

RESSALVA

Atendendo solicitação da autora,
o texto completo desta tese será
disponibilizado somente a partir
de 25/09/2025



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

Simone Jacovaci Colleta

**Efeitos da exposição intrauterina e durante a lactação ao bisfenol A sobre
próstata de Gerbilos (*Meriones unguiculatus*) adultos e idosos**

São José do Rio Preto
2023

Simone Jacovaci Colleta

**Efeitos da exposição intrauterina e durante a lactação ao bisfenol A sobre
próstata de Gerbilos (*Meriones unguiculatus*) adultos e idosos.**

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Biologia Estrutural e Funcional 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: FAPESP – Proc. 2020/00160-1
CAPES

Orientador: Prof. Dr. Sebastião Roberto Taboga

São José do Rio Preto
2023

C698e

Colleta, Simone Jacovaci

Efeitos da exposição intrauterina e durante a lactação ao bisfenol A sobre próstata de Gerbilos (*Meriones unguiculatus*) adultos e idosos / Simone Jacovaci Colleta. -- São José do Rio Preto, 2023
59 p.

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

Orientador: Sebastião Roberto Taboga

1. Próstata. 2. Bisfenol A. 3. Gerbilo da Mongólia. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

Simone Jacovaci Colleta

**Efeitos da exposição intrauterina e durante a lactação ao bisfenol A sobre
próstata de Gerbilos (*Meriones unguiculatus*) adultos e idosos.**

Tese apresentada como parte dos requisitos para
obtenção do título de Doutor em Biologia Estrutural e
Funcional 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: FAPESP – Proc. 2020/00160-1
CAPES

Comissão Examinadora

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

Prof. Dr. Luiz Henrique Florindo
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

Profa. Dra. Flavia Cristina Rodrigues Lisoni
UNESP – Câmpus de São José do Rio Preto

Profa. Dra. Thaís Santana Gastardelo Bizotto
FAMERP- faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Prof. Dr. Rodrigo Zieri
IFSP - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo de
Barretos

São José do Rio Preto
25 de setembro de 2023

Dedico

À minha família,
minhas conquistas só fazem sentido se
compartilhadas.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Sebastião Roberto Taboga, por ter me inspirado a seguir esse caminho. Tudo começou quando eu assisti uma palestra dele. Muito obrigada por ser uma pessoa inspiradora e por todo apoio e compreensão nesse caminho.

Aos membros da banca de qualificação, a Profa. Dra. Ana Claudia Polli, a Profa. Dra. Silvana Gisele Pegorin de Campos, agradeço sinceramente pela disponibilidade e valiosas contribuições.

Aos membros titulares da banca examinadora, Prof. Dr. Luiz Henrique Florindo, Profa. Dra. Flavia Cristina Rodrigues Lisoni, Profa. Dra. Thaís Santana Gastardelo Bizotto, Prof. Dr. Rodrigo Zieri, pela disposição em contribuir para a finalização deste processo. Também gostaria de agradecer aos membros suplentes da banca examinadora, Profa. Dra. Claudia Regina Bonini Domingo, Profa. Dra. Silvana Gisele Pegorin de Campos, Prof. Dr. Ricardo Alexandre Fochi, expresso meus sinceros agradecimentos.

Ao Ibilce, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas de São José do Rio Preto, UNESP, por ter disponibilizado o espaço físico para a realização deste trabalho. Também quero estender meus agradecimentos a todos os seus dedicados servidores e professores, que desempenharam um papel fundamental em minha formação.

Ao programa de Pós-Graduação em Biociências, aos coordenadores que passaram pelo programa que sempre me ajudaram de alguma forma, ao departamento de Ciências Biológicas e à Seção Técnica de Pós-Graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, à qual agradeço.

Agradeço à FAPESP Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pela concessão da bolsa de pesquisa sob o processo nº 2020/00160-1."

Ao Luiz Roberto Falleiros Jr. desejo expressar minha gratidão pelo apoio técnico prestado no Laboratório de Microscopia e Microanálise (LMM), bem como pela amizade, acolhimento, momentos de descontração e pelos nossos cafés diários."

Agradeço à Vanessa Reame e ao Thalles Fernando Rocha Ruiz pela valiosa assistência nas eutanásias dos gerbilos e na contagem de espermatozoides.

A todos do Laboratório de Microscopia e Microanálises, obrigada pela companhia, convivência, incentivo, pela ajuda constante quando necessário, bem como pelas valiosas lições que aprendi a cada dia. Em particular, desejo agradecer à Silvana, Carol e Luiz Henrique, amigos da velha guarda, pelas conversas, risadas e momentos de desabafo. Ao Luiz Henrique, meu amigo desde Buritama, por sempre ter me defendido, pelo apoio moral, pela ajuda na finalização desse trabalho.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Agradeço a Deus por me guiar e abençoar em todos os caminhos, ao meu querido santo de devoção, São José, fonte inesgotável de bênçãos. À minha família, expresso profunda gratidão por todo o amor e dedicação a mim, sem os quais eu não seria quem sou. À minha mãe, meu maior exemplo, que dedicou sua vida a mim e ao meu irmão. Ao meu pai, agradeço por todo o carinho que sempre me deu. Ao meu irmão, expresso meu reconhecimento pelos conselhos, conversas e amizade. Aos meus primos, que se tornaram os irmãos que a vida me deu. Ao Robert, agradeço por ter sido minha principal companhia nos últimos tempos, quando precisei me isolar socialmente para finalizar este doutorado; ele esteve ao meu lado. A todos os meus colegas de república, com quem dividi meu espaço, especialmente a Cibele e a Natiele. Aos meus amigos, desejo expressar minha sincera gratidão por sempre torcerem por mim, pelos momentos de descontração, pelas risadas, pelos conselhos e por todo o amor. Às minhas parceiras nessa jornada acadêmica, Julia e Vanessa, minhas gêmeas acadêmicas, agradeço de coração por sempre estarem ao meu lado, por ouvirem meus desabafos e por proporcionarem conforto em muitos momentos em que eu me sentia perdida e desesperada.

Vocês amenizaram muitas das minhas angústias pessoais e acadêmicas, e eu sou imensamente grata por isso.

Dizem que somos um pedacinho de cada pessoa com quem convivemos. Que sorte a minha ter todos vocês em minha vida.

RESUMO

Nos últimos anos, vários químicos ambientais têm sido apontados como disruptores endócrinos. O bisfenol A (BPA) é um disruptor endócrino que possui atividade estrogênica e afeta o sistema reprodutivo. Este estudo teve como objetivo avaliar se o gerbilo da Mongólia (*Meriones unguiculatus*), exposto ao BPA durante o período gestacional e lactacional, poderia causar alterações na motilidade de espermatozoides e na próstata durante a vida adulta e senil. Para isso, gerbilas prenhes foram submetidas à exposição ao BPA por meio de gavagem a partir do 8º dia de gestação até o final da lactação, de acordo com quatro grupos experimentais: controle (C) - animais livres de gavagem, controle óleo (OC) - veículo da gavagem, baixa dose (LBPA) (50 µg/kg BPA), alta dose (HBPA) (5000 µg/kg BPA). A prole masculina foi mantida em biotério até atingir 90 dias ou 1 ano de idade (subgrupo adulto ou senil, respectivamente), momento em que os animais foram eutanasiados. A exposição ao BPA causou aumento no peso corporal dos animais senis, mas não alterou o peso do lobo ventral próstata, nem o peso do complexo prostático. O BPA teve um efeito negativo na motilidade de espermatozoides e aumentou a incidência de lesões prostáticas pré-malignas. Nos animais adultos, os grupos LBPA e HBPA apresentaram diminuição nos níveis séricos de testosterona e na expressão de receptores de andrógenos em comparação com o grupo controle (C). O BPA também alterou a expressão dos receptores de estrógeno. A expressão da enzima aromatase não apresentou alterações, no entanto, a enzima 5 α -redutase demonstrou aumento no grupo LBPA em relação ao grupo controle (C) nos animais senis. Esses dados indicam que a exposição perinatal ao BPA pode causar alterações na sinalização hormonal da próstata e essas mudanças hormonais provavelmente estão relacionadas com o prejuízo na motilidade dos espermatozoides e aumento incidência de lesões pré-malignas da próstata.

Palavras-chave: Bisfenol A. Próstata do gerbilo. Motilidade de espermatozoides. Lesões prostáticas.

ABSTRACT

In recent years, several environmental chemicals have been identified as endocrine disruptors. Bisphenol A (BPA) is an endocrine disruptor that exhibits estrogenic activity and affects the reproductive system. This experiment aimed to assess whether the Mongolian gerbil (*Meriones unguiculatus*) exposed to BPA during the gestational and lactational period could lead to alterations in sperm motility and the prostate during adulthood and senescence. For this, pregnant gerbils were subjected to BPA exposure through gavage from the 8th day of gestation until the end of lactation, according to four experimental groups: control (C) - animals without gavage, oil control (OC) - gavage vehicle, low dose (LBPA) (50 µg/kg BPA), high dose (HBPA) (5000 µg/kg BPA). The male offspring were allocated in isolators until 90 days or 1 year of age (adult or senile subgroup, respectively), at which point the animals were euthanized. Exposure to BPA resulted in an increase in body weight in senile animals but did not alter the weight of the ventral prostate lobe or the prostate complex. BPA had negative effect on sperm motility and increase the incidence of premalignant prostate lesions. In adult animals, the LBPA and HPBA groups showed a decrease in testosterone serum levels and in androgen receptor expression compared to the control group (C). BPA also altered the expression of estrogen receptors. The expression of the aromatase enzyme showed no changes; however, the 5α-reductase enzyme exhibited an increase in the LBPA group compared to the control group (C) in senile animals. These data suggest that perinatally exposure to BPA can promote changes in prostate hormonal signaling, and these hormonal changes are probably related to impairment of sperm motility and increase the incidence of pre-malignant prostate lesion.

Keywords: Bisphenol A. Gerbil prostate. Sperm motility. Prostate lesion.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Introdução

Figura 1. Ação dos hormônios	17
Figura 2. Próstata humana e de roedores	20
Figura 3. Esquema ilustrativo da estrutura microscópica da próstata	21
Figura 4. Modelo hipotético do potencial efeito do BPA no câncer de próstata	24
Figura 5. O Gerbilo e a próstata do gerbilo	25

Manuscrito

Figura 1. Delineamento experimental	45
Figura 2. Representação das lesões do lobo ventral da próstata do Gerbilo da Mongólia	46
Figura 3. Dosagem hormonal de testosterona e estradiol	47
Figura 4. Motilidade dos espermatozoides	48
Figura 5. Representação da camada muscular lisa e quantificação da expressão de α -actina	49
Figura 6. Quantificação das lesões prostáticas	50
Figura 7. Imunomarcção para AR, ER- α , ER- β , aromatase e 5 α -redutase nos animais adultos	51
Figura 8. Imunomarcção para AR, ER- α , ER- β , aromatase e 5 α -redutase nos animais senis	52
Figura 9. Quantificação das células imunorreativas para AR, ER- α , ER- β , aromatase e 5 α -redutase nos animais adultos e senis	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros biométricos dos gerbilos dos diferentes grupos experimentais	41
Tabela 2. Estereologia do lobo ventral da próstata de Gerbilos da Mongólia dos diferentes grupos experimentais	42

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AR	Receptor de andrógeno
BPA	Bisfenol A
C	Grupo Controle (Control)
DDT	Dicloro-difenil-tricloroetano
DEs	Disruptores endócrinos
DES	Dietilstilbestrol
DHT	Di-hidrotestosterona
E	Estradiol
ERα	Receptor de estrógeno tipo alfa
ERβ	Receptor de estrógeno tipo beta
HBPA	Grupo Alta dose de BPA (High-dose BPA)
HPB	Hiperplasia prostática benigna
HPIN	Neoplasia intraepitelial prostática de alto grau
LBPA	Grupo Baixa dose de BPA (Low-dose BPA)
LPIN	Neoplasia intraepitelial prostática de baixo grau
MM	Metaplasia Mucoide
OC	Grupo Controle óleo (Oil Control)
PCa	Câncer de próstata
pH	Potencial (ou potência) hidrogeniônico
5α-r	5 α -redutase

LISTA DE SÍMBOLOS

μm	Micrometro
μg	Micrograma
kg	Quilograma
mL	Mililitros
mol	Mol
m/m^2	Milímetros ao quadrado

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Sistema endócrino	16
1.2 Disruptores endócrino	18
1.3 A próstata	19
1.4 Regulação Hormonal da próstata	21
1.5 Impactos do BPA na próstata.....	23
1.6 O Gerbilo da Mongólia	24
2 OBJETIVOS	25
3 RESULTADOS	26
Artigo	26
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS	53
ANEXO	59

1. INTRODUÇÃO

1.1 Sistema endócrino

O sistema endócrino é responsável por controlar diversas funções corporais, como o metabolismo, a regulação do meio interno (homeostase), a reprodução, o crescimento e desenvolvimento. De modo geral, o sistema endócrino, juntamente com o sistema nervoso, estabelece relações do corpo com o meio ambiente, permitindo o desenvolvimento, adaptação e manutenção da saúde e dos processos corporais (GORE et al., 2014).

De acordo com a definição tradicional, um hormônio é uma substância química produzida por uma célula ou grupo de células, liberada na corrente sanguínea e transportada para um alvo distante, onde exerce seu efeito em concentrações muito baixas (SILVERTHORN, 2017). No entanto, é importante ressaltar que alguns hormônios e substâncias com atividade hormonal não são necessariamente lançados na corrente sanguínea; às vezes, são liberados nos espaços do tecido conjuntivo e podem atuar sobre células adjacentes que expressam receptores específicos para aquele hormônio em particular (ROSS, MICHAEL H; PAWLINA, 2012).

A primeira etapa na ação do hormônio consiste na sua ligação a um receptor hormonal específico presente na célula alvo. Os hormônios interagem com esses receptores, que podem estar expostos na superfície da célula alvo, situados no seu citoplasma ou núcleo, e desencadeiam uma resposta celular (ROSS, MICHAEL H; PAWLINA, 2012) (Figura 1). Ou seja, os hormônios são moléculas sinalizadoras envolvidas na comunicação celular. Dessa forma, juntamente com outros mecanismos de comunicação celular, os hormônios coordenam o desenvolvimento de cada indivíduo. Isso possibilita o desenvolvimento dos embriões dos organismos partir de uma única célula fertilizada para muitos milhões de células especializadas.

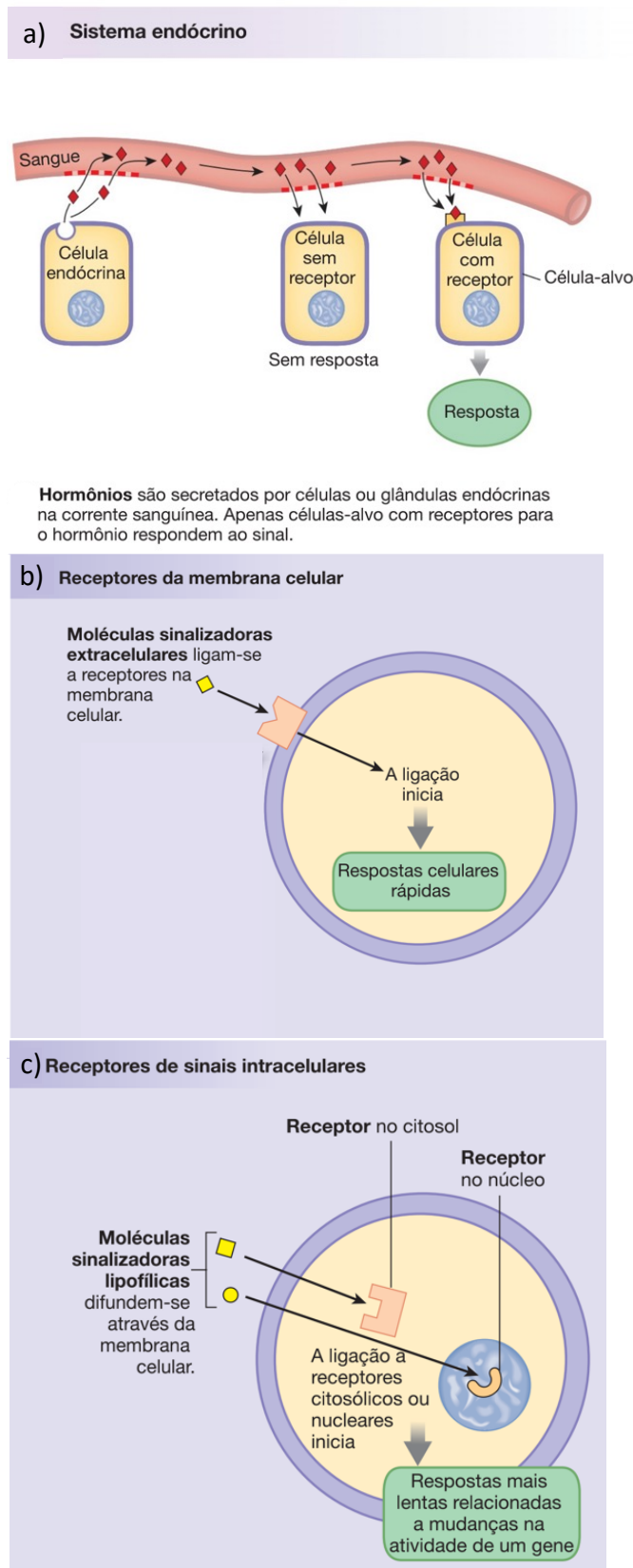


Figura 1: (A) Os hormônios são secretados por células ou glândulas endócrinas na corrente sanguínea, e apenas as células-alvo que possuem receptores para o hormônio respondem ao sinal. Os hormônios interagem com seus receptores, (b) que podem estar expostos na superfície da célula alvo, (c) ou situados no seu citoplasma ou núcleo celular (adaptado de Silverthorn, 2017).

1.2 Disruptores endócrinos

Devido ao papel crítico do sistema endócrino em várias funções biológicas e fisiológicas, deficiências ou interferência em qualquer parte do sistema endócrino podem levar ao desenvolvimento de doenças. Nas últimas décadas, tem sido observado que a exposição a diversas substâncias químicas presentes no meio ambiente pode causar alterações no sistema endócrino. Estas substâncias, foram denominadas desreguladores ou disruptores endócrinos (DEs).

Os DEs são definidos pela *Endocrine Society* (maior organização internacional de cientistas especialistas em endocrinologia) como: “substância química exógena, ou mistura de substâncias químicas, que interferem com qualquer aspecto da ação hormonal.” Ao interferirem com o sistema endócrino, a exposição aos DEs pode perturbar muitas das funções endócrinas e ser prejudicial à saúde. Semelhantes aos hormônios naturais, os DEs têm efeitos em doses muito baixas. Os desreguladores endócrinos podem ser separados em classes de produtos químicos, incluindo pesticidas (dicloro-difenil-tricloroetano (DDT) e metoxicloro), fungicidas (vinclozolina), herbicidas (atrazina), produtos químicos industriais (bifenilas policloradas -PCBs, dioxinas), plásticos (ftalatos, bisfenol A, alquilfenóis) e hormônios vegetais (fitoestrógenos) (SKINNER; MANIKKAM; GUERRERO-BOSAGNA, 2011).

Certos estágios de vida são particularmente vulneráveis a exposição aos DEs, especialmente no início do desenvolvimento. Foi demonstrado que os DEs desempenham um papel significativo no desenvolvimento de doenças na vida adulta após a exposição perinatal, corroborando a hipótese de Barker de que as doenças adultas têm origem na vida fetal (SKINNER; MANIKKAM; GUERRERO-BOSAGNA, 2011).

Crianças e recém-nascidos são mais sensíveis às toxinas ambientais em comparação com os adultos. As vias metabólicas em lactentes são imaturas, e os recém-nascidos diferem dos adultos na capacidade de metabolizar, desintoxicar e eliminar muitas toxinas (ÜNÜVAR; BÜYÜKGEBİZ, 2012).

Dentre os DEs, destaca-se o bisfenol A (BPA), um composto utilizado na fabricação de plásticos de policarbonato e resinas epóxi, encontrado em uma ampla variedade de produtos da vida cotidiana. O BPA está presente em garrafas plásticas, embalagem de alimentos, selantes dentais, materiais de revestimento para tubos de PVC, revestimento de latas de alimentos e bebidas, mamadeiras e muitos outros produtos de uso diário (DI DONATO et al., 2017). O BPA pode ser facilmente liberado para o

ambiente devido a repetidas lavagens, mudanças de pH ou mesmo devido a alterações de temperatura (TEILMANN et al., 2002; PRINS, 2008). O BPA é um dos químicos ambientais mais amplamente difundido e é encontrado no ambiente, incluindo no ar, solo, sedimentos, água e alimentos, bem como em seres vivos, como nos seres humanos, animais selvagens e organismos aquáticos (ABRAHAM; CHAKRABORTY, 2019).

As rotas de exposição ao BPA em seres humanos são principalmente por ingestão, inalação e absorção dérmica (LI; SUH, 2019). O BPA possui uma estrutura semelhante à do estradiol (E) e, portanto, pode estimular a resposta celular ao se ligar aos receptores de estrogênio (RUBIN, 2011), sendo, então, conhecido por apresentar atividade estrogênica. As consequências da exposição ao BPA incluem problemas cardiovasculares, reprodutivos, problemas no desenvolvimento da glândula mamária, baixa produção de espermatozoides, diminuição no crescimento fetal, ansiedade e depressão, obesidade, cânceres relacionados a hormônios, como câncer de mama e câncer de próstata (ABRAHAM; CHAKRABORTY, 2019).

1.3 A próstata

A próstata integra o sistema reprodutor masculino como a maior glândula acessória, desempenhando um papel crucial na fertilidade dos homens. A secreção prostática secretada pelo epitélio da próstata age na ativação e capacitação dos espermatozoides (VERZE et al, 2016). A próstata está localizada na pelve, abaixo da bexiga, e envolve a parte prostática da uretra (ROSS, MICHAEL H; PAWLINA, 2012) (Fig. 2A).

No homem, a próstata é uma glândula compacta que não possui distinção em lobos, sendo organizada em diferentes zonas: zona central, de transição, zona fibromuscular e periférica, como mencionado por VERZE et al. (2016) (Figura 2A). (Fig. 2A). Em contrapartida, em roedores, observa-se um complexo prostático composto por quatro pares de lobos bilateralmente simétricos que circundam a uretra, sendo designados como anterior (ou glândula coaguladora), ventral, lateral e dorsal (Fig. 2B) (JESIK et al., 1982). Os lobos prostáticos apresentam diferenças entre si em diversos aspectos, como o padrão de ramificação dos ductos, a histologia, a sensibilidade hormonal e a secreção (AUMÜLLER; SEITZ, 1990).

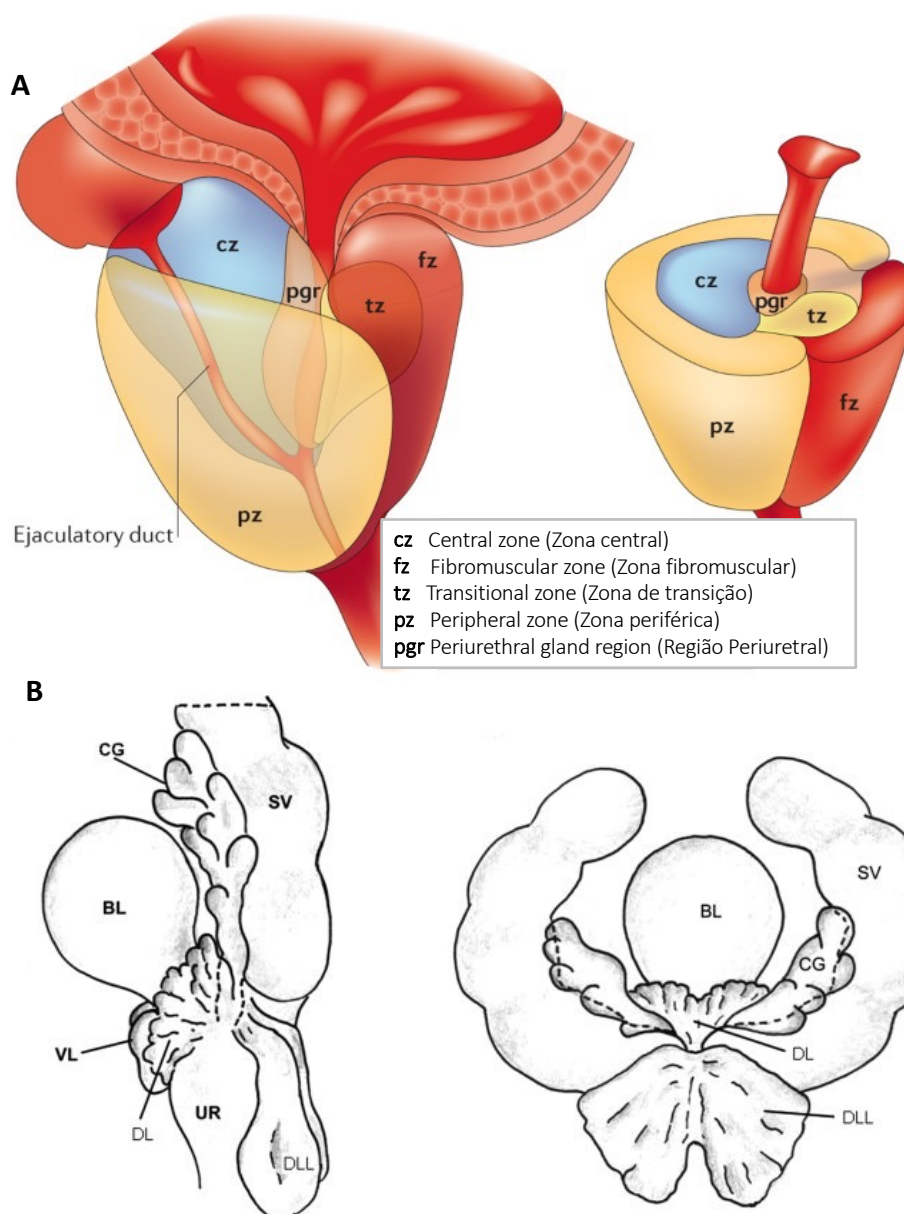


Figura 2. A: Posição anatômica da próstata humana, localizada abaixo da bexiga e circundando a uretra. Em humanos, a próstata é dividida em zona central (cz), transicional (tz) periférica (pz) e fibromuscular (fz) (Verza et al, 2016, adaptado). B: complexo prostático de roedores, composto por quatro pares de lobos bilateralmente simétricos que circundam a uretra, (cg) lobo anterior (ou glândula coaguladora), (vl) lobo ventral, (dll) lobo dorsolateral, (bl) bexiga, (sv) glândula seminal (Rochel et al, 2007).

Do ponto de vista histológico, a próstata é composta por duas partes distintas: uma epitelial e outra estromal, que em conjunto formam os túbulos secretores e os ácinos da glândula. A camada epitelial é constituída por três tipos de células: basais, secretoras e neuroendócrinas (Fig. 3) (RUMPOLD et al., 2002). As células secretoras apresentam um citoplasma rico em organelas responsáveis pelos processos de síntese e secreção de glicoproteínas. Esse epitélio é suportado por um estroma principalmente composto por células musculares lisas e fibroblastos, imersos em uma matriz extracelular (MEC) na qual são encontradas células do sistema imune, nervos e vasos sanguíneos (TUXHORN

et al., 2001). As células basais estão posicionadas entre o epitélio secretor e a membrana basal, desempenhando um papel crucial como células-tronco na manutenção do crescimento prostático. As células neuroendócrinas são encontradas na camada epitelial, e estão envolvidas na regulação das secreções autócrinas e parácrinas das células epiteliais (MARKER et al., 2003; RODRÍGUEZ et al., 2003)

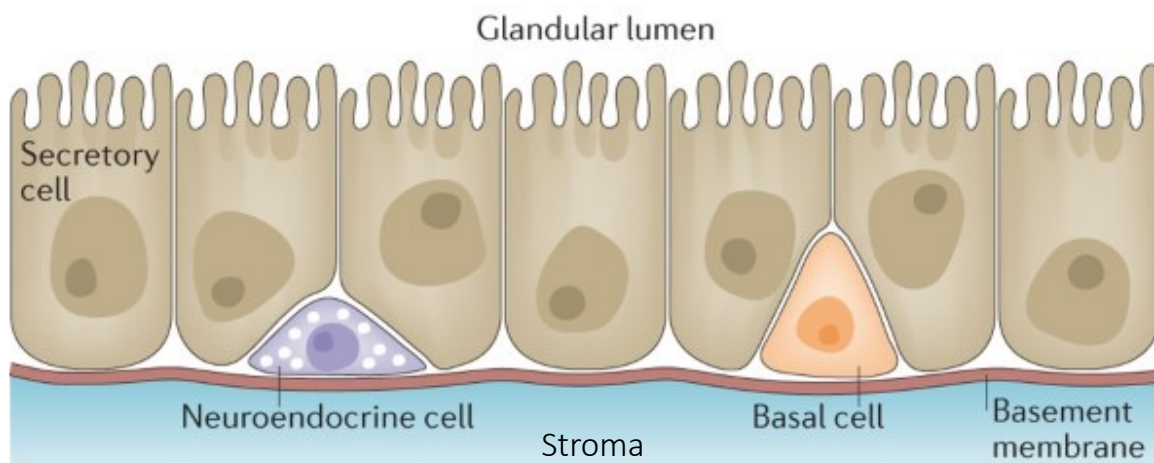


Figura 3: Esquema ilustrativo da estrutura microscópica da próstata. A próstata consiste em epitélio glandular embutido em um estroma fibromuscular (Verze et al, 2016).

1.4 Regulação Hormonal da próstata.

Os andrógenos desempenham um papel fundamental no crescimento e função da próstata (TAPLIN; HO, 2001; BANERJEE et al., 2001; CUNHA et al., 2004). A testosterona (T) é o principal andrógeno presente na circulação masculina, sendo que aproximadamente 95% desse hormônio é produzido pelas células de Leydig nos testículos (BERMAN et al.; 2012). Além dos testículos, a glândula adrenal também é uma fonte significativa de T nos homens, contribuindo com cerca de 5% da produção desse hormônio. No entanto, é importante notar que, apesar de a T ser o andrógeno predominante na circulação, é a di-hidrotestosterona (DHT) que exerce a maior influência sobre a próstata. A DHT é sintetizada a partir da conversão da T pela ação da enzima 5 α -redutase (5 α -r) (LUU-THE; LABRIE, 2010). Tanto a T quanto a DHT atuam como fatores de sobrevivência, inibindo a apoptose e estimulando a produção de fatores que promovem a atividade proliferativa no epitélio prostático (CARSON; RITTMASER, 2003). A ação desses hormônios é mediada por meio de receptores hormonais específicos, conhecidos como receptores de andrógenos (ARs).

Os estrógenos também desempenham um papel significativo na regulação dos hormônios sexuais masculinos, no crescimento, na diferenciação (PREZIOSO et al.,

2007) e na manutenção de células prostáticas, tanto normais quanto malignas (HÄRKÖNEN; MÄKELÄ, 2004). No organismo masculino, a maior parte dos estrógenos é produzida por meio da aromatização da testosterona (T), graças à ação da enzima aromatase. Os efeitos dos estrógenos na próstata são mediados por dois principais tipos de receptores nucleares, conhecidos como receptores de estrógenos alfa ($ER\alpha$) e beta ($ER\beta$).

Na próstata, o receptor de estrógeno alfa ($ER\alpha$) é predominantemente encontrado no compartimento estromal, enquanto o receptor de estrógeno beta ($ER\beta$) está principalmente presente no epitélio, embora também seja detectado no estroma (WEIHUA et al., 2001; CARRUBA, 2007; ROCHEL-MAIA et al., 2013b). A ativação do $ER\alpha$ promove a progressão do ciclo celular, a proliferação celular e influencia a inflamação e a carcinogênese prostática (ELLEM; RISBRIDGER, 2009; RICKE et al., 2008). Por outro lado, as vias de sinalização estimuladas pelo $ER\beta$ são pró-apoptóticas e antiproliferativas, o que resulta em efeitos benéficos na luta contra o câncer de próstata (RISBRIDGER; ELLEM; MCPHERSON, 2007; ELLEM; RISBRIDGER, 2009).

O equilíbrio entre andrógenos e estrógenos desempenha um papel crucial na manutenção funcional da glândula prostática. Qualquer desequilíbrio nesse sistema está associado ao desenvolvimento de doenças prostáticas. Aumentos nos níveis de 5α -redutase (5α -r) e de di-hidrotestosterona (DHT), assim como alterações na sinalização dos receptores de andrógenos (AR), têm sido associados ao processo de tumorigênese prostática (ZHU, 2005; ZHU; SUN, 2005).

A redução dos andrógenos durante o processo de envelhecimento é uma das condições mais comuns nos homens mais velhos, e os níveis de testosterona tendem a diminuir (CANNARELLA et al., 2021). Em contrapartida, ao contrário da diminuição dos níveis de testosterona, os níveis de estradiol aumentam com o envelhecimento masculino. Como resultado, o aumento dos níveis circulantes de estrógenos e a diminuição dos níveis de testosterona resultam em um aumento significativo na relação entre E/T (PREZIOSO et al., 2007; NICHOLSON; RICKE, 2011). Portanto, a intensificação da estimulação estrogênica na próstata de homens idosos pode estar associada à reativação do crescimento prostático e, consequentemente, ao desenvolvimento de transformações neoplásicas (HO, 2004; KING; NICHOLSON; ASSINDER, 2006).

1.5 Impactos do BPA na próstata

O interesse em compreender a biologia da próstata é impulsionado pela alta incidência de doenças relacionadas a essa glândula, como a hiperplasia prostática benigna (HPB) e o adenocarcinoma (MARKER et al., 2003). Doenças prostáticas ou uma próstata em estado de saúde comprometido podem afetar a funcionalidade dos espermatozoides e, conseqüentemente, a fertilidade masculina (VERZE et al.; 2016). O câncer de próstata (PCa) é o tipo mais comum de câncer entre os homens e representa a segunda principal causa de óbito (PERNAR et al., 2018). Nos últimos anos, tem havido um crescente interesse no impacto de alguns desreguladores endócrinos, como o BPA, sobre o desenvolvimento do PCa (DI DONATO et al., 2017).

Evidências crescentes apontam que a exposição ao BPA tem o potencial de perturbar o equilíbrio endócrino, resultando em alterações nos níveis hormonais nos homens (LASSEN et al., 2014; LIU et al., 2015; ZHUANG et al., 2015; SCINICARIELLO; BUSER, 2016). O BPA pode interferir na sinalização dos hormônios esteroides por meio de diversos mecanismos, incluindo sua capacidade de se ligar tanto aos receptores de estrógenos alfa ($ER\alpha$) quanto aos receptores de estrógenos beta ($ER\beta$), além de ter a capacidade de se ligar ao receptor de andrógenos (AR) (ROCHESTER, 2013). Além disso, foi demonstrado que a exposição de adultos ao BPA altera a expressão das enzimas 5α -redutase e aromatase na próstata de ratos (CASTRO et al, 20113). Devido à sua capacidade de interferir no equilíbrio hormonal, o BPA tem sido associado como um fator de risco no desenvolvimento de doenças prostáticas, incluindo hiperplasia prostática benigna e câncer de próstata.

Embora ainda não esteja completamente esclarecido como o BPA atua no desenvolvimento do câncer de próstata (PCa), recentemente, Di Donato et al. (2017) propuseram um modelo hipotético que resume as principais vias potencialmente envolvidas na ação do BPA no desenvolvimento do PCa. Segundo esse modelo, o BPA pode alterar o níveis de T e do seu derivado DHT, assim como os níveis de E; o BPA pode estimular a expressão gênica, ou ativar diretamente os AR, ER e os receptores de fator de crescimento, o que pode causar o aumento da proliferação e migração celular; o BPA também está associado a alterações nas respostas inflamatórias (Fig. 4). Esses diferentes mecanismos, muitas vezes sobrepostos, sustentam a ideia de que o BPA pode estar envolvido no desenvolvimento e na progressão do câncer de próstata.

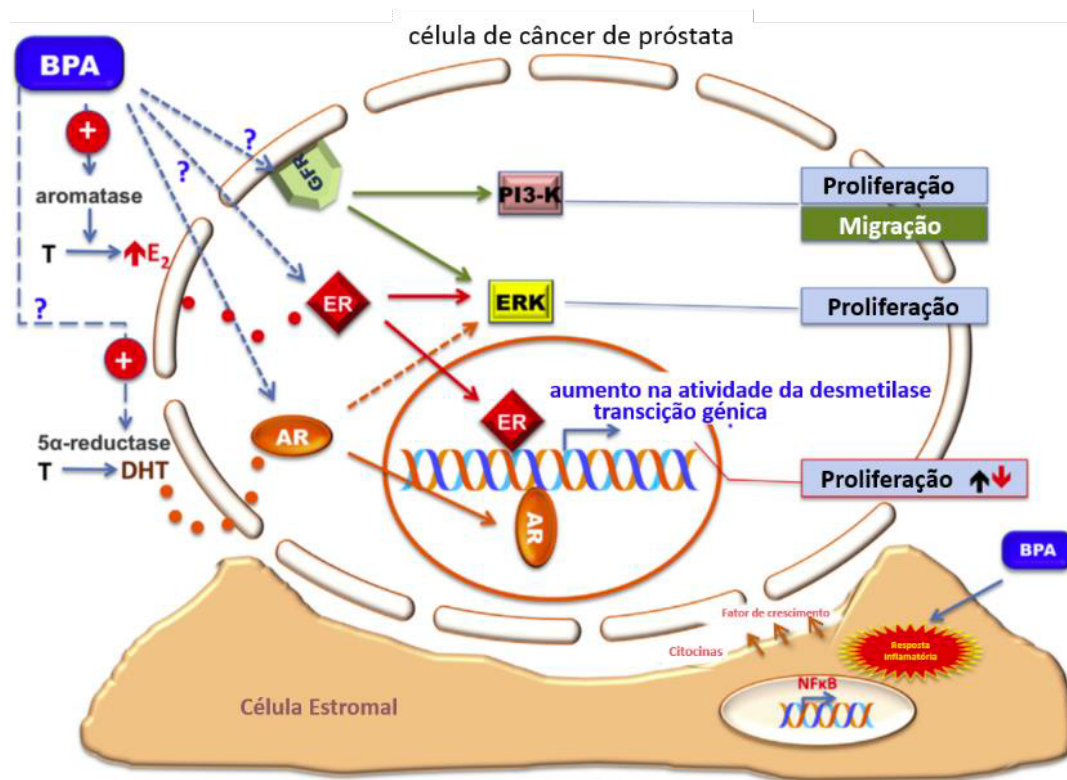


Figura 4: Modelo hipotético que representa o potencial efeito do BPA no câncer de próstata. O BPA tem a capacidade de influenciar os níveis de Testosterona (T), di-hidrotestosterona (DHT) e estradiol (E₂). Além disso, o BPA pode estimular a expressão gênica ou ativar diretamente os receptores de andrógeno, de estrógeno (ER) e os receptores de fator de crescimento (GFR) (adaptado de Di Donato et al 2017).

1.6 O gerbilo da Mongólia

O gerbilo da Mongólia (*Meriones unguiculatus*), também conhecido como esquilo da Mongólia, é um pequeno roedor da família Muridae (Fig 5 A). Esta espécie de gerbilo é frequentemente utilizada como modelo de estudo da próstata devido ao fato de que ela desenvolve neoplasias de forma espontânea, especialmente no trato genital, tanto em fêmeas (ADAMS; NORRIS, 1973; RUIZ et al., 2023) quanto em machos (CUSTÓDIO et al., 2004; CAMPOS et al., 2008). A incidência dessas neoplasias pode variar entre 20% e 26,8 % (CAMPOS et al., 2008). Essa característica torna o gerbilo da Mongólia uma escolha valiosa para estudos, uma vez que permite evitar o uso de agentes carcinogênicos nos indivíduos, tornando as condições experimentais mais próximas das encontradas na natureza.

A próstata do gerbilo, assim como a de outros roedores, é composta por quatro pares de lobos: o lobo anterior, dorsal, dorsolateral e ventral, que se encontram dispostos ao redor da uretra (Fig 5 B). As células secretoras dos diferentes lobos também diferem em termos de ultraestrutura, aparência da secreção e organização do estroma, como

observado por ROCHEL et al. (2007). O lobo ventral é frequentemente escolhido como alvo de estudos da próstata devido à sua maior sensibilidade a tratamentos hormonais, como os utilizados em estudos de castração cirúrgica ou química (GÓES et al., 2007).

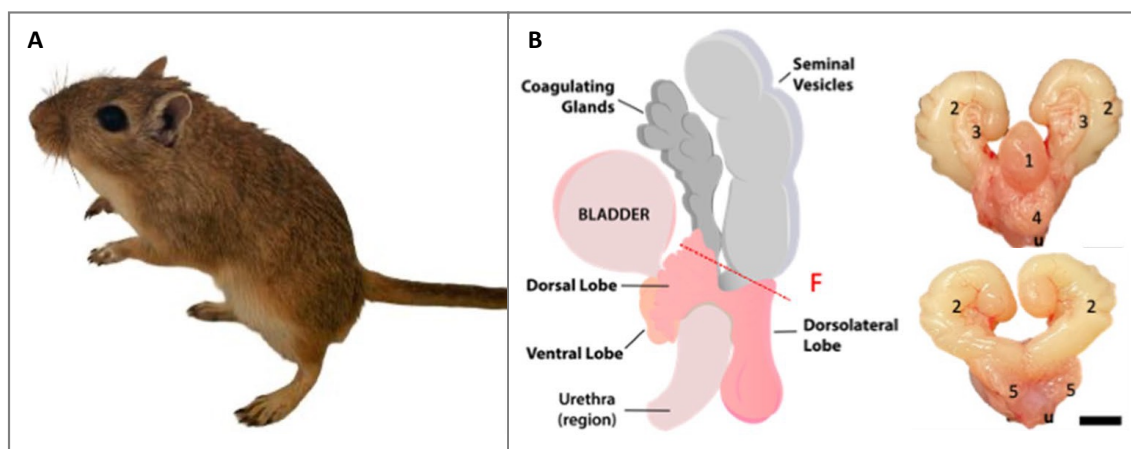


Figura 5. A: Gerbilo da Mongólia. B) Complexo prostático do Gerbilo da Mongólia adulto, 1- bexiga, 2- vesícula seminal, 3- lobo anterior, 4- lobo ventral, 5- lobo dorsolateral (Ruiz et al.; 2023 adaptado).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E CONCLUSÃO

A presente tese evidenciou que a exposição ao BPA durante a gestação e lactação apresenta consequências na vida adulta e senil. Avaliamos as consequências de alguns parâmetros reprodutivos, como motilidade de espermatozoides e alterações na próstata. O BPA causou alterações na sinalização hormonal, tanto nos níveis séricos quanto na expressão de receptores hormonais, como AR e ERs. Essas alterações provavelmente estão envolvidas na diminuição da motilidade de espermatozoides e no aumento de lesões prostáticas pré-malignas.

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, A.; CHAKRABORTY, P. A review on sources and health impacts of bisphenol A. *Reviews on Environmental Health*, n. 8, p. 1–10, 2019.
- ADAMS, C. E.; NORRIS, M. L. Observations on reproduction in the mongolian gerbil, *Meriones unguiculatus*. *Journal of reproduction and fertility*, v. 33, n. 1, p. 185–188, 1973.
- AKINGBEMI, B. T. et al. Inhibition of Testicular Steroidogenesis by the Xenoestrogen Bisphenol A Is Associated with Reduced Pituitary Luteinizing Hormone Secretion and Decreased Steroidogenic Enzyme Gene Expression in Rat Leydig Cells. *Endocrinology*, v. 145, n. 2, p. 592–603, 1 fev. 2004.
- AUMÜLLER, G.; SEITZ, J. Protein Secretion and Secretory Processes in Male Accessory Sex Glands. Em: [s.l: s.n.]. p. 127–231.
- BANERJEE, P. P.; BANERJEE, S.; BROWN, T. R. Increased Androgen Receptor Expression Correlates with Development of Age-Dependent, Lobe-Specific Spontaneous Hyperplasia of the Brown Norway Rat Prostate. *Endocrinology*, v. 142, n. 9, p. 4066–4075, set. 2001.
- BÉLANGER, A. et al. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 79, n. 4, p. 1086–1090, out. 1994.
- BERMAN, D. M.; RODRIGUEZ, R.; VELTRI, R. W. Development, Molecular Biology, and Physiology of the Prostate. Em: *Campbell-Walsh Urology*. [s.l.] Elsevier, 2012. p. 2533-2569.e11.
- BHANDARI, R. K. et al. Estrogen receptor 1 expression and methylation of *Esr1* promoter in mouse fetal prostate mesenchymal cells induced by gestational exposure to bisphenol A or ethinylestradiol. *Environmental Epigenetics*, v. 5, n. 3, 1 jul. 2019.
- BOSTWICK, D. G. et al. Architectural patterns of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Human Pathology*, v. 24, n. 3, p. 298–310, mar. 1993.
- CAMPOS, S. G. P. et al. Age-related histopathological lesions in the Mongolian gerbil ventral prostate as a good model for studies of spontaneous hormone-related disorders. *International Journal of Experimental Pathology*, v. 89, n. 1, p. 13–24, 2008.
- CANNARELLA, R. et al. Endocrinology of the Aging Prostate: Current Concepts. *Frontiers in Endocrinology*, v. 12, 22 fev. 2021.
- CARRUBA, G. Estrogen and prostate cancer: An eclipsed truth in an androgen-dominated scenario. *Journal of Cellular Biochemistry*, v. 102, n. 4, p. 899–911, 1 nov. 2007.
- CARSON, C.; RITTMASER, R. The role of dihydrotestosterone in benign prostatic hyperplasia. *Urology*, v. 61, n. 4, p. 2–7, abr. 2003.
- CASTELLINI, C. et al. Bisphenol A and Male Fertility: Myths and Realities. *Frontiers in Endocrinology*, v. 11, n. June, p. 1–10, 2020.

CASTRO, B. et al. Bisphenol A Exposure during Adulthood Alters Expression of Aromatase and 5 α -Reductase Isozymes in Rat Prostate. PLoS ONE, v. 8, n. 2, 6 fev. 2013.

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

CAVALLERI SOUSA, T. et al. Prostate histological investigation in rats exposed to bisphenol a and phytochemicals during the perinatal period and subjected to hormonal stimulus in adulthood. International Journal of Environmental Health Research, p. 1–12, 1 nov. 2022.

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

CUSTÓDIO, A. M. G.; GÓES, R. M.; TABOGA, S. R. Acid phosphatase activity in gerbil prostate: Comparative study in male and female during postnatal development. Cell Biology International, v. 28, n. 5, p. 335–344, 2004.

DI DONATO, M. et al. Recent advances on bisphenol-A and endocrine disruptor effects on human prostate cancer. Molecular and Cellular Endocrinology, v. 457, p. 35–42, dez. 2017.

ĐUROVCOVÁ, I. et al. Genotoxic potential of bisphenol A: A review. Environmental Pollution, v. 306, p. 119346, ago. 2022.

EFSA. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs. EFSA Journal, v. 13, n. 1, p. 3978, jan. 2015.

ELLEM, S. J.; RISBRIDGER, G. P. The Dual, Opposing Roles of Estrogen in the Prostate. Annals of the New York Academy of Sciences, v. 1155, n. 1, p. 174–186, fev. 2009.

FIARD, G. et al. Cellular senescence as a possible link between prostate diseases of the ageing male. Nature Reviews Urology/Nature Research, , 1 out. 2021.

GÓES, R. M. et al. Surgical and chemical castration induce differential histological response in prostate lobes of Mongolian gerbil. Micron (Oxford, England : 1993), v. 38, n. 3, p. 231–236, 2007.

GONÇALVES, B. F. et al. Prostate carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea (mnu) in gerbils: Histopathological diagnosis and potential invasiveness mediated by extracellular matrix components. Experimental and Molecular Pathology, v. 88, n. 1, p. 96–106, fev. 2010.

GORE, A. C. et al. Introdução aos disruptores endócrinos (DEs). Endocrine Society, p. 76, 2014.

HÄRKÖNEN, P. L.; MÄKELÄ, S. I. Role of estrogens in development of prostate cancer. The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, v. 92, n. 4, p. 297–305, nov. 2004.

HERATH, C. B. et al. Adverse Effects of Environmental Toxicants, Octylphenol and Bisphenol A, on Male Reproductive Functions in Pubertal Rats. Endocrine, v. 25, n. 2, p. 163–172, 2004.

HO, S. M. Estrogens and anti-estrogens: Key mediators of prostate carcinogenesis and new therapeutic candidates. *Journal of Cellular Biochemistry*, 2004.

HUANG, X.; CANG, X.; LIU, J. Molecular mechanism of Bisphenol A on androgen receptor antagonism. *Toxicology in Vitro*, v. 61, p. 104621, dez. 2019.

HUTTUNEN, E.; ROMPPANEN, T.; HELMINEN, H. J. A histoquantitative study on the effects of castration on the rat ventral prostate lobe. *Journal of anatomy*, v. 132, n. Pt 3, p. 357–70, 1981.

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

KING, K. J.; NICHOLSON, H. D.; ASSINDER, S. J. Effect of increasing ratio of estrogen:androgen on proliferation of normal human prostate stromal and epithelial cells, and the malignant cell line LNCaP. *Prostate*, v. 66, n. 1, p. 105–114, 1 jan. 2006.

LASSEN, T. H. et al. Urinary bisphenol a levels in young men: Association with reproductive hormones and semen quality. *Environmental Health Perspectives*, v. 122, n. 5, p. 478–484, 2014.

LE MAGUERESSE-BATTISTONI, B.; VIDAL, H.; NAVILLE, D. Environmental Pollutants and Metabolic Disorders: The Multi-Exposure Scenario of Life. *Frontiers in Endocrinology*, v. 9, 2 out. 2018.

LI, D.; SUH, S. Health risks of chemicals in consumer products: A review. *Environment International* Elsevier Ltd, , 1 fev. 2019.

LIMA, R. F. DE et al. Bisphenol-A promotes antiproliferative effects during neonatal prostate development in male and female gerbils. *Reproductive Toxicology*, v. 58, p. 238–245, dez. 2015.

LIU, X. et al. Exposure to bisphenol-A and reproductive hormones among male adults. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 39, n. 2, p. 934–941, 1 mar. 2015.

LUU-THE, V.; LABRIE, F. The Intracrine Sex Steroid Biosynthesis Pathways. *Em*: [s.l: s.n.]. p. 177–192.

MALAISÉ, Y. et al. Perinatal oral exposure to low doses of bisphenol A, S or F impairs immune functions at intestinal and systemic levels in female offspring mice. *Environmental Health*, v. 19, n. 1, p. 93, 31 dez. 2020.

MARKER, P. C. et al. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. *Developmental Biology*, v. 253, n. 2, p. 165–174, jan. 2003.

MICHAŁOWICZ, J. Bisphenol A – Sources, toxicity and biotransformation. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 37, n. 2, p. 738–758, mar. 2014.

MOLINA-LÓPEZ, A. M. et al. Analysis of Blood Biochemistry and Pituitary-Gonadal Histology after Chronic Exposure to Bisphenol-A of Mice. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, v. 19, n. 21, p. 13894, 26 out. 2022.

MONTICO, F. et al. Reactive stroma in the prostate during late life: The role of microvasculature and antiangiogenic therapy influences. *Prostate*, v. 75, n. 14, p. 1643–1661, 1 out. 2015.

NICHOLSON, T. M.; RICKE, W. A. Androgens and estrogens in benign prostatic hyperplasia: Past, present and future. *Differentiation*, v. 82, n. 4–5, p. 184–199, 2011.

PATISAUL, H. B.; BATEMAN, H. L. Neonatal exposure to endocrine active compounds or an ER β agonist increases adult anxiety and aggression in gonadally intact male rats. *Hormones and Behavior*, v. 53, n. 4, p. 580–588, 2008.

PEGORIN DE CAMPOS, S. G. et al. Biological behavior of the gerbil ventral prostate in three phases of postnatal development. *Anatomical Record - Part A Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*, v. 288, n. 7, p. 723–733, 2006.

PERNAR, C. H. et al. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 8, n. 12, 2018.

PREZIOSO, D. et al. Estrogens and aspects of prostate disease. *International Journal of Urology*, v. 14, n. 1, p. 1–16, jan. 2007.

PRINS, G. S. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. *Endocrine-Related Cancer*, v. 15, n. 3, p. 649–656, 2008.

PRINS, G. S.; PUTZ, O. Molecular signaling pathways that regulate prostate gland development. *Differentiation*, v. 76, n. 6, p. 641–659, jul. 2008.

RICKE, W. A. et al. Prostatic hormonal carcinogenesis is mediated by in situ estrogen production and estrogen receptor alpha signaling. *The FASEB Journal*, v. 22, n. 5, p. 1512–1520, 30 maio 2008.

RISBRIDGER, G. P.; ELLEM, S. J.; MCPHERSON, S. J. Estrogen action on the prostate gland: a critical mix of endocrine and paracrine signaling. *Journal of Molecular Endocrinology*, v. 39, n. 3, p. 183–188, set. 2007.

ROCHEL, S. S. et al. Lobe identity in the Mongolian gerbil prostatic complex: a new rodent model for prostate study. *Anatomical record (Hoboken, N.J. : 2007)*, v. 290, n. 10, p. 1233–1247, out. 2007.

ROCHEL-MAIA, S. S. et al. Estrogen receptors alpha and beta in male and female gerbil prostates. *Biology of Reproduction*, v. 88, n. 1, jan. 2013a.

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

ROCHESTER, J. R. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reproductive Toxicology*, dez. 2013.

RODPRASERT, W.; TOPPARI, J.; VIRTANEN, H. E. Environmental toxicants and male fertility. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, v. 86, p. 102298, fev. 2023.

RODRÍGUEZ, D. A. O. et al. Intrauterine exposure to bisphenol A promotes different effects in both neonatal and adult prostate of male and female gerbils (*Meriones unguiculatus*). *Environmental Toxicology*, v. 31, n. 12, p. 1740–1750, dez. 2016.

RODRÍGUEZ, R. et al. Presence of neuroendocrine cells during postnatal development in rat prostate: Immunohistochemical, molecular, and quantitative study. *The Prostate*, v. 57, n. 2, p. 176–185, 1 out. 2003.

ROSS, MICHAEL H; PAWLINA, W. *Histologia: Texto e Atlas em Correlação com Biologia Celular e Molecular*. [s.l: s.n.].

RUBIN, B. S. et al. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. *Environmental Health Perspectives*, v. 109, n. 7, p. 675–680, 2001.

RUBIN, B. S. Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 127, n. 1–2, p. 27–34, out. 2011.

RUIZ, T. F. R. et al. The Mongolian Gerbil as a Useful Experimental Model in Reproductive Biology. *Reproductive Sciences*, 25 jan. 2023.

RUMPOLD, H. et al. The development of benign prostatic hyperplasia by trans-differentiation of prostatic stromal cells. *Experimental Gerontology*, v. 37, n. 8–9, p. 1001–1004, ago. 2002.

SANTOS, N. J. et al. Mucinous metaplasia in Pten conditional knockout mice and mucin family genes as prognostic markers for prostate cancer. *Life Sciences*, v. 293, 15 mar. 2022.

SCINICARIELLO, F.; BUSER, M. C. Serum testosterone concentrations and urinary bisphenol a, benzophenone-3, triclosan, and paraben levels in male and female children and adolescents: NHANES 2011–2012. *Environmental Health Perspectives*, v. 124, n. 12, p. 1898–1904, 1 dez. 2016.

SHAPPELL, S. B. et al. 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, n. 6, p. 2270–2305, 15 mar. 2004.

SILVA, R. S. et al. Steroidal hormone and morphological responses in the prostate anterior lobe in different cancer grades after Celecoxib and Goniothalamine treatments in TRAMP mice. *Cell Biology International*, v. 42, n. 8, p. 1006–1020, 1 ago. 2018.

SILVERTHORN, D. U. *Fisiologia Humana Silverthorn*. [s.l: s.n.].

SKINNER, M. K.; MANIKKAM, M.; GUERRERO-BOSAGNA, C. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Reproductive Toxicology*, v. 31, n. 3, p. 337–343, 2011.

SORIANO, S. et al. Bisphenol A Regulates Sodium Ramp Currents in Mouse Dorsal Root Ganglion Neurons and Increases Nociception. *Scientific Reports*, v. 9, n. 1, p. 10306, 16 jul. 2019.

TAKAO, T. et al. Exposure with the environmental estrogen bisphenol a disrupts the male reproductive tract in young mice. *Life Sciences*, v. 65, n. 22, p. 2351–2357, out. 1999.

TAPLIN, M. E.; HO, S.-M. The Endocrinology of Prostate Cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, v. 86, n. 8, p. 3467–3477, ago. 2001.

TAYLOR, J. A. et al. Reduced body weight at weaning followed by increased post-weaning growth rate interacts with part-per-trillion fetal serum concentrations of bisphenol A (BPA) to impair glucose tolerance in male mice. *PLoS ONE*, v. 13, n. 12, 1 dez. 2018.

TEILMANN, G. et al. Putative effects of endocrine disruptors on pubertal development in the human. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, v. 16, n. 1, p. 105–121, 2002.

TUXHORN, J. A.; AYALA, G. E.; ROWLEY, D. R. Reactive stroma in prostate cancer progression. *The Journal of urology*, v. 166, n. 6, p. 2472–83, dez. 2001.

ÜNÜVAR, T.; BÜYÜKGEBİZ, A. Fetal and neonatal endocrine disruptors. *JCRPE Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, v. 4, n. 2, p. 51–60, 2012.

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

VERZE, P.; CAI, T.; LORENZETTI, S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nature Reviews Urology*, v. 13, n. 7, p. 379–386, 1 jul. 2016.

WANG, H. et al. Anti-androgenic mechanisms of Bisphenol A involve androgen receptor signaling pathway. *Toxicology*, v. 387, p. 10–16, jul. 2017.

WEIBEL, E. R. Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*, v. 12, p. 131–155, 1963.

WEIHUA, Z. et al. A role for estrogen receptor β in the regulation of growth of the ventral prostate. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 98, n. 11, p. 6330–6335, 22 maio 2001.

WETHERILL, Y. B. et al. In vitro molecular mechanisms of bisphenol A action. *Reproductive Toxicology*, v. 24, n. 2, p. 178–198, ago. 2007.

ZHU, Y.-S. Receptor Isoform and Ligand-Specific Modulation of Dihydrotestosterone-Induced Prostate Specific Antigen Gene Expression and Prostate Tumor Cell Growth by Estrogens. *Journal of Andrology*, v. 26, n. 4, p. 500–508, 1 jul. 2005.

ZHU, Y.-S.; SUN, G.-H. 5α -Reductase Isozymes in the Prostate. *Journal of medical sciences (Taipei, Taiwan)*, v. 25, n. 1, p. 1–12, 2005.

ZHUANG, W. et al. Association of Serum Bisphenol-A Concentration and Male Reproductive Function among Exposed Workers. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*, v. 68, n. 1, p. 38–45, 3 jan. 2015.

ANEXO A – Certificado Comissão de Ética



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

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS – IBILCE/UNESP-CSJRP

CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Efeitos da exposição materna ao bisfenol A sobre a próstata de gerbilos (*Meriones unguiculatus*) adultos e senescentes", registrada com o nº. 218/2019 - CEUA, sob a responsabilidade do Professor Doutor Sebastião Roberto Taboga, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou de ensino), encontra-se de acordo com os Preceitos da Lei nº 11.794, de 08 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle da Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA), do IBILCE/UNESP, em 27 de fevereiro de 2020.

Finalidade	() Ensino (X) Pesquisa Científica
Vigência da autorização	01/04/2020 a 01/04/2023
Espécie/linhagem/Raça	<i>Meriones unguiculatus</i>
Nº de animais	150
Peso/Idade	70 g/ 03 meses e 01 ano
Sexo	Macho e fêmea
Origem	Biotério do Departamento de Biologia do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – UNESP/Campus São José do Rio Preto - SP.

São José do Rio Preto, 02 de março de 2020.


Profa. Dra. Eliane Gonçalves de Freitas
Presidente da CEUA

Observações:

- 1) O Relatório Final deverá ser encaminhado em Formulário próprio à CEUA no prazo de até 30 (trinta) dias após o término da pesquisa;
- 2) Qualquer alteração na pesquisa deverá ser encaminhada à CEUA para apreciação.

Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas – Comissão de Ética no Uso de Animais
Rua Cristóvão Colombo, 2265 - Jardim Nazareth - CEP 15054-000 São José do Rio Preto - SP - Brasil
Tel: (17) 3221-2480 / 3221-2563