

RESSALVA

Atendendo solicitação do autor, o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 05/03/2022.



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

Gustavo Matheus Amaro

**EFEITOS DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NA PROGRESSÃO DO
CÂNCER DE PRÓSTATA**

São José do Rio Preto
2020

Gustavo Matheus Amaro

**EFEITOS DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NA PROGRESSÃO DO
CÂNCER DE PRÓSTATA**

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

Financiadora: CNPq (130964/2018-2)
FAPESP (2018/21891-4)

Orientadora: Prof^a. Dr^a Rejane Maira Góes

São José do Rio Preto
2020

A485e Amaro, Gustavo Matheus
Efeitos dos ácidos graxos ômega-3 na progressão do câncer de
próstata / Gustavo Matheus Amaro. -- São José do Rio Preto, 2020
70 p. : il., tabs.

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

1. Câncer de próstata. 2. Dieta. 3. Ácidos graxos ômega-3. 4.
Receptores nucleares. 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.

Gustavo Matheus Amaro

**EFEITOS DOS ÁCIDOS GRAXOS ÔMEGA-3 NA PROGRESSÃO
DO CÂNCER DE PRÓSTATA**

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

Financiadora: CNPq (130964/2018-2)
FAPESP (2018/21891-4)

Comissão Examinadora

Prof^ª. Dr^ª. Rejane Maira Góes
Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Câmpus de São José do Rio Preto, SP

Prof^ª. Dr^ª. Ana Paula Girol
Faculdades Integradas Padre Albino (FIPA) – Catanduva, SP

Dra. Larissa Akemi Kido de Barros
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) – Campinas, SP

São José do Rio Preto
5 de março de 2020

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, **Carmen e José Augusto**, por sempre me apoiarem em minhas decisões.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Rejane Maira Góes**, por ter me proporcionado a oportunidade de desenvolver esse projeto, e por todas as suas contribuições para o meu crescimento pessoal e profissional.

Aos meus colegas do **Laboratório de Histofisiologia da Reprodução e Desregulação Endócrina**, **Alana, Guilherme, Tatiane e Vanessa** e aos colegas do **Laboratório de Microscopia e Microanálises**, **Carolina, Ellen, Fernanda, Luís Henrique, Mariele, Nayara e Simone**, por todos esses anos de convívio, apoio e por todo o aprendizado.

As minhas amigas, **Ana Carolina, Bruna, Jéssica, Letícia** por estarem comigo desde o início da graduação, por todos esses anos de amizade, todas as risadas e discursos de motivação nos momentos difíceis.

À profa. **Valéria Helena Alves Cagnon Quitete** pela colaboração na realização desse projeto

Ao **Luiz Roberto Falleiros Jr** e **Maysa Succi** pelo apoio técnico sempre que necessário.

Ao **CNPq**, pela bolsa de Mestrado concedida (130964/2018-2) e à **FAPESP** pelo auxílio financeiro (2018/21891-4).

Ao Programa de Pós-Graduação em **Biociências** por proporcionar um curso de qualidade aos seus alunos.

Agradeço a todos que participaram e contribuíram de alguma forma para a conclusão dessa etapa.

Resumo

O câncer de próstata (CaP) é um dos tipos mais recorrentes de câncer em homens e o consumo excessivo de lipídeos saturados favorece o seu desenvolvimento. Ao contrário, dietas ricas em ácidos graxos poli-insaturados (PUFA) tipo ômega-3 (n-3) tem sido associadas com menor incidência do CaP. O presente trabalho avaliou as repercussões do consumo de ácidos graxos PUFAs n-3 da série marinha, ácido docosahexaenoico (DHA) e ácido eicosapentaenoico (EPA), sobre a progressão tumoral na próstata ventral de camundongos transgênicos para o adenocarcinoma de próstata (TRAMP). Camundongos TRAMP foram alimentados com dieta padrão e eutanasiados com 8 (C8), 12 (C12) e 20 (C20) semanas de vida ou então alimentados com uma dieta rica em óleo de peixe (10% óleo de peixe) a partir da oitava semana de vida e então eutanasiados com 12 (T12) ou 20 semanas (T20). Os resultados adquiridos demonstraram o aumento na proliferação celular bem como na expressão tecidual do receptor de andrógeno (AR) e glicocorticoide (GR) e no número de linfócitos T na próstata dos grupos controles conforme o aumento da idade e da agressividade das lesões. A intervenção dietética com PUFAs n-3 proporcionou a preservação do microambiente glandular levando a uma menor frequência de lesões proliferativas, indicando um atraso na progressão tumoral, onde foi observado níveis de proliferação celular, da expressão tecidual de AR e GR e de linfócitos T inferiores que seus controles de mesma idade. Ainda, o consumo de DHA/EPA promoveu uma melhora no perfil metabólico dos animais que apresentaram uma redução nos níveis de triglicérides e colesterol. Assim, concluímos que a incorporação de DHA/EPA na dieta é capaz de reduzir a severidade da doença, levando ao atraso da progressão tumoral, destacando que a intervenção dietética é um mecanismo eficaz de modular a progressão tumoral, podendo ser utilizada em novas abordagens terapêuticas para o CaP.

Palavras-chave: Câncer de próstata. Dieta. Ácidos graxos ômega-3. Receptores nucleares.

Abstract

Prostate cancer (PCa) is one of the most frequent cancers among male individual and saturated lipid intake is linked to its development. However, diets rich in omega-3 (n-3) polyunsaturated fatty acid (PUFA) have been associated to lower PCa development risk. The present study assessed the outcome of the marine n-3 PUFA intake, docosahexaenoic acid (DHA) and eicosapentaenoic acid (EPA), upon tumor progression at the transgenic adenocarcinoma of the mouse prostate (TRAMP). TRAMP mice were chow-fed and euthanized at 8 (C8), 12 (C12) and 20th (C20) week of age or fed with a fish oil-enriched diet from 8 to 12 (T12) or 20th (T20) week of age and then euthanized. The results indicated an increase in proliferation rate, tissue expression of androgen receptor (AR) and glucocorticoid receptor (GR) and the number of T-cells at the prostate of the control groups according to the increase of age and aggressiveness of the lesions. Dietary intervention with n-3 PUFA led to the maintenance of the glandular microenvironment, highlighted by a reduction of the frequency of proliferative lesions, indicating a delay in PCa progression whereas the levels of cell proliferation, tissue expression of AR and GR and the number of T-cells were lower than the control groups of the same age. Also, DHA/EPA intake promoted a lowering effect of serum triglycerides and cholesterol, improving the metabolic profile of these animals. Thereby incorporation of DHA/EPA on diet is capable of decrease the severity of PCa by delaying the disease progression, highlighting that dietary interventions are effective mechanisms to modulate tumor progression and may be used in new therapeutic approaches in PCa.

Keywords: Prostate cancer. Diet. Omega-3 fatty acids. Nuclear receptors.

Lista de abreviações

11 β -HSDII	11 β -hidroxisteróide desidrogenase II
17-HDHA	17-hidroperóxido docosahexaenoico
AA	ácido araquidônico
ABC	complexo avidina-biotina
ADT	terapia de ablação androgênica
Akt	proteína cinase B
ALA	ácido alfa-linolênico
AR	receptor de andrógeno
Bmp 7	proteína morfogenética óssea sete
CaP	câncer de próstata
CD3	<i>cluster</i> de diferenciação 3
CIT	carcinoma <i>in situ</i>
CK	citoqueratina
COX	ciclo-oxigenase
CRPC	câncer de próstata resistente à castração
CYP	citocromo P-450
CYP-17	17 α -hidroxilase/17,20-liase
DHA	ácido docosahexaenoico
EPA	ácido eicosapentaenoico
ER	receptor de estrógeno
ERO	espécie reativa de oxigênio
GF	fator de crescimento
GR	receptor de glicocorticóide
H ₂ O ₂	peróxido de hidrogênio
HBP	hiperplasia prostática benigna
HGPIN	neoplasia intra-epitelial prostática de alto grau
IUPAC-IUB	união internacional de química pura e aplicada e união internacional de bioquímica
LA	lobo anterior
LD	lobo dorsal
LDL	lobo dorsolateral
LGPIN	neoplasia intra-epitelial prostática de baixo grau

LHRH	hormônio liberador do hormônio luteinizante
LL	lobo lateral
LOX	lipo-oxigenase
LV	lobo ventral
MEC	matriz extracelular
mTOR	alvo da rapamicina em mamíferos
n-3	ômega-3
n-6	ômega-6
NF-kb	fator nuclear kappa b
NSAA	anti-androgênico não esteroideal
Pgc1 α	co-ativador 1 alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissomo gama
PHH3	histona H3 fosforilada
PIN	neoplasia intra-epitelial prostática
PPAR γ	receptor ativado por proliferador de peroxissomo tipo gama
PSA	antígeno prostático específico
PTEN	proteína homóloga de fosfatase e tensina
PUFA	ácido graxo poli-insaturado
SAA	anti-androgênico esteroideal
SV40	vírus símio 40
Tag	antígeno T
TGF- β	fator de crescimento transformante beta
TRAMP	camundongo transgênico para adenocarcinoma de próstata
Ucp1	proteína desacopladora 1
UDAC	adenocarcinoma indiferenciado
VS	vesícula seminal
ZC	zona central da próstata humana
ZP	zona periférica da próstata humana
ZT	zona de transição da próstata humana
α SMA	alfa actina do músculo liso

SUMÁRIO

1. Introdução	9
1.1 Morfologia prostática	9
1.2 Ácidos graxos e suas implicações na saúde	11
1.3 Câncer de próstata e Camundongo transgênico para adenocarcinoma de próstata (TRAMP)	15
2. Problemática do estudo	19
2.1 Implicações dos PUFA n-3 na morfofisiologia prostática	19
3. Objetivos gerais	22
4. Objetivos específicos	22
5. Resultados	22
6. Manuscrito – O consumo de PUFA n-3 atrasa a progressão tumoral na próstata ventral de camundongos TRAMP	23
6.1 Introdução	24
6.2 Material e Métodos	26
6.2.1 <i>Delineamento Experimental</i>	26
6.2.2 <i>Análises biométricas e metabólicas</i>	26
6.2.3 <i>Análise histopatológica</i>	27
6.2.4 <i>Análises Imuno-histoquímicas</i>	27
6.2.5 <i>Análises estatísticas</i>	28
6.3. Resultados	28
6.3.1 <i>O consumo de DHA/EPA modula o perfil metabólico de camundongos TRAMP</i>	28
6.3.2 <i>O consumo de DHA/EPA atrasa a progressão tumoral no camundongo TRAMP</i>	29
6.3.3 <i>A dieta enriquecida com DHA/EPA modula a proliferação celular e a expressão tecidual de receptores nucleares envolvidos na resposta a hormônios esteroides</i>	30
6.3.4 <i>O consumo a médio prazo de DHA/EPA reduz o recrutamento de linfócitos T para a próstata de camundongos TRAMP</i>	31
6.4. Discussão	31
Referências	38
Conclusões	44
Tabelas	45
Imagens	48
Referências	59

1. Introdução

1.1 Morfologia prostática

A próstata é uma glândula acessória do sistema reprodutor masculino de mamíferos e que apresenta um papel importante na reprodução (MURASHIMA et al., 2015). Sua secreção é rica em íons e proteínas (KAVANAGH, 1983) que influenciam a motilidade e sobrevivência dos espermatozoides (GERSHBEIN; THIELEN, 1988), os quais são critérios importantes para se avaliar a função reprodutiva (FREITAS et al., 2017).

Em humanos, essa glândula localiza-se no compartimento subperitoneal, entre o diafragma pélvico e a cavidade peritoneal, circundando a uretra prostática (LEE et al., 2011). Ainda, em humanos, a próstata é classificada em três zonas distintas: zona periférica (ZP), zona central (ZC) e zona de transição (ZT), que, em condições normais, representam, respectivamente, 75, 25 e 5% do volume total da glândula (LEE et al., 2011; AARON et al., 2016). A próstata é composta por um arranjo complexo de estruturas ducto-acinares, o que resulta em uma glândula de estrutura túbulo-alveolar (CUNHA et al., 1987), na qual é possível diferenciar três compartimentos de grande importância para a biologia prostática: o epitélio glandular, o lúmen glandular e o estroma, os quais apresentam diferentes populações celulares.

O epitélio prostático é composto por diferentes tipos celulares que vão variar em sua morfologia e marcadores específicos. As células luminiais, colunares e secretoras, expressam citoqueratina (CK) 8 e 18. Abaixo da camada de células luminiais encontram-se e células basais não secretoras, positivas para CK5, CK14 e p63, que formam uma camada contínua no epitélio prostático humano que se apoia na membrana basal, o que não é observado em roedores, na qual se apresentam de forma descontínua (TOIVANEN; SHEN, 2017). Ademais, é possível distinguir mais dois tipos celulares, as células intermediárias, as quais co-expressam marcadores de células luminiais e basais e, por fim, em menor frequência dos demais tipos, observam-se células neuroendócrinas, positivas para cromogranina A, serotonina e enolase neurônio específica (HUDSON, 2003; UZGARE et al., 2004).

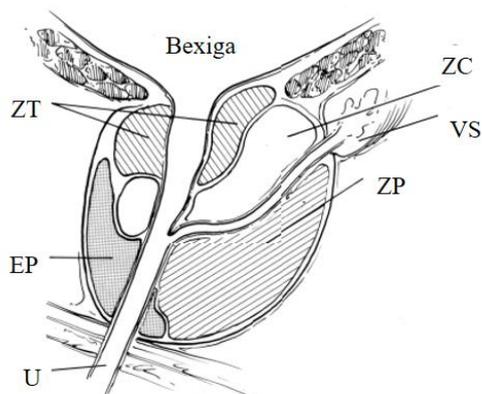
O compartimento estromal também é marcado pela presença de diferentes tipos celulares. Nele pode-se observar a presença de células musculares lisas adjacentes ao

epitélio glandular que exibem função contrátil, auxiliando na expulsão no fluido prostático que irá compor o ejaculado. O estroma ainda vai conter uma grande população de fibroblastos, responsáveis pela secreção de componentes da matriz extra celular (MEC), tais como: elementos fibrilares (e.g. colágeno, elastina), glicoproteínas e proteoglicanos, além de fatores de crescimento (GFs) que regulam a histofisiologia prostática, modulando diversos processos biológicos como a proliferação e morte celular, bem como a própria atividade fisiológica da glândula (TUXHORN et al., 2001, 2002). Adicionalmente, encontram-se no estroma, vasos sanguíneos, células do sistema imune e nervos. A interação recíproca entre esses compartimentos, i.e. interação epitélio-estroma, é essencial à manutenção da biologia dessa glândula e, conseqüentemente, fatores que afetem esse processo podem levar ao estabelecimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas (CUNHA; WANG, 2002; ELO et al., 2010; LANG; HASHITANI, 2017; COLEMAN, 2018).

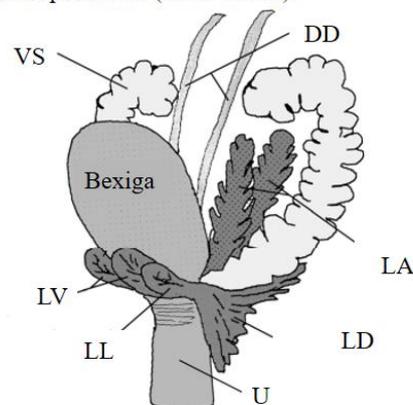
Em roedores, que constituem um modelo amplamente utilizado para o estudo da morfofisiologia prostática, a organização anatômica da próstata difere do que é observado em humanos. Nesse grupo, observa-se que esta glândula não se dispõe em uma estrutura compacta mas sim em uma estrutura multilobulada denominada complexo prostático (CUNHA et al., 1987). Identificam-se quatro pares de lobos denominados de: lobos anteriores ou glândulas coaguladoras (LA), lobos ventrais (LV), lobos laterais (LL) e lobos dorsais (LD). Em muitas espécies, os lobos laterais e dorsais são considerados como um único lobo por compartilharem um sistema único de ductos, recebendo a denominação de dorsolateral (LDL) (CUNHA et al., 2004; AARON et al., 2016) (Fig. 1). Além da origem embrionária, esses lobos apresentam características morfológicas, histológicas e fisiológicas particulares e também diferenças quanto a regulação hormonal e susceptibilidade para o desenvolvimento de doenças (WU et al., 2004).

Figura 1. Organização anatômica da próstata humana (a) e de roedores (b). Zona de transição (ZT), zonada central (ZC), zona periférica (ZP), vesícula seminal (VS), estroma prostático (EP), uretra (U), ductos deferentes (DD) lobos ventrais (LV), lobos laterais (LL), lobos dorsais (LD), lobos anteriores (LA).

A) Próstata humana (corte sagital)



B) Complexo prostático (visão lateral)



Fonte: TOIVANEN; SHEN, 2017, adaptado.

1.2 Ácidos graxos e suas implicações na saúde

Evidências crescentes nos últimos anos destacam que a alimentação tem um impacto direto em nossa saúde (SHANG et al., 2017; ZÁRATE et al., 2017), havendo grande destaque para o consumo de lipídeos, em especial os ácidos graxos, devido as suas implicações clínicas e metabólicas (BHANDARKAR et al., 2018; KUDA et al., 2018).

O termo ácido graxo é usado para designar um grupo de moléculas que são caracterizadas por serem compostas por uma cadeia de ácido carboxílico e que podem ser hidrolisadas de fontes naturais como gorduras e óleos (IUPAC-IUB, 1977; RUSTAN; DREVON, 2005). Diferentes nomes podem ser atribuídos para o mesmo ácido graxo, entretanto, recomenda-se a utilização da nomenclatura sistemática proposta pela *União Internacional de Química Pura e Aplicada* e *União Internacional de Bioquímica* (IUPAC-IUB), onde o nome é baseado no número de átomos de carbonos e número e posição de insaturação em relação ao grupo carboxila (COOH). Outras características também são identificadas, como, por exemplo, a configuração das insaturações (i.e. *cis* (Z) ou *trans* (E)), hétero-átomos, entre outras (IUPAC-IUB, 1977).

Ainda que a nomenclatura da IUPAC-IUB seja a preconizada, em termos práticos, nomes simplificados acabam sendo mais aplicados na literatura científica (Tabela 1). Dessa forma, a nomenclatura simplificada tem como característica em comum associar a fórmula C:I e o sistema de nomenclatura ômega ou delta. Nesse contexto, C representa o

número de carbonos e I o número de insaturações ao longo da cadeia de carbono e, por fim, a nomenclatura ômega (n) indica a localização da primeira insaturação em relação ao grupo metil (CH₃), ao passo que a nomenclatura delta (Δ) expressa à posição de todas as insaturações em relação ao grupo carboxila (COOH) (RUSTAN; DREVON, 2005; RATNAYAKE; GALLI, 2009). A nomenclatura simplificada, além de conferir praticidade para a escrita científica é útil pela própria natureza das reações de dessaturação e alongação que ocorrem em mamíferos (MEESAPYODSUK; QIU, 2012).

Tabela 1. Exemplos de nomenclatura de dois ácidos graxos seguindo as recomendações da IUPAC

Nomes		Abreviações*	
Comum	Nomenclatura sistemática	Δ	n
Ácido araquidônico	Ácido todas-cis-5,8,11,14-eicosatetraenóico	20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$	20:4, n-6
Ácido α -linolênico	Ácido todas-cis-9,12,15-octadecatrienóico	18:3 $\Delta^{9,12,15}$	18:3, n-3

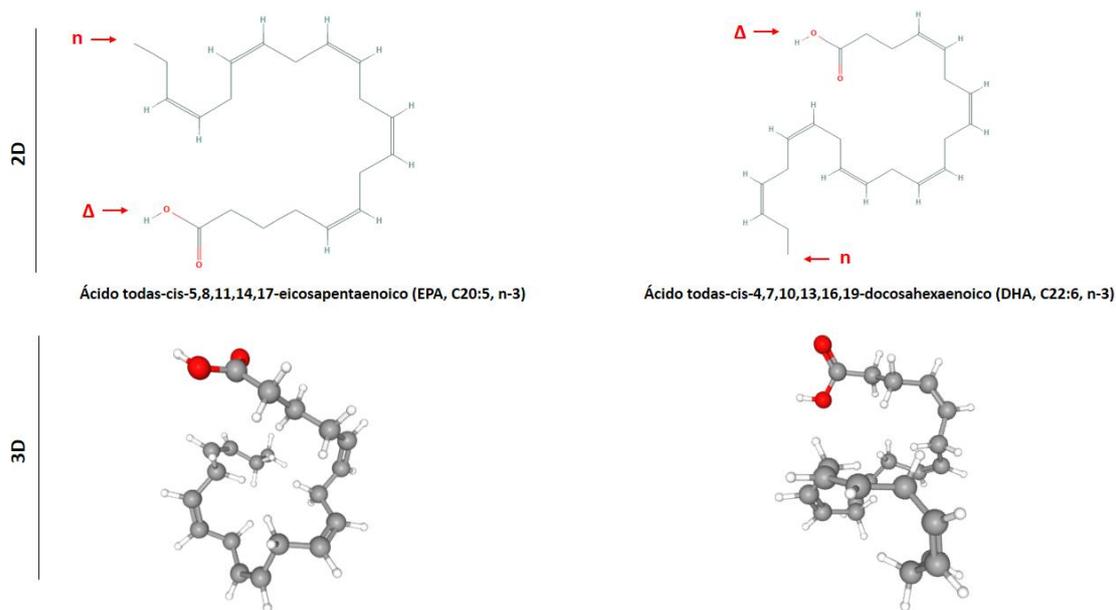
*Referente ao grupo carboxila (COOH - nomenclatura Δ) ou metil (CH₃ - nomenclatura n).

Fonte: Baseado em RATNAYAKE; GALLI, 2009.

No que diz respeito à dieta, com base em recomendações internacionais, sugere-se que o consumo diário de lipídeos não ultrapasse 30% do total de calorias ingeridas (TRUMBO et al., 2002; LICHTENSTEIN et al., 2006). Nesse contexto, ressalta-se ainda que algumas classes de lipídeos são preferíveis ao consumo, como os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) ômega-3 (n-3) (PLOURDE; CUNNANE, 2007; ZÁRATE et al., 2017), entre eles, o ácido eicosapentaenoico (EPA, 20:5, n-3) e o ácido docosahexaenoico (DHA, 22:6, n-3) (Fig. 2). O consumo desses n-3 tem sido associado a diversos benefícios fisiológicos em quadros de resistência à insulina (FLACHS et al., 2006; LUO et al., 2016), doenças cardiovasculares (NIAZI et al., 2017) e neurodegenerativas (CHE et al., 2018).

A obtenção desses PUFAs ocorre majoritariamente pela dieta, através do consumo de peixes – em especial de água fria – e pela suplementação alimentar com óleo de peixe (SCHUCHARDT; HAHN, 2013; JACOBSEN, 2015), ou então pela bioconversão do PUFA essencial, ácido α -linolênico (ALA), por reações de alongação e dessaturação do esqueleto carbônico (SPRECHER, 2000). Todavia, o processo de bioconversão é

particularmente ineficiente (BURDGE; WOOTTON, 2002; BURDGE; CALDER, 2005; PLOURDE; CUNNANE, 2007). Sabe-se que a eficiência de conversão depende de: (i) fatores hormonais, onde mulheres apresentam maior capacidade de bioconversão que homens, pois o estrógeno é capaz de aumentar a expressão de uma das enzimas envolvidas no processo (GILTAY et al., 2004; KITSON et al., 2013), e (ii) da razão da ingestão das diferentes classes de ácidos graxos, considerando que ocorre competição pelas enzimas envolvidas nesse processo, as quais são compartilhadas com a via biossintética dos ômega-6 (n-6) (NAKAMURA; NARA, 2004; MEESAPYODSUK; QIU, 2012) (Fig. 3). Com isso, altas razões n-6/n-3 inibem a biossíntese de PUFAs n-3 (GERSTER, 1998; SAINI; KEUM, 2018). Assim, considerando que a dieta ocidental é rica em PUFAs n-6, (SIMOPOULOS, 2002; SCHMITZ; ECKER, 2008), a suplementação alimentar com PUFAs n-3 tem sido recomendada por profissionais da saúde (PLOURDE; CUNNANE, 2007), em doses que variam de 200mg à até 4g/dia, dependendo da condição de saúde do indivíduo (KRIS-ETHERTON et al., 2009).

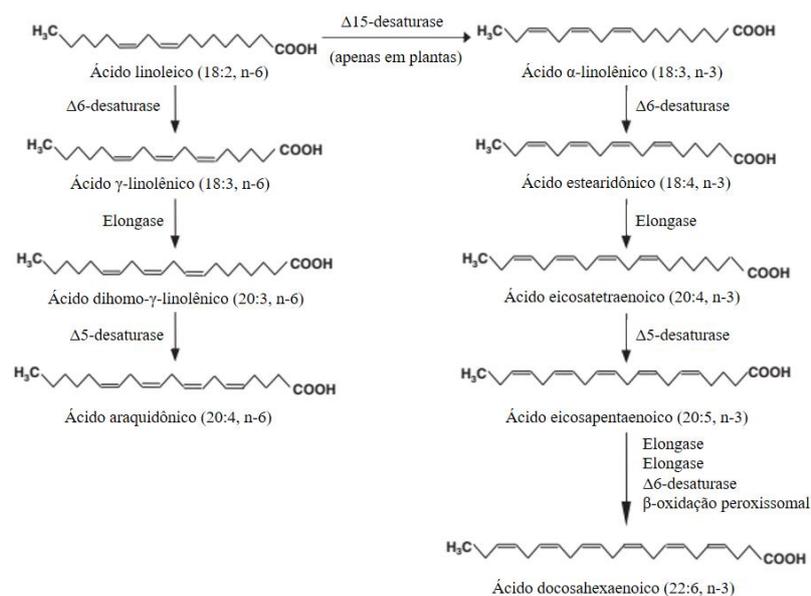


Fonte: Extraído de: PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Os PUFAs são metabolizados principalmente no fígado, no retículo endoplasmático liso, e então exportados para os demais órgãos, onde podem ser incorporados aos fosfoglicerídeos de membrana (ABBOTT et al., 2012; DAVIDSON, 2013; KUDA et al., 2018). Os PUFAS podem, então, ser recrutados e metabolizados pelas enzimas ciclo-oxigenase (COX), lipo-oxigenase (LOX) e citocromo P-450 (CYP) (ZELDIN, 2001) levando a formação de lipídeos bioativos que modulam

diferencialmente a fisiologia celular. Interessantemente, observa-se que os efeitos biológicos desses metabólitos dependem do ácido graxo precursor, de modo que na maior parte dos casos, os PUFAs n-6 e n-3 apresentam efeitos antagônicos (KHADGE; SHARP; et al., 2018). Os metabólitos derivados dos PUFAs n-6, particularmente do ácido araquidônico (AA, C:20:4, n-6), apresentam uma natureza pró-inflamatória, além de propiciarem a sobrevivência e proliferação celular (WANG; DUBOIS, 2010). Em contrapartida, o metabolismo do EPA e do DHA gera metabólitos com propriedades anti-inflamatórias e anti-proliferativas (DALLI et al., 2013; KHADGE; THIELE; et al., 2018). Assim, devido a essas características contrastantes, a razão n-6/n-3 da dieta tem sido associada à capacidade de modular o risco do desenvolvimento de diversas doenças como obesidade, dislipidemia, diabetes e câncer (CALDER, 2011; WILLIAMS et al., 2011; NASSAR et al., 2018).

Figura 3. Via biossintética dos ácidos graxos poli-insaturados ômega-6 (esquerda) e ômega-3 (direita).



Fonte: CALDER, 2011, adaptado.

Em vista das crescentes evidências da importância dos lipídeos na alimentação (ZÁRATE et al., 2017; LI et al., 2019), inúmeros estudos procuraram compreender o impacto do seu consumo e metabolismo na modulação do risco de desenvolvimento de doenças (NIAZI et al., 2017; SHANG et al., 2017; BHANDARKAR et al., 2018). No que diz respeito à saúde prostática, sabe-se que o consumo excessivo de lipídeos está associado ao desenvolvimento de hiperplasia prostática benigna (HBP) (SUZUKI et al., 2002; VIKRAM; RAMARAO, 2011) e maiores incidências de câncer de próstata

(WILLIAMS et al., 2011; SHANKAR et al., 2016; NASSAR et al., 2018). Estudos com roedores reforçam essa associação do alto consumo de lipídeos com patologias prostáticas, onde dietas hiperlipídicas são responsáveis por modular o microambiente prostático, favorecendo o desenvolvimento de HBP (SILVA et al., 2015; CALMASINI et al., 2018) além de alterar a sinalização hormonal e vias de proliferação e sobrevivência celular, promovendo uma maior incidência de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas, e favorecendo o estabelecimento de focos inflamatórios (RIBEIRO; PINTO; MAEDA; et al., 2012; RIBEIRO; PINTO; RAFACHO; et al., 2012; JESUS, DE et al., 2015).

Todavia, apesar da quantidade de lipídeos da dieta ser um fator relevante a ser considerado, estudos demonstraram que a natureza dos ácidos graxos bem como o período de exposição levam a uma resposta tecidual prostática diferente. O consumo de ácidos graxos insaturados e saturados é responsável por alterar a expressão de receptores nucleares envolvidos na resposta hormonal (receptores de andrógeno – AR - e de estrógeno α e β – ER α ER β) e metabolismo de lipídeos (PPAR γ – receptor ativado por proliferador de peroxissomo) promovendo um estado hiperproliferativo no epitélio glandular (PYTLOWANCIV et al., 2016) e até mesmo acelerar a progressão do câncer de próstata (HAYASHI et al., 2018; LIU et al., 2019). Por outro lado, o consumo de ALA leva à redução da expressão do AR e PPAR γ , efeito associado a menor proliferação celular (ESCOBAR et al., 2009).

1.3 Câncer de próstata e Camundongo transgênico para adenocarcinoma de próstata (TRAMP)

O câncer de próstata (CaP) atualmente figura entre as neoplasias mais frequentes em indivíduos do sexo masculino a nível nacional e mundial (SIEGEL et al., 2020). Sua etiologia é extremamente complexa e ainda não é totalmente compreendida, contudo, sabe-se que a interação entre fatores genéticos e ambientais é fundamental para a gênese da doença, sendo que a dieta é nitidamente reconhecida como um fator ambiental capaz de modular o risco do desenvolvimento de diferentes tipos de câncer, incluindo o CaP (KOLONEL, 2001; WILSON et al., 2002; CHEN et al., 2007; VIKRAM; RAMARAO, 2011). A detecção precoce do CaP é particularmente difícil uma vez que em seus estágios iniciais a doença é assintomática (TABAYOYONG; ABOUASSALY, 2015) e quando presentes, os sintomas se assemelham aos da hiperplasia prostática benigna (HBP), o que dificulta o diagnóstico (MUSIAŁA et al., 2019).

Assim, uma vez detectado, as principais intervenções vão se basear em: (i) vigilância ativa, para os casos de CaP de baixo risco (COOPERBERG, 2016); (ii) prostatectomia radical (PR); (iii) radioterapia (RTP) e (iv) castração química, i.e. terapia de ablação androgênica (ADT), ou cirúrgica, i.e. orquectomia bilateral, individualmente, ou em associação a PR ou RTP (HEIDENREICH et al., 2011; ALEX et al., 2016). Apesar do tratamento do CaP localizado ser bem sucedido com a PR ou a RTP, muitos pacientes apresentam a reincidência da doença e, na maioria dos casos, com perfil metastático (WEINER et al., 2016). Assim, atualmente, o tratamento mais frequente para o CaP, incluindo os casos de reincidência, é a ADT (GILBERT et al., 2011) (Tab. 2), contudo, inevitavelmente, a maior parte dos indivíduos sob ADT desenvolvem um fenótipo resistente, i.e. câncer resistente à castração (CRPC), o que resulta na progressão da doença (CORNFORD et al., 2017).

Tabela 2. Exemplos de fármacos utilizados na ADT.

Mecanismo de ação	Classificação	Exemplo de droga
Redução dos níveis de andrógeno	Agonista de LHRH	Gosserrelina
	Antagonista de LHRH	Degarelix
	Inibidor da enzima CYP-17	Acetato de abiraterona
Inibição da ligação de andrógenos ao AR	Anti-androgênicos não esteroidais (NSAAs)	Flutamida (Primeira geração de NSAAs)
		Enzalutamida (Segunda geração de NSAAs)
Inibição da ligação de andrógenos ao AR e supressão da síntese gonadal	Anti-androgênicos esteroidais (SAAs)	Acetato de ciproterona

LHRH: Hormônio liberador do hormônio luteinizante; CYP-17: 17 α -hidroxilase/17,20-liase – enzima chave na síntese de andrógenos.

Fonte: MUSIAŁA et al., 2019, adaptado.

Dessa maneira, muitos esforços são voltados para compreender melhor os aspectos envolvidos nos processos de iniciação e progressão tumoral, com base em

modelos *in vivo* e *in vitro*, o que possibilita traçar novas abordagens terapêuticas (HAO et al., 2018; WATT et al., 2019). Assim, o uso de camundongos transgênicos da linhagem TRAMP (*Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate*), estabelecida em 1995 por Greenberg e colaboradores (GREENBERG et al., 1995), constitui um bom modelo para a investigação do CaP uma vez que a progressão da doença ocorre de forma similar ao que se observa em humanos.

A iniciação e progressão do CaP é dependente de uma grande variedade de fatores, contudo, o estímulo androgênico apresenta um protagonismo nesses processos (TINDALL; LONERGAN, 2011; SHAFI et al., 2013). Camundongos TRAMP apresentam o desenvolvimento da doença de forma dependente de andrógenos, (GREENBERG et al., 1994; KIDO et al., 2019), além de apresentarem mutações espontâneas no gene do AR (HAN et al., 2001), o que pode contribuir para a evolução a um fenótipo andrógeno-independente (GINGRICH et al., 1997; BONO et al., 2008).

O modelo foi inicialmente estabelecido e caracterizado a partir do *background* genético de camundongos C57BL/6 (B6) e, posteriormente, constatou-se que o estabelecimento e a progressão do tumor era mais rápido em camundongos F1 do cruzamento de fêmeas TRAMP C57BL/6 (B6) com camundongos da linhagem FVB (GREENBERG et al., 1995; GINGRICH et al., 1999), sendo então, o *background* FVB altamente utilizado atualmente (CONLON et al., 2015; NOGUEIRA-PANGRAZI et al., 2018; SILVA et al., 2019). O desencadeamento da carcinogênese prostática nesses animais é dado pela expressão do antígeno T (Tag) do vírus símio 40 (SV40), sob controle da probasina de rato, um elemento andrógeno-dependente (GREENBERG et al., 1994, 1995).

O Tag do SV40 tem sua expressão restrita ao epitélio prostático (GREENBERG et al., 1994) e age como uma oncoproteína, inativando produtos de genes de supressão tumoral como a proteína p53 e retinoblastoma (LANE; CRAWFORD, 1979; LINZER; LEVINE, 1979; DECAPRIO et al., 1988). Assim, os animais passam a apresentar alterações nucleares compatíveis com neoplasias intraepiteliais prostáticas (PIN) a partir da 6ª semana de vida, sendo que a partir da 8ª semana já se pode observar diversos focos de lesões proliferativas na glândula dos animais. Com o decorrer da idade, a doença progride para um fenótipo mais agressivo, onde ocorre uma prevalência de PINs de alto grau (12-18 semanas) e lesões malignas como carcinoma *in situ* e adenocarcinoma indiferenciado (16-22 semanas) (KIDO et al., 2016; KIDO et al., 2019). Ainda, a partir

da 18ª semana passa-se a observar o estabelecimentos de tumores primários (GINGRICH et al., 1999) . Considerando o fato do contexto fisiológico ser preservado, mantendo assim as interações epitélio-estromais (MONTICO et al., 2015; NOGUEIRA-PANGRAZI et al., 2018), estímulos hormonais (SILVA et al., 2017) e processos inflamatórios (KIDO et al., 2016; ALVES et al., 2018), permite a análise de eventos e mecanismos envolvidos na iniciação, progressão tumoral e metástase (GINGRICH et al., 1996).

Conclusões

Os resultados do presente trabalho permitiram concluir:

(I) O consumo de DHA/EPA é capaz de reduzir a severidade do câncer de próstata, atrasando a progressão tumoral na próstata ventral de camundongos TRAMP.

(II) O atraso da progressão tumoral está envolvido com modulação da atividade proliferativa na glândula, mantendo a densidade de células em proliferação semelhante a observada nos animais de oito semanas, estágio que corresponde aos estágios iniciais da carcinogênese.

(III) A intervenção dietética com DHA/EPA mantém a expressão tecidual de AR e GR no compartimento epitelial e estromal, levando a um perfil de expressão semelhantes aos animais de oito semanas, evitando assim o aumento que ocorre com a progressão tumoral.

(IV) O óleo de peixe, quando consumido a médio prazo (três meses), é capaz de reduzir o recrutamento de linfócitos na próstata ventral de camundongos TRAMP.

(V) O DHA/EPA modula o perfil metabólico dos animais, reduzindo os níveis séricos de colesterol e triglicerídeos, assemelhando-se aos animais de oito semanas nos estágios iniciais da carcinogênese.

Referências

AARON, L. T.; FRANCO, O. E.; HAYWARD, S. W. Review of Prostate Anatomy and Embryology and the Etiology of Benign Prostatic Hyperplasia. **Urologic Clinics of North America**, v. 43, n. 3, p. 279–288, 2016.

ABBOTT, S. K.; ELSE, P. L.; ATKINS, T. A.; HULBERT, A. J. Fatty acid composition of membrane bilayers: Importance of diet polyunsaturated fat balance. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1818, n. 5, p. 1309–1317, 2012.

AKINSETE, J. A.; ION, G.; WITTE, T. R.; HARDMAN, W. E. Consumption of high ω -3 fatty acid diet suppressed prostate tumorigenesis in C3(1) Tag mice. **Carcinogenesis**, v. 33, n. 1, p. 140–148, 2012.

ALEX, A. B.; PAL, S. K.; AGARWAL, N. CYP17 inhibitors in prostate cancer : latest evidence and clinical potential. **Therapeutic Advances in Medical Oncology**, p. 267–275, 2016.

ALVES, L. F.; SILVA, R. F. DA; CAGNON, V. H. A. Nintedanib effects on delaying cancer progression and decreasing COX-2 and IL-17 in the prostate anterior lobe in TRAMP mice. **Tissue and Cell**, v. 50, n. December 2017, p. 96–103, 2018.

BHANDARKAR, N. S.; KUMAR, S. A.; MARTIN, J.; BROWN, L.; PANCHAL, S. K. Attenuation of Metabolic Syndrome by EPA/DHA Ethyl Esters in Testosterone-Deficient Obese Rats. **Marine drugs**, v. 182, n. 16, p. 1–22, 2018.

BRASKY, T. M.; TILL, C.; WHITE, E.; et al. Serum phospholipid fatty acids and prostate cancer risk: Results from the prostate cancer prevention trial. **American Journal of Epidemiology**, v. 173, n. 12, p. 1429–1439, 2011.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; et al. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CANCER J CLIN**, v. 68, p. 394–424, 2018.

BURDGE, G. C.; WOOTTON, S. A. Conversion of α -linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. **British Journal of Nutrition**, v. 88, n. 04, p. 411, 2002..

BURDGE, G.; CALDER, P. Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. **Reprod. Nutr. Dev.**, v. 45, p. 581–597,

2005.

CALDER, P. C. Fatty acids and inflammation: The cutting edge between food and pharma. **European Journal of Pharmacology**, v. 668, n. SUPPL. 1, p. S50–S58, 2011.

CALMASINI, F. B.; OLIVEIRA, M. G. DE; ALEXANDRE, E. C.; et al. Obesity-induced mouse benign prostatic hyperplasia (BPH) is improved by treatment with resveratrol: implication of oxidative stress, insulin sensitivity and neuronal growth factor. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 55, p. 53–58, 2018.

CAVAZOS, D. A.; PRICE, R. S.; APTE, S. S.; LINDA, A. Docosahexaenoic Acid Selectively Induces Human Prostate Cancer Cell Sensitivity to Oxidative Stress Through Modulation of NF- κ B. **The Prostate**, v. 1428, n. February, p. 1420–1428, 2011.

CHE, H.; ZHOU, M.; ZHANG, T.; et al. EPA enriched ethanolamine plasmalogens significantly improve cognition of Alzheimer's disease mouse model by suppressing β -amyloid generation. **Journal of Functional Foods**, v. 41, n. September 2017, p. 9–18, 2018.

CHEN, Y. Q.; EDWARDS, I. J.; KRIDEL, S. J.; THORNBURG, T.; BERQUIN, I. M. Dietary fat-gene interactions in cancer. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 26, n. 3–4, p. 535–551, 2007.

CHUNG, B. H.; MITCHELL, S. H.; ZHANG, J.; YOUNG, C. Y. F. Effects of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid on androgen-mediated cell growth and gene expression in LNCaP prostate cancer cells influence of ω -3 fatty acids against prostate cancer . We. **Carcinogenesis**, v. 22, n. 8, p. 1201–1206, 2001.

COLEMAN, W. B. **Molecular Pathogenesis of Prostate Cancer**. Second Edi ed. Elsevier Inc., 2018.

CONLON, L. E.; WALLIG, M. A.; ERDMAN, J. W. Low-lycopene containing tomato powder diet does not protect against prostate cancer in TRAMP mice. **Nutrition Research**, v. 35, n. 10, p. 882–890, 2015.

CORNFORD, P.; BELLMUNT, J.; BOLLA, M.; et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer . Part II: Treatment of Relapsing , Metastatic , and Castration-Resistant Prostate Cancer. **European Urology**, v. 71, p. 630–642, 2017.

CROWE, F. L.; ALLEN, N. E.; APPLEBY, P. N.; et al. Fatty acid composition of plasma

phospholipids and risk of prostate cancer in a case-control analysis nested within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition 1 – 3. **Am J Clin Nutr**, v. 88, n. 1, p. 1353–1363, 2008.

CROWE, F. L.; KEY, T. J.; APPLEBY, P. N.; et al. Dietary fat intake and risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **Am J Clin Nutr**, v. 87, n. 5, p. 1405–1413, 2008.

CUNHA, G. R.; WANG, S. W. H. Y. Z. Role of stroma in carcinogenesis of the prostate. **Differentiation**, p. 473–485, 2002.

CUNHA, G. R.; DONJACOUR, A. A.; COOKE, P. S.; et al. The endocrinology and developmental biology of the prostate. **Endocrine Reviews**, v. 8, n. 3, p. 338–362, 1987.

CUNHA, G. R.; RICKE, W.; THOMSON, A.; et al. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. **Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v. 92, n. 4, p. 221–236, 2004.

DALLI, J.; ZHU, M.; VLASENKO, N. A.; et al. The novel 13S,14S-epoxy-maresinis converted by human macrophages to maresin 1 (MaR1), inhibits leukotriene A4hydroxylase (LTA4H), and shifts macrophage phenotype. **FASEB Journal**, v. 27, n. 7, p. 2573–2583, 2013.

DAVIDSON, M. H. Omega-3 fatty acids: new insights into the pharmacology and biology of docosahexaenoic acid, docosapentaenoic acid, and eicosapentaenoic acid. **Curr Opin Lipidol**, v. 24, n. 6, p. 467–474, 2013.

DECAPRIO, J. A.; LUDLOW, J. W.; FIGGE, J.; et al. SV40 large tumor antigen forms a specific complex with the product of the retinoblastoma susceptibility gene. **Cell**, v. 54, n. 2, p. 275–283, 1988.

DINWIDDIE, M. T.; TERRY, P. D.; WHELAN, J.; PATZER, R. E. Omega-3 Fatty Acid Consumption and Prostate Cancer: A Review of Exposure Measures and Results of Epidemiological Studies. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 35, n. 5, p. 452–468, 2016.

ELO, T. D.; VALVE, E. M.; SEPPÄNEN, J. A.; et al. Stromal Activation Associated with Development of Prostate Cancer in Prostate-Targeted Fibroblast Growth Factor 8b Transgenic Mice. **Neoplasia**, v. 12, n. 11, p. 915–IN19, 2010.

ESCOBAR, E. L. O.; GOMES-MARCONDES, M. C. C.; CARVALHO, H. F. Dietary fatty acid quality affects AR and PPAR γ levels and prostate growth. **Prostate**, v. 69, n. 5, p. 548–558, 2009.

ESER, P. O.; HEUVEL, J. P. VANDEN; ARAUJO, J.; THOMPSON, J. T. Marine- and plant-derived ω -3 fatty acids differentially regulate prostate cancer cell proliferation. **Molecular and clinical oncology**, v. 1, n. 3, p. 444–452, 2013.

FASANO, E.; SERINI, S.; CITTADINI, A.; CALVIELLO, G. Long-chain n-3 PUFA against breast and prostate cancer: Which are the appropriate doses for intervention studies in animals and humans? **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 57, n. 11, p. 2245–2262, 2017.

FLACHS, P.; MOHAMED-ALI, V.; HORAKOVA, O.; et al. Polyunsaturated fatty acids of marine origin induce adiponectin in mice fed a high-fat diet. **Diabetologia**, v. 49, n. 2, p. 394–397, 2006.

FREITAS, M. J.; VIJAYARAGHAVAN, S.; FARDILHA, M. Signaling mechanisms in mammalian sperm motility. **Biology of Reproduction**, v. 96, p. 2–12, 2017.

FURRIEL, A.; CAMPOS-SILVA, P.; SILVA, P. C. G. P.; et al. Diets rich in saturated and polyunsaturated fatty acids induce morphological alterations in the rat ventral prostate. **PLoS ONE**, v. 9, n. 7, 2014.

GERSHBEIN, L. L.; THIELEN, D. R. Enzymatic and Electrolytic Profiles of Human Semen. **Prostate**, v. 269, p. 263–269, 1988.

GERSTER, H. Can adults adequately convert alpha-linolenic acid (18 : 3n-3) to eicosapentaenoic acid (20 : 5n-3) and docosahexaenoic acid (22 : 6n-3)? **Internat. J. Vit. Nutr. Res.**, , n. June 2016, 1998.

GILBERT, S. M.; D, M.; KUO, Y.; et al. Prevalent and incident use of androgen deprivation therapy among men with prostate cancer in the United States. **Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations**, v. 29, n. 6, p. 647–653, 2011.

GILTAY, E. J.; GOOREN, L. J. G.; TOORIANS, A. W. F. T.; KATAN, M. B.; ZOCK, P. L. Docosahexaenoic acid concentrations are higher in women than in men because of estrogenic effects. **Am J Clin Nutr**, v. 80, n. 10, p. 1167–1174, 2004.

GINGRICH, J.; BARRIOS, R.; FOSTER, B.; GREENBERG, N. Pathologic progression

of autochthonous prostate cancer in the TRAMP model. **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, v. 2, n. 2, p. 70–75, 1999.

GINGRICH, J. R.; BARRIOS, R. J.; MORTON, R. A.; et al. Metastatic Prostate Cancer in a Transgenic Mouse. **Cancer Research**, p. 4096–4103, 1996.

GLEISSMAN, H.; YANG, R.; MARTINOD, K.; et al. Docosahexaenoic acid metabolome in neural tumors: identification of cytotoxic intermediates. **The FASEB Journal**, v. 24, p. 906–915, 2010.

GREENBERG, N. M.; DEMAYO, F.; FINEGOLD, M. J.; et al. Prostate cancer in a transgenic mouse. **Medical Sciences**, v. 92, n. April, p. 3439–3443, 1995.

GREENBERG, N. M.; DEMAYO, F. J.; SHEPPARD, P. C.; et al. The rat probasin gene promoter directs hormonally and developmentally regulated expression of a heterologous gene specifically to the prostate in transgenic mice. **Molecular Endocrinology**, v. 8, n. 2, p. 230–239, 1994.

HAO, Y.; BJERKE, G. A.; PIETRZAK, K.; et al. TGF β signaling limits lineage plasticity in prostate cancer. **PLoS Genetics**, 2018.

HAYASHI, T.; FUJITA, K.; NOJIMA, S.; et al. High-Fat Diet-Induced Inflammation Accelerates Prostate Cancer Growth via IL6 Signaling. **Clin Cancer Res**, , n. 16, p. 1–11, 2018.

HEIDENREICH, A.; BELLMUNT, J.; BOLLA, M.; et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer . Part 1 : Screening , Diagnosis , and Treatment of Clinically Localised Disease. **European Urology**, v. 59, n. 1, p. 61–71, 2011.

HUDSON, D. L. Prostate epithelial stem cell culture. **Cytotechnology**, v. 42, p. 189–196, 2003.

INCA. **INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2016**. 2016.

IUPAC-IUB. The Nomenclature of Lipids. **MOLECULAR & CELLULAR BIOCHEMISTRY**, v. 17, n. 3, p. 157–171, 1977.

JACOBSEN, C. **Fish Oils: Composition and Health Effects**. 1st ed. Elsevier Ltd., 2015.

JESUS, M. M. DE; NEGRIN, A. C.; TABOGA, S. R.; PINTO-FOCHI, M. E.; GÓES, R. M. Histopathological alterations in the prostates of Mongolian gerbils exposed to a high-

fat diet and di-n-butyl phthalate individually or in combination. **Reproductive Toxicology**, v. 52, p. 26–39, 2015.

KAVANAGH, J. P. Chloride content of human prostatic and seminal fluid. **J. Reprod. Fert**, v. 75, 1983.

KHADGE, S.; SHARP, J. G.; MCGUIRE, T. R.; et al. Immune regulation and anti-cancer activity by lipid inflammatory mediators. **International Immunopharmacology**, v. 65, n. November, p. 580–592, 2018.

KHADGE, S.; THIELE, G. M.; SHARP, J. G.; et al. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids decrease mammary tumor growth, multiorgan metastasis and enhance survival. **Clinical & Experimental Metastasis**, 2018.

KIDO, L. A.; MONTICO, F.; SAUCE, R.; et al. Anti-inflammatory therapies in TRAMP mice: Delay in PCa progression. **Endocrine-Related Cancer**, v. 23, n. 4, p. 235–250, 2016.

KITSON, A. P.; MARKS, K. A.; SHAW, B.; MUTCH, D. M.; STARK, K. D. Treatment of ovariectomized rats with 17 β -estradiol increases hepatic delta-6 desaturase enzyme expression and docosahexaenoic acid levels in hepatic and plasma phospholipids. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 89, n. 2–3, p. 81–88, 2013.

KOLONEL, L. N. Fat , Meat , and Prostate Cancer. **Epidemiologic Reviews**, v. 23, n. 1, p. 32–34, 2001.

KUDA, O.; ROSSMEISL, M.; KOPECKY, J. Omega-3 fatty acids and adipose tissue biology. **Molecular Aspects of Medicine**, , n. 2017, 2018.

LANE, D. P.; CRAWFORD, L. V. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. **Nature**, v. 278, p. 261–263, 1979.

LANG, R. J.; HASHITANI, H. Role of prostatic interstitial cells in prostate motility. **Journal of Smooth Muscle Research**, v. 53, n. 0, p. 57–72, 2017.

LEE, C. H.; AKIN-OLUGBADE, O.; KIRSCHENBAUM, A. Overview of Prostate Anatomy, Histology, and Pathology. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 40, n. 3, p. 565–575, 2011.

LEITZMANN, M. F.; STAMPFER, M. J.; MICHAUD, D. S.; et al. Dietary intake of n

n-3 and n-6 fatty acids and the risk of prostate. **Am J Clin Nutr**, , n. 2, p. 204–216, 2004.

LI, N.; YUE, H.; JIA, M.; et al. Effect of low-ratio n-6/n-3 PUFA on blood glucose: a meta-analysis. **Food & Function**, 2019. Royal Society of Chemistry.

LICHTENSTEIN, A. H.; APPEL, L. J.; BRANDS, M.; et al. Diet and Lifestyle Recommendations Revision 2006 A Scientific Statement From the American Heart Association Nutrition Committee. **Circulation**, p. 82–96, 2006.

LINZER, D. I. H.; LEVINE, A. J. Characterization of a 54K Dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. **Cell**, v. 17, n. 1, p. 43–52, 1979.

LIU, Y.; WU, X.; JIANG, H. High dietary fat intake lowers serum equol concentration and promotes prostate carcinogenesis in a transgenic mouse prostate model. **Nutrition & Metabolism**, p. 1–7, 2019.

LLOYD, J. C.; MASKO, E. M.; WU, C.; et al. Fish oil slows prostate cancer xenograft growth relative to other dietary fats and is associated with decreased mitochondrial and insulin pathway gene expression. **Prostate Cancer and Prostatic Disease**, v. 16, n. 4, p. 285–291, 2013.

LUO, XIAOQIN; JIA, R.; YAO, Q.; et al. Docosahexaenoic acid attenuates adipose tissue angiogenesis and insulin resistance in high fat diet-fed middle-aged mice via a sirt1-dependent mechanism. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 60, n. 4, p. 871–885, 2016.

MEESAPYODSUK, D.; QIU, X. The front-end desaturase: Structure, function, evolution and biotechnological use. **Lipids**, v. 47, n. 3, p. 227–237, 2012.

MONTICO, F.; KIDO, L. A.; MARTIN, R. S.; ROWLEY, D. R.; CAGNON, H. A. Reactive Stroma in the Prostate During Late Life : The Role of Microvasculature and Antiangiogenic Therapy Influences. **Prostate**, v. 1661, p. 1643–1661, 2015.

MURASHIMA, A.; KISHIGAMI, S.; THOMSON, A.; YAMADA, G. Androgens and mammalian male reproductive tract development. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1849, n. 2, p. 163–170, 2015.

MUSIAŁA, N.; OSOWSKA, I.; SZOSTAK, M. Previous , Current , and Future Pharmacotherapy and Diagnosis of Prostate Cancer — A Comprehensive Review.

Diagnostics, 2019.

NAKAMURA, M. T.; NARA, T. Y. Structure, Function, and Dietary Regulation of $\Delta 6$, $\Delta 5$, and $\Delta 9$ Desaturases. **Annual Review of Nutrition**, v. 24, n. 1, p. 345–376, 2004..

NASSAR, Z. D.; AREF, A. T.; MILADINOVIC, D.; et al. Peri-prostatic adipose tissue : the metabolic microenvironment of prostate cancer. **BJU International**, p. 9–21, 2018.

NIAZI, Z. R.; SILVA, G. C.; RIBEIRO, T. P.; et al. EPA:DHA 6:1 prevents angiotensin II-induced hypertension and endothelial dysfunction in rats: role of NADPH oxidase- and COX-derived oxidative stress. **Hypertension Research**, v. 40, n. October 2016, p. 966, 2017.

NOGUEIRA-PANGRAZI, E.; SILVA, R. F.; KIDO, L. A.; MONTICO, F.; CAGNON, H. A. Nintedanib treatment delays prostate dorsolateral lobe cancer progression in the TRAMP model: contribution to the epithelial- stromal interaction balance. **Cell Biology International**, v. 42, p. 153–168, 2018.

NORRISH, A. E.; SKEAFF, C. M.; ARRIBAS, G. L. B.; SHARPE, S. J.; JACKSON, R. T. Prostate cancer risk and consumption of fish oils : a dietary biomarker-based case-control study. **British Journal of Cancer**, v. 81, n. February, p. 1238–1242, 1999.

OONO, K.; TAKAHASHI, K.; SUKEHARA, S.; et al. Inhibition of PC3 human prostate cancer cell proliferation, invasion and migration by eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. **Molecular and Clinical Oncology**, p. 217–220, 2017.

PLOURDE, M.; CUNNANE, S. C. Extremely limited synthesis of long chain polyunsaturates in adults: implications for their dietary essentiality and use as supplements. **Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism**, v. 32, n. 4, p. 619–634, 2007.

PYTLOWANCIV, E. Z.; PINTO-FOCHI, M. E.; REAME, V.; et al. Differential ontogenetic exposure to obesogenic environment induces hyperproliferative status and nuclear receptors imbalance in the rat prostate at adulthood. **Prostate**, v. 76, n. 7, p. 662–678, 2016.

RATNAYAKE, W. M. N.; GALLI, C. Fat and Fatty Acid Terminology , Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism : A Background Review Paper. **Ann Nutr Metab**, v. 55, p. 8–43, 2009.

RIBEIRO, D. L.; PINTO, M. E.; MAEDA, S. Y.; TABOGA, S. R.; GÓES, R. M. High fat-induced obesity associated with insulin-resistance increases FGF-2 content and causes stromal hyperplasia in rat ventral prostate. **Cell and Tissue Research**, v. 349, n. 2, p. 577–588, 2012.

RIBEIRO, D. L.; PINTO, M. E.; RAFACHO, A.; et al. High-fat diet obesity associated with insulin resistance increases cell proliferation, estrogen receptor, and PI3K proteins in rat ventral prostate. **Journal of Andrology**, v. 33, n. 5, p. 854–865, 2012.

RUSTAN, A. C.; DREVON, C. A. Fatty Acids: Structures and Properties. **ENCYCLOPEDIA OF LIFE SCIENCES**, p. 1–7, 2005.

SAINI, R. K.; KEUM, Y. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance — A review. **Life Sciences**, v. 203, n. January, p. 255–267, 2018.

SCHMITZ, G.; ECKER, J. The opposing effects of n-3 and n-6 fatty acids. **Progress in Lipid Research**, v. 47, n. 2, p. 147–155, 2008.

SCHUCHARDT, J. P.; HAHN, A. Bioavailability of long-chain omega-3 fatty acids. **Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids**, v. 89, n. 1, p. 1–8, 2013.

SHANG, T.; LIU, L.; ZHOU, J.; et al. Protective effects of various ratios of DHA / EPA supplementation on high-fat diet- induced liver damage in mice. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 65, p. 1–13, 2017.

SHANKAR, E.; BHASKARAN, N.; MACLENNAN, G. T.; et al. Inflammatory Signaling Involved in High-Fat Diet Induced Prostate Diseases. **J Urol Res.**, v. 2, n. 1, p. 1–18, 2016.

SHIN, S.; JING, K.; JEONG, S.; et al. The Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid DHA Induces Simultaneous Apoptosis and Autophagy via Mitochondrial ROS-Mediated Akt-mTOR Signaling in Prostate Cancer Cells Expressing Mutant p53. **BioMed Research International**, v. 2013, 2013.

SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2020. **CA CANCER J CLIN** 2020;70:7–30, v. 70, n. 1, p. 7–30, 2020.

SILVA, R. F. DA; BANZATO, T. P.; ALVES, L. F.; et al. Antiangiogenic therapy with Nintedanib affects hypoxia, angiogenesis and apoptosis in the ventral prostate of

TRAMP animals. **Cell and Tissue Research**, 2019.

SILVA, R. F. DA; NOGUEIRA-PANGRAZI, E.; KIDO, L. A.; et al. Nintedanib antiangiogenic inhibitor effectiveness in delaying adenocarcinoma progression in Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate (TRAMP). **Journal of Biomedical Science**, p. 1–19, 2017. Journal of Biomedical Science.

SILVA, S. A.; GOBBO, M. G.; PINTO-FOCHI, M. E.; et al. Prostate hyperplasia caused by long-term obesity is characterized by high deposition of extracellular matrix and increased content of MMP-9 and VEGF. **International Journal of Experimental Pathology**, v. 96, n. 1, p. 21–30, 2015.

SIMOPOULOS, A P. The importance of the ratio of omega-6 / omega-3 essential fatty acids. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 56, p. 365–379, 2002.

SORONGON-LEGASPI, M. K.; CHUA, M.; SIO, M. C.; MORALES, M. Blood level omega-3 Fatty acids as risk determinant molecular biomarker for prostate cancer. **Database of Abstracts of Reviews of Effects.**, v. 2013, p. 875615, 2013.

SPRECHER, H. Metabolism of highly unsaturated n-3 and n-6 fatty acids. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1486, n. 2–3, p. 219–231, 2000.

SUN, Y.; JIA, X.; HOU, L.; LIU, X.; GAO, Q. Involvement of apoptotic pathways in docosahexaenoic acid-induced benefit in prostate cancer: Pathway-focused gene expression analysis using RT2 Profile PCR Array System. **Lipids in Health and Disease**, v. 16, n. 1, p. 59, 2017.

SUZUKI, S.; PLATZ, E. A.; KAWACHI, I.; WILLETT, W. C.; GIOVANNUCCI, E. Intakes of energy and macronutrients and the risk of benign prostatic hyperplasia. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 75, n. 4, p. 689–697, 2002.

TABAYOYONG, W.; ABOUASSALY, R. Prostate Cancer Screening and the Associated Controversy. **Surg Clin North Am**, v. 95, p. 1023–1039, 2015.

TAITT, H. E. Global Trends and Prostate Cancer : A Review of Incidence , Detection , and Mortality as Influenced by Race , Ethnicity , and Geographic Location. **American Journal of Men's Health**, v. 12, n. 6, 2018.

TAMARINDO, G. H.; RIBEIRO, D. L.; GOBBO, M. G.; et al. Melatonin and Docosahexaenoic Acid Decrease Proliferation of PNT1A Prostate Benign Cells via

Modulation of Mitochondrial Bioenergetics and ROS Production. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2019.

TOIVANEN, R.; SHEN, M. M. Prostate organogenesis: tissue induction, hormonal regulation and cell type specification. **Development**, v. 144, n. 8, p. 1382–1398, 2017.

TRUMBO, P.; SCHILICKER, S.; YATES, A. A.; POOS, M. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids. **Journal of The American Dietetic Association**, v. 102, n. 11, 2002.

TUXHORN, J. A.; AYALA, G. E.; ROWLEY, D. R. Reactive stroma in prostate cancer progression. **Journal of Urology**, v. 166, n. 6, p. 2472–2483, 2001.

TUXHORN, J. A.; AYALA, G. E.; SMITH, M. J.; et al. Reactive Stroma in Human Prostate Cancer: Induction of Myofibroblast Phenotype and Extracellular Matrix Remodeling Reactive Stroma in Human Prostate Cancer: Induction of Myofibroblast Phenotype and Extracellular. **Clinical Cancer Research**, v. 8, n. September, p. 2912–2923, 2002.

UZGARE, A. R.; XU, Y.; ISAACS, J. T. In Vitro Culturing and Characteristics of Transit Amplifying Epithelial Cells From Human Prostate Tissue. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 205, p. 196–205, 2004.

VIKRAM, A.; RAMARAO, P. Lipids in the Pathogenesis of Benign Prostatic Hyperplasia: Emerging Connections. **Dyslipidemia - From Prevention to Treatment**, 2011.

WALLSTRÖM, P.; BJARTELL, A.; GULLBERG, B.; OLSSON, H.; WIRFÄLT, E. A prospective study on dietary fat and incidence of prostate cancer (Malmö, Sweden). **Cancer Causes and Control**, v. 18, n. 10, p. 1107–1121, 2007.

WANG, C.; LUO, F.; ZHOU, Y.; et al. The therapeutic effects of docosahexaenoic acid on oestrogen/androgen-induced benign prostatic hyperplasia in rats. **Experimental Cell Research**, v. 345, n. 2, p. 125–133, 2016.

WANG, D.; DUBOIS, R. N. Eicosanoids and cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 10, n. 3, p. 181–193, 2010.

WANG, S.; WU, J.; SUBURU, J.; et al. Effect of dietary polyunsaturated fatty acids on castration-resistant Pten-null prostate cancer. **Carcinogenesis**, v. 33, n. 2, p. 404–412,

2012.

WATT, M. J.; CLARK, A. K.; SELTH, L. A.; et al. Suppressing fatty acid uptake has therapeutic effects in preclinical models of prostate cancer. **SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE**, v. 5758, n. February, 2019.

WEINER, A. B.; MATULEWICZ, R. S.; EGGENER, S. E.; SCHAEFFER, E. M. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004 – 2013). **Prostate Cancer and Prostatic Diseases**, , n. June, p. 395–397, 2016. Nature Publishing Group.

WILLIAMS, C. D.; WHITLEY, B. M.; HOYO, C.; et al. A high ratio of dietary n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of prostate cancer. **Nutrition Research**, v. 31, n. 1, p. 1–8, 2011.

WILSON, S.; JONES, L.; COUSEENS, C.; HANNA, K. **Cancer and the Environment: Gene-Environment Interactions.**

WU, H.; POWELL, W. C.; HAGENKORD, J.; COHEN, M. B. Genetically defined mouse models that mimic natural aspects of human prostate cancer development. **Endocrine-Related Cancer**, v. 11, p. 225–254, 2004.

ZÁRATE, R.; JABER-VAZDEKIS, N. EL; TEJERA, N.; PÉREZ, J. A.; RODRÍGUEZ, C. Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health. **Clinical and Translational Medicine**, v. 6, n. 1, p. 25, 2017.

ZELDIN, D. C. Epoxygenase Pathways of Arachidonic Acid Metabolism. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 39, p. 36059–36062, 2001.

ZHAO, Z.; REINSTATLER, L.; KLAASSEN, Z.; et al. The Association of Fatty Acid Levels and Gleason Grade among Men Undergoing Radical Prostatectomy. **Plos One**, v. 11, n. 11, p. e0166594, 2016