DOS SANTOS, J.; LOPES DE SOUZA, S.; MANHÃES-DE-CASTRO, R.; GÓIS LEANDRO, C. Maternal low-protein diet-induced delayed reflex ontogeny is attenuated by moderate physical training during gestation in rats. **British Journal of Nutrition**, vol. 107, no. 03, p. 372–377, Feb. 2012. <https://doi.org/10.1017/S0007114511002947>.
- FERRERO, G., FESTA, R., FOLLIA, L. et al. Small noncoding RNAs and sperm nuclear basic proteins reflect the environmental impact on germ cells. *Mol Med* 30, 12 (2024). <https://doi.org/10.1186/s10020-023-00776-6>
- FESCHOTTE, C. AND PRITHAM, E.J. (2007) DNA transposons and the evolution of eukaryotic genomes. *Annu. Rev. Genet.* 41, 331–368.
- FIDALGO, M.; FALCÃO-TEBAS, F.; BENTO-SANTOS, A.; DE OLIVEIRA, E.; NOGUEIRA-NETO, J. F.; DE MOURA, E. G.; LISBOA, P. C.; DE CASTRO, R. M.; LEANDRO, C. G. Programmed changes in the adult rat offspring caused by maternal protein restriction during gestation and lactation are attenuated by maternal moderate–low physical training. **British Journal of Nutrition**, vol. 109, no. 03, p. 449–456, Feb. 2013. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001316>.
- FORSDAHL, A. Are poor living conditions in childhood and adolescence an important risk factor for

- arteriosclerotic heart disease? **British Journal of Preventive and Social Medicine**, vol. 31, no. 2, p. 91–95, 1977. <https://doi.org/10.1136/jech.31.2.91>.
- FUEYO, R et al. Roles of transposable elements in the regulation of mammalian transcription. *Nature reviews Molecular cell biology*, v. 23, n. 7, p. 481–497, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41580-022-00457-y>
- GARDNER, W. A. Hypothesis: the prenatal origins of prostate cancer. **Human pathology**, vol. 26, no. 12, p. 1291–1292, 1995. DOI 10.1016/0046-8177(95)90291-0. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8522299/>. Accessed on: 20 Jan. 2022.
- GEBRIE, A. Transposable elements as essential elements in the control of gene expression. *Mobile DNA*, v. 14, n. 1, p. 9, 2023. doi <https://doi.org/10.1186/s13100-023-00297-3>
- GOULD, J. M et al. Mouse maternal protein restriction during preimplantation alone permanently alters brain neuron proportion and adult short-term memory. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, vol. 115, no. 31, p. E7398–E7407, Jul. 2018. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721876115>.
- GOZASHTI, L; FESCHOTTE, C; HOEKSTRA, H. E. Transposable element interactions shape the ecology of the deer mouse genome. *Molecular Biology and Evolution*, v. 40, n. 4, p. 69, 2023.
- GRIMSON, A., SRIVASTAVA, M., FAHEY, B., WOODCROFT, B. J., CHIANG, H. R., KING, N., DEGNAN, B. M., ROKHSAR, D. S., & BARTEL, D. P. (2008). Early origins and evolution of microRNAs and Piwi-interacting RNAs in animals. **Nature**, 455(7217), 1193–1197. <https://doi.org/10.1038/nature07415>
- GRUNDY, E. E.; DIAB, N; CHIAPPINELLI, K. B. Transposable element regulation and expression in cancer. *The FEBS journal*, v. 289, n. 5, p. 1160–1179, 2022. Doi <https://doi.org/10.1111/febs.15722>
- HALES, C. N.; BARKER, D. J. P. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, vol. 35, no. 7, p. 595–601, Jul. 1992. DOI 10.1007/BF00400248. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1644236/>. Accessed on: 19 Jan. 2022.
- HAN, B. W., WANG, W., LI, C., & WENG, Z. (2015). piRNA-guided transposon cleavage initiates Zucchini-dependent, phased piRNA production. *Science*, 348(6236), 817–822.
- HAN, R et al. piRNA-DQ722010 contributes to prostate hyperplasia of the male offspring mice after the maternal exposed to microcystin-leucine arginine. **The Prostate**, v. 79, n. 7, p. 798–812, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1002/pros.23786>
- HANUSEK, K. et al. piRNAs and PIWI proteins as diagnostic and prognostic markers of genitourinary cancers. *Biomolecules*, v. 12, n. 2, p. 186, 2022. Doi: <https://doi.org/10.3390/biom12020186>
- HENDERSON, B. E.; BERNSTEIN, L.; ROSS, R. K.; DEPUE, R. H.; JUDD, H. L. The early in utero oestrogen and testosterone environment of blacks and whites: potential effects on male offspring. **British journal of cancer**, vol. 57, no. 2, p. 216–218, 1988. DOI 10.1038/BJC.1988.46. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3358915/>. Accessed on: 20 Jan. 2022.
- HOFFMAN, D. J.; REYNOLDS, R. M.; HARDY, D. B. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. **Nutrition reviews**, vol. 75, no. 12, p. 951–970, Dec. 2017. <https://doi.org/10.1093/NUTRIT/NUX053>.
- INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER -CÂNCER DE PRÓSTATA. [s. d.] .
- IWASAKI, Y. W., SIOMI, M. C., & SIOMI, H. (2015). PIWI-interacting RNA: Its biogenesis and functions. *Annual Review of Biochemistry*, 84(February), 405–433. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-060614-034258>
- JAHAN-MIHAN, A.; RODRIGUEZ, J.; CHRISTIE, C.; SADEGHI, M.; ZERBE, T. The Role of Maternal Dietary Proteins in Development of Metabolic Syndrome in Offspring. **Nutrients**, vol. 7, no. 11, p. 9185–9217, Nov. 2015. <https://doi.org/10.3390/nu7115460>.
- JOOSTEN, S. C.; SMITS, K. M.; AARTS, M. J.; MELOTTE, V.; KOCH, A.; TJAN-HEIJNEN, V. C.; VAN ENGELAND, M. Epigenetics in renal cell cancer: mechanisms and clinical applications. **Nature Reviews Urology** 2018 15:7, vol. 15, no. 7, p. 430–451, Jun. 2018.

<https://doi.org/10.1038/s41585-018-0023-z>.

KEINAN-BOKER, L.; VIN-RAVIV, N.; LIPSHITZ, I.; LINN, S.; BARCHANA, M. Cancer incidence in Israeli Jewish survivors of World War II. **Journal of the National Cancer Institute**, vol. 101, no. 21, p. 1489–1500, Nov. 2009. DOI 10.1093/JNCI/DJP327. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19861305/>. Accessed on: 20 Jan. 2022.

KESAVAN, K.; DEVASKAR, S. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes. **Pediatric clinics of North America**, vol. 66, no. 2, p. 403–423, Apr. 2019. <https://doi.org/10.1016/J.PCL.2018.12.009>.

KHAZAE, R.; MCCAIG, L.; YAMASHITA, C.; HARDY, D.; VELDHUIZEN, R. Maternal protein restriction during perinatal life affects lung mechanics and the surfactant system during early postnatal life in female rats. **PloS one**, vol. 14, no. 4, Apr. 2019. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0215611>.

KIUCHI, T et al. Non-gonadal somatic piRNA pathways ensure sexual differentiation, larval growth, and wing development in silkworms. **Plos Genetics**, v. 19, n. 9, p. e1010912, 2023. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010912>

KOFER, R. Dynamics of Transposable Element Invasions with piRNA Clusters. **Molecular Biology and Evolution**, vol. 36, no. 7, p. 1457–1472, 1 Jul. 2019. DOI 10.1093/MOLBEV/MSZ079. Available at: <https://academic.oup.com/mbe/article/36/7/1457/5435964>. Accessed on: 23 Mar. 2022.

KOWALCZYKIEWICZ, D. et al. Altered expression of porcine Piwi genes and piRNA during development. 2012.

KUMAR, M. S.; KEVIN, C. Evolution of animal Piwi-interacting RNAs and prokaryotic CRISPRs. **Briefings in Functional Genomics**, vol. 11, no. 4, p. 277–288, Jul. 2012. <https://doi.org/10.1093/BFGP/ELS016>.

LANGLEY-EVANS, S.; MCMULLEN, S. Developmental origins of adult disease. **Medical Principles and Practice**, vol. 19, no. 2, p. 87–98, Feb. 2010. <https://doi.org/10.1159/000273066>.

LANGLEY-EVANS, S.; PHILLIPS, G.; JACKSON, A. In utero exposure to maternal low protein diets induces hypertension in weanling rats, independently of maternal blood pressure changes. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, vol. 13, no. 5, p. 319–324, 1994. [https://doi.org/10.1016/0261-5614\(94\)90056-6](https://doi.org/10.1016/0261-5614(94)90056-6).

LAU, N. C. et al. Characterization of the piRNA complex from rat testes. *Science*, v. 313, n. 5785, p. 363–367, 2006.

LEE, E. J et al. Identification of piRNAs in the central nervous system. **Rna**, v. 17, n. 6, p. 1090–1099, 2011. Doi <http://www.rnajournal.org/cgi/doi/10.1261/rna.2565011>

LEE, H.-S. Impact of Maternal Diet on the Epigenome during In Utero Life and the Developmental Programming of Diseases in Childhood and Adulthood. **Nutrients**, vol. 7, p. 9492–9507, Nov. 2015. <https://doi.org/10.3390/nu7115467>.

LEGOFF, L.; D'CRUZ, S.; LEBOSQ, M.; GELY-PERNOT, A.; BOUCHEKHCHOUKHA, K.; MONFORT, C.; KERNANEC, P.; S, T.; MULTIGNER, L.; SMAGULOVA, F. Developmental exposure to chlordecone induces transgenerational effects in somatic prostate tissue which are associated with epigenetic histone trimethylation changes. **Environment international**, vol. 152, Jul. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2021.106472>.

LEVIN, H. L.; MORAN, J. V. Dynamic interactions between transposable elements and their hosts. *Nature Reviews Genetics*, v. 12, n. 9, p. 615–627, 2011.

LIU, X.; QI, Y.; TIAN, B.; CHEN, D.; GAO, H.; XI, C.; XING, Y.; YUAN, Z. Maternal protein restriction induces alterations in hepatic tumor necrosis factor- α /CYP7A1 signaling and disorders regulation of cholesterol metabolism in the adult rat offspring. **Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition**, vol. 55, no. 1, p. 40–47, Jul. 2014. <https://doi.org/10.3164/jcbrn.13-100>.

LIU, Y.; DOU, M.; SONG, X.; DONG, Y.; LIU, S.; LIU, H.; TAO, J.; LI, W.; YIN, X.; XU, W. The emerging role of the piRNA/piwi complex in cancer. **Molecular Cancer** 2019 18:1, vol. 18, no. 1, p. 1–15, Aug. 2019. <https://doi.org/10.1186/S12943-019-1052-9>.

LIVAK, K. J.; SCHMITTGEN, T. D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2- $\Delta\Delta$ CT method. **Methods**, vol. 25, no. 4, p. 402–408, 2001. <https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262>.

- LOVE, M. I.; HUBER, W.; ANDERS, S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. **Genome Biology**, vol. 15, no. 12, p. 1–21, 5 Dec. 2014. DOI 10.1186/S13059-014-0550-8/FIGURES/9. Available at: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-014-0550-8>. Accessed on: 20 Jan. 2022.
- LUCAS, A. Programming by early nutrition in man. **Ciba Foundation symposium**, vol. 156, 1991. .
- LUTEIJN, M. J.; KETTING, R. F. PIWI-interacting RNAs: from generation to transgenerational epigenetics. **Nature reviews. Genetics**, vol. 14, no. 8, p. 523–534, Aug. 2013. <https://doi.org/10.1038/NRG3495>.
- MACCIONI, M.; CABEZAS, L. E.; RIVERO, V. E. Effect of prostatein, the major protein produced by the rat ventral prostate, on phagocytic cell functions. **American Journal of Reproductive Immunology**, vol. 50, no. 6, p. 473–480, Dec. 2003. <https://doi.org/10.1046/j.8755-8920.2003.00110.x>.
- MARKER, P. C.; DONJACOUR, A. A.; DAHIYA, R.; CUNHA, G. R. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. **Developmental Biology**, vol. 253, no. 2, p. 165–174, 15 Jan. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0012-1606\(02\)00031-3](https://doi.org/10.1016/S0012-1606(02)00031-3).
- MARKERT, L.; HOLDMANN, J.; KLINGER, C.; KAUFMANN, M.; SCHORK, K.; TUREWICZ, M.; EISENACHER, M.; SAVELSBERGH, A. Small RNAs as biomarkers to differentiate benign and malign prostate diseases: An alternative for transrectal punch biopsy of the prostate? **PloS one**, vol. 16, no. 3, 1 Mar. 2021. DOI 10.1371/JOURNAL.PONE.0247930. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33760831/>. Accessed on: 29 Mar. 2022.
- MARTIN, M. Cutadapt removes adapter sequences from high-throughput sequencing reads. **EMBnet.journal**, vol. 17, no. 1, p. 10–12, May 2011. <https://doi.org/10.14806/EJ.17.1.200>.
- MARTIN, R. M.; DONOVAN, J. L.; TURNER, E. L.; METCALFE, C.; YOUNG, G. J.; WALSH, E. I.; LANE, J. A.; NOBLE, S.; OLIVER, S. E.; EVANS, S.; STERNE, J. A. C.; HOLDING, P.; BEN-SHLOMO, Y.; BRINDLE, P.; WILLIAMS, N. J.; HILL, E. M.; NG, S. Y.; TOOLE, J.; TAZEWEEL, M. K.; ... CAP TRIAL GROUP. Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality. **JAMA**, vol. 319, no. 9, p. 883, Mar. 2018. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0154>.
- MARZEC, M. Size does matter: piRNA and miRNA targeting. *Trends in Biochemical Sciences*, v. 47, n. 4, p. 287–288, 2022. Doi <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2021.12.001>
- MCCULLERS, T. J.,; STEINIGER, M. (2017). Transposable elements in Drosophila. *Mobile genetic elements*, 7(3), 1–18.
- MERICQ, V.; MARTINEZ-AGUAYO, A.; UAUY, R.; IÑIGUEZ, G.; VAN DER STEEN, M.; HOKKEN-KOELEGA, A. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. **Nature Reviews Endocrinology**, vol. 13, no. 1, p. 50–62, Aug. 2016. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.127>.
- METSALU, T.; VILO, J. ClustVis: a web tool for visualizing clustering of multivariate data using Principal Component Analysis and heatmap. **Nucleic acids research**, vol. 43, no. W1, p. W566–W570, 2015. <https://doi.org/10.1093/NAR/GKV468>.
- MOAZED, D. (2009). Small RNAs in transcriptional gene silencing and genome defence. *Nature*, 457(7228), 413–420. <https://doi.org/10.1038/nature07756>.
- MORIMOTO, S.; SOSA, T.; CALZADA, L.; REYES-CASTRO, L.; DÍAZ-DÍAZ, E.; MORALES, A.; NATHANIELSZ, P.; ZAMBRANO, E. Developmental programming of aging of isolated pancreatic islet glucose-stimulated insulin secretion in female offspring of mothers fed low-protein diets in pregnancy and/or lactation. **Journal of developmental origins of health and disease**, vol. 3, no. 6, p. 483–488, Dec. 2012. <https://doi.org/10.1017/S2040174412000463>.
- NEMOTO, T.; KAKINUMA, Y. Involvement of noncoding RNAs in stress-related neuropsychiatric diseases caused by DOHaD theory: NcRNAs and DOHaD-induced neuropsychiatric diseases. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. [S. l.]: Springer New York LLC, 2018. vol. 1012, p. 49–59. https://doi.org/10.1007/978-981-10-5526-3_6.
- NOSHAY, J. M; ANDERSON, S. N; ZHOU, P; JI, L; SPRINGER, N. M. Monitoring the interplay between transposable element families and DNA methylation in maize. **PLOS Genet.** vol 15, p. e1008291. 2019. doi: 10.1371/journal.pgen.1008291.

- OLIVEROS, J.C. VENNY. An interactive tool for comparing lists with Venn Diagrams. Disponible en><https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/index.html>. 2007.
- ÖNER, Ç.; COŞAN, D. T.; ÇOLAK, E. Estrogen and Androgen Hormone Levels Modulate the Expression of PIWI Interacting RNA in Prostate and Breast Cancer. **PloS one**, vol. 11, no. 7, Jul. 2016. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0159044>.
- OZANNE, S. E.; HALES, C. N. Lifespan: Catch-up growth and obesity in male mice. **Nature**, vol. 427, no. 6973, p. 411–412, Jan. 2004. <https://doi.org/10.1038/427411b>.
- OZATA, D. M.; GAINETDINOV, I.; ZOCH, A.; O'CARROLL, D.; ZAMORE, P. D. PIWI-interacting RNAs: small RNAs with big functions. **Nature Reviews Genetics**, vol. 20, no. 2, p. 89–108, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41576-018-0073-3>.
- PARHAD, S. S.; THEURKAUF, W. E. Rapid evolution and conserved function of the piRNA pathway. **Open biology**, vol. 9, no. 1, p. 180181, Jan. 2019. <https://doi.org/10.1098/RSOB.180181>.
- PAULINO-SILVA, K. M.; COSTA-SILVA, J. H. Hypertension in rat offspring subjected to perinatal protein malnutrition is not related to the baroreflex dysfunction. **Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology**, vol. 43, no. 11, p. 1046–1053, Nov. 2016. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12628>.
- PELISSON, A., SUN SONG, U., PRUD'HOMME, N., SMITH, P. A., BUCHETON, A., & CORCES, V. G. (1994). Gypsy transposition correlates with the production of a retroviral envelope-like protein under the tissue-specific control of the *Drosophila flamenco* gene. *EMBO Journal*, 13(18), 4401–4411. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1994.tb06760.x>
- PENG, Q.; CHIU, P. K. F.; WONG, C. Y. P.; CHENG, C. K. Lo; TEOH, J. Y. C.; NG, C. F. Identification of piRNA Targets in Urinary Extracellular Vesicles for the Diagnosis of Prostate Cancer. **Diagnostics (Basel, Switzerland)**, vol. 11, no. 10, Oct. 2021. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS11101828>.
- PORTELA, L. M. F et al. Early-life origin of prostate cancer through deregulation of miR-206 networks in maternally malnourished offspring rats. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, p. 18685, 2023.
- PORTELA, L.; SANTOS, S.; CONSTANTINO, F.; CAMARGO, A.; COLOMBELLI, K.; FIORETTO, M.; BARQUILHA, C.; PÉRICO, L.; HIRUMA-LIMA, C.; SCARANO, W.; ZAMBRANO, E.; JUSTULIN, L. Increased oxidative stress and cancer biomarkers in the ventral prostate of older rats submitted to maternal malnutrition. **Molecular and cellular endocrinology**, vol. 523, Mar. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2020.111148>.
- POWELL, I. J.; MEYSKENS, F. L. African American men and hereditary/familial prostate cancer: Intermediate-risk populations for chemoprevention trials. **Urology**, vol. 57, no. 4 Suppl 1, p. 178–81, Apr. 2001. .
- PRINS, G S; BIRCH, L.; HABERMANN, H.; CHANG, W. Y.; TEBEAU, C.; PUTZ, O.; BIEBERICH, C. No Title. vol. 13, no. 4, 2001. <https://doi.org/10.1071/RD00107>.
- PRINS, Gail S.; YE, S.-H.; BIRCH, L.; ZHANG, X.; CHEONG, A.; LIN, H.; CALDERON-GIERSZAL, E.; GROEN, J.; HU, W.-Y.; HO, S.-M.; VAN BREEMEN, R. B. Prostate Cancer Risk and DNA Methylation Signatures in Aging Rats following Developmental BPA Exposure: A Dose–Response Analysis. **Environmental Health Perspectives**, vol. 125, no. 7, p. 077007, Jul. 2017. <https://doi.org/10.1289/EHP1050>.
- PYTLOWANCIV, E. Z.; PINTO-FOCHI, M. E.; REAME, V.; GOBBO, M. G.; RIBEIRO, D. L.; TABOGA, S. R.; GÓES, R. M. Differential ontogenetic exposure to obesogenic environment induces hyperproliferative status and nuclear receptors imbalance in the rat prostate at adulthood. **The Prostate**, vol. 76, no. 7, p. 662–678, May 2016. <https://doi.org/10.1002/pros.23158>.
- QI, T.; CAO, H.; SUN, H.; FENG, H.; LI, N.; WANG, C.; WANG, L. piR-19166 inhibits migration and metastasis through CTTN/MMPs pathway in prostate carcinoma. **Aging**, vol. 12, no. 18, p. 18209–18220, 30 Sep. 2020. DOI 10.18632/AGING.103677. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32881713/>. Accessed on: 29 Mar. 2022.
- QIAN, L.; XIE, H.; ZHANG, L.; ZHAO, Q.; LÜ, J.; YU, Z. Piwi-Interacting RNAs: A New Class of Regulator in Human Breast Cancer. **Frontiers in Oncology**, vol. 11, p. 2525, Jul. 2021. <https://doi.org/10.3389/FONC.2021.695077/BIBTEX>.

- QUINLAN, A. R.; HALL, I. M. BEDTools: a flexible suite of utilities for comparing genomic features. *Bioinformatics*, v. 26, n. 6, p. 841-842, 2010.
- RAMADAN, W.; ALSHIRAIHI, I.; AL-KARIM, S. Effect of maternal low protein diet during pregnancy on the fetal liver of rats. **Annals of anatomy = Anatomischer Anzeiger : official organ of the Anatomische Gesellschaft**, vol. 195, no. 1, p. 68-76, Jan. 2013. <https://doi.org/10.1016/J.AANAT.2012.05.006>.
- RAMOS, C. da F.; BABINSKI, M. A.; COSTA, W. S.; SAMPAIO, F. J. B. The prostate of weaned pups is altered by maternal malnutrition during lactation in rats. **Asian journal of andrology**, vol. 12, no. 2, p. 180-5, Mar. 2010. <https://doi.org/10.1038/aja.2009.69>.
- RAVELLI, G. P. G.-P.; STEIN, Z. A. A.; SUSSER, M. W. W. Obesity in Young Men after Famine Exposure in Utero and Early Infancy. **New England Journal of Medicine**, vol. 295, no. 7, p. 349-353, Aug. 1976. <https://doi.org/10.1056/NEJM197608122950701>.
- REEVES; NIELSEN, F. H.; FAHEY, G. C. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. **The Journal of nutrition**, vol. 123, no. 11, p. 1939-1951, 1993. <https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>.
- RINALDI, J. C.; JUSTULIN, L. A.; LACORTE, L. M.; SAROBO, C.; BOER, P. A.; SCARANO, W. R.; FELISBINO, S. L. Implications of intrauterine protein malnutrition on prostate growth, maturation and aging. **Life sciences**, vol. 92, no. 13, p. 763-774, 19 Apr. 2013. DOI 10.1016/J.LFS.2013.02.007. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23439325/>. Accessed on: 19 Jan. 2022.
- RIZZI, V.; SENE, L.; FERNANDEZ, C.; GONTIJO, J.; BOER, P. Impact of long-term high-fat diet intake gestational protein-restricted offspring on kidney morphology and function. **Journal of developmental origins of health and disease**, vol. 8, no. 1, p. 89-100, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1017/S2040174416000398>.
- RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, G. L.; REYES-CASTRO, L. A.; VEGA, C. C.; BOECK, L.; IBÁÑEZ, C.; NATHANIELSZ, P. W.; LARREA, F.; ZAMBRANO, E. Accelerated aging of reproductive capacity in male rat offspring of protein-restricted mothers is associated with increased testicular and sperm oxidative stress. **Age (Dordrecht, Netherlands)**, vol. 36, no. 6, p. 9721, 2014. <https://doi.org/10.1007/s11357-014-9721-5>.
- RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, G. L.; VIGUERAS-VILLASEÑOR, R. M.; MILLÁN, S.; MORAN, N.; TREJO, R.; NATHANIELSZ, P. W.; LARREA, F.; ZAMBRANO, E. Maternal protein restriction in pregnancy and/or lactation affects seminiferous tubule organization in male rat offspring. **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, vol. 3, no. 05, p. 321-326, Oct. 2012. <https://doi.org/10.1017/S2040174412000360>.
- RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, G.; VEGA, C. C.; BOECK, L.; VÁZQUEZ, M.; BAUTISTA, C. J.; REYES-CASTRO, L. A.; SALDAÑA, O.; LOVERA, D.; NATHANIELSZ, P. W.; ZAMBRANO, E. Maternal obesity and overnutrition increase oxidative stress in male rat offspring reproductive system and decrease fertility. **International Journal of Obesity**, vol. 39, no. 4, p. 549-556, Apr. 2015. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.209>.
- ROSENKRANZ, D.; ZISCHLER, H. proTRAC - a software for probabilistic piRNA cluster detection, visualization and analysis. **BMC Bioinformatics**, vol. 13, no. 1, p. 1-10, Jan. 2012. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-13-5/COMMENTS>.
- SANTOS, S A A; CAMARGO, A. C.; CONSTANTINO, F. B.; COLOMBELLI, K. T.; MANI, F.; RINALDI, J. C.; FRANCO, S.; PORTELA, L. M. F.; DURAN, B. O. S.; SCARANO, W. R.; HINTON, B. T.; FELISBINO, S. L.; JUSTULIN, L. A. Maternal Low-Protein Diet Impairs Prostate Growth in Young Rat Offspring and Induces Prostate Carcinogenesis With Aging. **The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences**, vol. 74, no. 6, p. 751-759, 16 May 2019. DOI 10.1093/GERONA/GLY118. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29762647/>. Accessed on: 19 Jan. 2022.
- SANTOS, S A A; LIMA CAMARGO, A.; CONSTANTINO, F.; COLOMBELLI, K.; FREDIANI PORTELA, L.; FIORETTO, M.; SOUZA VIEIRA, J.; PADILHA, P.; DE OLIVEIRA, M.; FELISBINO, S.; CARVALHO, R.; JUSTULIN, L. Identification of potential molecular pathways involved in prostate carcinogenesis in offspring exposed to maternal malnutrition. **Aging**, vol. 12,

- no. 20, p. 19954–19978, Jan. 2020. <https://doi.org/10.18632/aging.104093>.
- SANTOS, S. A.A.; RINALDI, J. C.; MARTINS, A. E.; CAMARGO, A. C. L.; LEONELLI, C.; DELELLA, F. K.; FELISBINO, S. L.; JUSTULIN, L. A. Impact of gestational diabetes and lactational insulin replacement on structure and secretory function of offspring rat ventral prostate. **General and Comparative Endocrinology**, vol. 206, p. 60–71, Sep. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2014.06.021>.
- SASAKI, T. et al. Identification of eight members of the Argonaute family in the human genome☆. **Genomics**, v. 82, n. 3, p. 323–330, 2003.
- SCARANO, W. R.; BEDRAT, A.; ALONSO-COSTA, L. G.; AQUINO, A. M.; FANTINATTI, B. E. A.; JUSTULIN, L. A.; BARBISAN, L. F.; FREIRE, P. P.; FLAWS, J. A.; LEMOS, B. Exposure to an environmentally relevant phthalate mixture during prostate development induces microRNA upregulation and transcriptome modulation in rats. **Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology**, vol. 171, no. 1, p. 84–97, 1 Sep. 2019. DOI 10.1093/TOXSCI/KFZ141. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31199487/>. Accessed on: 19 Jan. 2022.
- SCHULZ, L. C. The Dutch Hunger Winter and the developmental origins of health and disease. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, vol. 107, no. 39, p. 16757–16758, Sep. 2010. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012911107>.
- SKVORTSOVA, K.; IOVINO, N.; BOGDANOVIC, O. Functions and mechanisms of epigenetic inheritance in animals. **Nature reviews. Molecular cell biology**, vol. 19, no. 12, p. 774–790, Dec. 2018. <https://doi.org/10.1038/S41580-018-0074-2>.
- SU, Y.; JIANG, X.; LI, Y.; LI, F.; CHENG, Y.; PENG, Y.; SONG, D.; HONG, J.; NING, G.; CAO, Y.; WANG, W. Maternal Low Protein Isocaloric Diet Suppresses Pancreatic β -Cell Proliferation in Mouse Offspring via miR-15b. **Endocrinology**, vol. 157, no. 12, p. 4782–4793, Dec. 2016. <https://doi.org/10.1210/EN.2016-1167>.
- SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA: a cancer journal for clinicians**, vol. 71, no. 3, p. 209–249, May 2021. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21660>.
- TAN, L.; MAI, D.; ZHANG, B.; JIANG, X.; ZHANG, J.; BAI, R.; YE, Y.; LI, M.; PAN, L.; SU, J.; ZHENG, Y.; LIU, Z.; ZUO, Z.; ZHAO, Q.; LI, X.; HUANG, X.; YANG, J.; TAN, W.; ZHENG, J.; LIN, D. PIWI-interacting RNA-36712 restrains breast cancer progression and chemoresistance by interaction with SEPW1 pseudogene SEPW1P RNA. **Molecular Cancer**, vol. 18, no. 1, p. 1–15, Jan. 2019. <https://doi.org/10.1186/S12943-019-0940-3/FIGURES/7>.
- TIMMS, B. G.; MOHS, T. J.; DIDIO, L. J. Ductal budding and branching patterns in the developing prostate. **The Journal of urology**, vol. 151, no. 5, p. 1427–32, 1994.
- WALDRON, F. M.; STONE, G. N.; OBBARD, D. J. Metagenomic sequencing suggests arthropod antiviral RNA interference is highly derived, and identifies novel viral small RNAs in a mollusc and a brown alga. **BioRxiv**, 2017. <https://doi.org/10.1101/166488>
- WELSH, M.; SAUNDERS, P. T. K.; FISKEN, M.; SCOTT, H. M.; HUTCHISON, G. R.; SMITH, L. B.; SHARPE, R. M. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. **Journal of Clinical Investigation**, vol. 118, no. 4, p. 1479–1490, Apr. 2008. <https://doi.org/10.1172/JCI34241>.
- WINGETT, S.; ANDREWS, S. FastQ Screen: A tool for multi-genome mapping and quality control. **F1000Research**, vol. 7, p. 1338, Sep. 2018. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.15931.2>.
- WICKER, T.; SABOT, F.; HUA-VAN, A.; BENNETZEN, J. L.; CAPY, P.; CHALHOUB, B.; FLAVELL, A.; LEROY, P.; MORGANTE, M.; PANAUD, O.; PAUX, E.; SANMIGUEL, P.; SCHULMAN, A. H. (2007). A unified classification system for eukaryotic transposable elements. **Nature reviews genetics**, 8(12), 973–982.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO | World Health Organization. 2021. .
- WU, X.; PAN, Y.; FANG, Y.; ZHANG, J.; XIE, M.; YANG, F.; YU, T.; MA, P.; LI, W.; SHU, Y. The Biogenesis and Functions of piRNAs in Human Diseases. **Molecular Therapy - Nucleic**

Acids, vol. 21, p. 108–120, Sep. 2020. <https://doi.org/10.1016/J.OMTN.2020.05.023>.

XIONG, M et al. ADAD2 interacts with RNF17 in P-bodies to repress the Ping-pong cycle in pachytene piRNA biogenesis. **Journal of Cell Biology**, v. 222, n. 5, p. e202206067, 2023. <https://doi.org/10.1083/jcb.202206067>.

ZAMBRANO, E.; GUZMÁN, C.; RODRÍGUEZ-GONZÁLEZ, G.; DURAND-CARBAJAL, M.; NATHANIELSZ, P. Fetal programming of sexual development and reproductive function. **Molecular and cellular endocrinology**, vol. 382, no. 1, p. 538–549, Jan. 2014. <https://doi.org/10.1016/J.MCE.2013.09.008>.

ZHANG, L.; MENG, X.; PAN, C.; QU, F.; GAN, W.; XIANG, Z.; HAN, X.; LI, D. piR-31470 epigenetically suppresses the expression of glutathione S-transferase pi 1 in prostate cancer via DNA methylation. **Cellular signalling**, vol. 67, 2020. DOI 10.1016/J.CELLSIG.2019.109501. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31837464/>. Accessed on: 29 Mar. 2022.

ZUO, Y.; LIANG, Y.; ZHANG, J.; HAO, Y.; LI, M.; WEN, Z.; ZHAO, Y. Transcriptome Analysis Identifies Piwi-Interacting RNAs as Prognostic Markers for Recurrence of Prostate Cancer. **Frontiers in Genetics**, vol. 10, p. 1018, 2019. <https://doi.org/10.3389/FGENE.2019.01018/BIBTEX>.