

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 20/08/2022.

ALLICE SANTOS CRUZ VERAS

**EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO E ÔMEGA-3 OTIMIZAM O METABOLISMO LIPÍDICO,
INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO EM RATOS SUBMETIDOS A DIETA
HIPERLIPÍDICA**



PRESIDENTE PRUDENTE

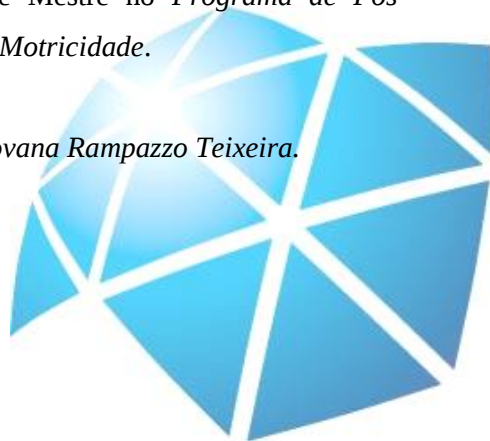
2020

ALLICE SANTOS CRUZ VERAS

**EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO E ÔMEGA-3 OTIMIZAM O METABOLISMO LIPÍDICO,
INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO EM RATOS SUBMETIDOS A DIETA
HIPERLIPÍDICA**

Dissertação de Mestrado apresentado à Faculdade de Ciências e Tecnologia FCT/UNESP, campus de Presidente Prudente, para obtenção do título de Mestre no *Programa de Pós-Graduação em Ciências da Motricidade*.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Giovana Rampazzo Teixeira.



PRESIDENTE PRUDENTE

2020

V476e

Veras, Allice Santos Cruz

EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO E ÔMEGA-3 OTIMIZAM O
METABOLISMO LIPÍDICO, INFLAMAÇÃO E ESTRESSE OXIDATIVO
EM RATOS SUBMETIDOS A DIETA HIPERLIPÍDICA / Allice Santos

Cruz Veras. -- Presidente Prudente, 2020

56 p. : il., tabs.

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp),
Faculdade de Ciências e Tecnologia, Presidente Prudente

Orientadora: Giovana Rampazzo Teixeira

1. Metabolismo lipídico. 2. PUFA's. 3. Obesidade. 4. Exercício Físico
Aeróbico. 5. Próstata. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Ciências e
Tecnologia, Presidente Prudente. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Presidente Prudente

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBIO E DA INGESTÃO DE ÔMEGA-3 NA PRÓSTATA DE RATOS WISTAR SUPLEMENTADOS COM DIETA HIPERLIPÍDICA

AUTORA: ALLICE SANTOS CRUZ VERAS

ORIENTADORA: GIOVANA RAMPAZZO TEIXEIRA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em CIÊNCIAS DA MOTRICIDADE, área: Biodinâmica da Motricidade Humana pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. GIOVANA RAMPAZZO TEIXEIRA

Departamento de Educação Física. / UNESP/ Presidente Prudente -Faculdade de Ciências e Tecnologia

Profa. Dra. PATRÍCIA CHIMIN PERANDINI **VIDEOCONFERÊNCIA**

Departamento de Fundamentos da Educação Física / Universidade Estadual de Londrina

Professor Adjunto GLAURA SCANTAMBURLO ALVES FERNANDES **VIDEOCONFERÊNCIA**

Departamento de Biologia Geral / UNIVERSIDADE ESTADUAL DE LONDRINA

Presidente Prudente, 20 de agosto de 2020

DEDICATÓRIA

Aos meus pais ***Ester Henriqueta dos Santos*** e ***Wellington Francisco Rosas da Cruz Veras***, por todo suporte, incentivo, amor e compreensão doados a mim durante toda a minha vida acadêmica, desde a iniciação científica até a escolha da Pós-Graduação.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus sempre em primeiro lugar por me proporcionar saúde para ir em busca dos meus objetivos, sem desistir, sem desanimar, por me guiar em todas as decisões e trilhar o meu caminho sempre para o melhor. Em segundo lugar a minha família, aos meus pais, em especial aos meus irmãos **Alline Santos Cruz Veras, Allan Santos Cruz Veras, Clecius Rafael Santos Fernandes e Klaus Giovanni Santos e Cruz**, que me inspiram todos os dias, agradeço por todo apoio, incentivo, força e carinho destinados a mim. Não menos importante a uma irmã que a vida me deu, **Gabriela Santana Ugino** que, antes de todos, foi a primeira a acreditar em mim, que me acompanha desde quando a UNESP era apenas um sonho, foi quem me apoiou no vestibular, depositou toda fé e apoio, desde 2012 até o presente momento. Sou grata ainda pelas pessoas que convivo diariamente, por termos formado uma união que vai muito além do trabalho e de “fazer pesquisa”, são irmãos que a pesquisa me concedeu, **Maria Eduarda de Almeida Tavares, Rafael Ribeiro Correia e Victor Rogério Garcia Baptista e Raíssa de Oliveira Mantovani**, gratidão pela amizade, parceria, aos IC’s por serem meus braços de apoio dentro e fora do laboratório, pelos pesquisadores incríveis que estão se tornando e por acreditarem no meu trabalho supervisionando vocês. Agradeço a *Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Código de Financiamento-001*, pelo suporte financeiro e pelo crédito no meu trabalho.

Por fim e não menos importante, a minha orientadora **Giovana Rampazzo Teixeira**, sem você eu não seria metade de quem eu sou hoje, muito obrigada por segurar a minha mão, por acreditar em mim quando a grande maioria subestimou, por me oferecer todo suporte e conhecimento, me aceitar desde o início da iniciação científica (2014), atualmente mestranda e se você permitir, doutoranda também. Graças a você me encontrei na pesquisa, muitas portas se abriram e se abrem diariamente, eu sou feliz no que faço, e acima de ser a minha orientadora encontrei uma grande amiga. Por fim, além de inspiração profissional, deixo registrado que é uma honra trabalhar ao seu lado a 7 anos, obrigada por tudo.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	9
LISTA DE TABELAS.....	
LISTA DE ABREVIações	11
RESUMO	
ABSTRACT	
1.0 - INTRODUÇÃO	
1.1 Doenças Prostáticas, Radicais Livres e Enzimas Antioxidantes.....	
1.2 Suplementação de ômega-3 e seus efeitos na próstata	
1.3 Regulação prostática por efeitos sistêmicos desencadeados pelo exercício físico aeróbio.....	
2.0 Justificativa	
3.0 Objetivos	
3.1 Objetivo Geral.....	
3.2 Objetivos Específicos	
4.0 Materiais e Métodos	21
4.1. Declaração de Ética.....	
4.2. Animais e Procedimentos Experimentais	24
4.3. Dieta hiperlipídica e suplementação de ômega-3 e chia	24
4.4. Protocolo de treinamento físico aeróbio.....	27
4.5. Coleta e Preparação das amostras	27
4.6. Análises Histológicas	
4.7. Análises Imunohistoquímicas	28
4.8 Extração do RNA e PCR	29
4.9 Análises Estatística.....	30
5.0 Resultados	30
5.1. Dados histopatológicos e peso corporal	
5.2. Dados Imunohistoquímicos	36
5.3 Dados de estresse oxidativo (ROS)	
6.0 Discussão	
7.0 Conclusão	
8.0 Referências Bibliográficas	
9.0 TABELAS	48
10.0 FIGURAS	

“Na ausência de referência, SEJA”.

Autor desconhecido

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Linha do tempo do protocolo de intervenção durante 14 semanas de dieta hiperlipídica, suplementação de óleo de peixe, óleo de chia (ω -3) e exercício físico aeróbico.

Figura 2. Resultado do peso corporal inicial e final dos animais, ganho de peso, pesos absoluto e relativo da próstata e quantidade de mastócitos dos animais.

Figura 3. Dados nutricionais do consumo de ração, energia ingerida, eficiência alimentar e ganho de peso dos animais.

Figura 4. Dados bioquímicos da razão TG (A), TC (B), LDL (C), VLDL (D), HDL (E) e TC / HDL (F) de animais submetidos ao padrão ou HFD, suplementação de ω -3 e/ou exercício físico aeróbico.

Figura 5. Análises histológicas dos animais submetidos a dieta hiperlipídica, suplementação de ômega-3 e exercício físico aeróbico, pelas técnicas de H&E, azul de toluidina e tricômico de masson na próstata ventral.

Figura 6. Plate imunohistoquímico das proteínas AR, FAS/CD95, SREBP-1 e das proteínas inflamatórias IL-6, NF- κ B e TNF- α na próstata ventral de ratos treinados, obesos e suplementados com ω -3.

Figura 7. Plate imunohistoquímico das proteínas IL-6, NF- κ B e TNF- α na próstata ventral de ratos treinados, obesos e suplementados com ω -3.

Figura 8. Expressão dos genes SOD-1, CAT, NRF-2, GSS e NOS 2 na próstata ventral de ratos Wistar obesos.

Figura 9. Papel do exercício físico aeróbico associado a suplementação de ω -3 no metabolismo lipídico na próstata ventral de ratos Wistar causado pelo excesso de dieta hiperlipídica.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Especificação das sequências dos primers relacionados ao estresse oxidativo, SOD-1, CAT, NRF-2, GSS e NOS 2.

Tabela 2. Análises histopatológicas na próstata ventral de animais obesos, treinados e suplementados com ω -3.

LISTA DE ABREVIACÕES

SFA - ácidos graxos saturados;

TFA - ácidos graxos trans;

PUFAs - ácidos graxos poli-insaturados;

HF - dieta hiperlipídica;

PCR - polymerase chain reaction/ reação em cadeia da polimerase;

HBP - hiperplasia benigna prostática;

NIP - neoplasia intraepitelial;

AP - atrofia prostática;

PIA - atrofia inflamatória proliferativa;

CPa - câncer prostático;

PAH - hiperplasia pós-atrótica;

AR - receptor de andrógeno;

FAS/CD95 - receptor da morte da superfície celular FAS;

IL-6 - interleucina-6;

TNF- α - fator de necrose tumoral alfa;

NF- κ B - fator de transcrição nuclear beta

IGF-1 - fator de crescimento semelhante à insulina 1;

SREBP-1 - proteína de ligação ao elemento regulador de esterol 1;

IL-1ra - receptor antagonista de interleucina-1;

IL-1 β - interleucina 1 beta;

IL-1 α - interleucina 1 alfa;

IL-10 - interleucina 10;

ERMO - espécies reativas do metabolismo oxidativo;

RL - radicais livres;

O² - ânion superóxido;

H²O² - peróxido de hidrogênio;

OH - radical hidroxila;

EO - estresse oxidativo;

SOD - superóxido dismutase;

CAT - catalase;

GSH-Px - glutathiona peroxidase;

GST - glutathiona-S-transferase;

NO₂ - óxido nítrico sintase 2;

GR - glutationa redutase;
NRF2 - fator 2 relacionado ao fator nuclear eritróide 2;
ARE - elemento de resposta antioxidante;
ω-3 - ômega-3;
ω-6 - ômega-6;
ALA - ácido α -linolênico;
DHA - docosahexaenóico;
EPA - eicosapentaenóico;
Chia - Salvia hispânica;
ROS - espécies reativas de oxigênio;
PPAR- γ - receptores de ativação de proliferação de peroxissomos gama;
G6Pase - glicose-6-fosfatase;
AG - ácidos graxos;
PPAR- α - receptores de ativação de proliferação de peroxissomos alfa;
CEUA - Comitê de Ética em Uso de Animais;
COBEA - Colégio Brasileiro de Experimentação Animal;
15-LOX - lipooxigenase 15;
PGH₂ - prostaglandina H₂;
PGE₂ - prostaglandina 2;
COX - ciclooxigenase;
HOX - hexapeptídeo/fator de transcrição;
PGG₂ - prostaglandina G₂;
PGE₂ - prostaglandina E₂.
FO - fish oil.
CO - chia oil.

RESUMO

As dietas ocidentais são ricas em ácidos graxos saturados (SFA) e ácidos graxos trans (TFA). A dieta hiperlipídica (HF) promove um aumento de lipídios e dislipidemia. Os poliinsaturados (PUFAs) têm ação anti-inflamatória e antioxidante, têm sido associados ao consumo de ômega-3 e estão relacionados à redução de alguns tipos de doenças. A associação entre exercício e PUFAs reduz o risco de morte. O estudo avalia os efeitos do exercício físico aeróbio associado ao ômega-3 na próstata ventral de ratos Wistar suplementados com um HFD. 49 ratos foram divididos em 7 grupos: CT- recebeu dieta padrão e água *ad libitum*; HF- recebeu apenas dieta hiperlipídica; HF+FO- os animais receberam dieta hiperlipídica e óleo de peixe; HF+Ex- receberam dieta hiperlipídica e fizeram exercício físico aeróbio; HF+FO+Ex- receberam dieta hiperlipídica, óleo de peixe e realizaram exercício físico; HF+CO- receberam dieta hiperlipídica e óleo de chia; HF+CO+Ex- os animais receberam dieta hiperlipídica, óleo de chia e realizaram exercício físico. O estudo teve a duração de 14 semanas, a ingestão ω -3 (óleo de peixe e óleo de chia, 1ml via gavagem) foi suplementado antes do exercício físico, o protocolo de exercício físico aeróbio (natação) consistiu em três vezes por semana, durante 30 minutos, ambos durante 8 semanas. A próstata ventral foi coletada, pesada e processada para análise. O HF modificou o peso corporal final e o ganho de peso, diminuiu a expressão do receptor androgênico (AR); aumento da inflamação prostática via TNF- α ; a suplementação de FO diminuiu o peso corporal final, a inflamação, aumenta a imunorreatividade da AR; o exercício físico aeróbio reduz o peso corporal final e a expressão de IL-6 e TNF- α ; FO e CO associados ao exercício reduzem o peso corporal final e o ganho de peso; o CO aumentou os genes NRF-2 e GSS, o FO reduz essas expressões e o exercício físico aeróbio associado ao FO, potencializando a expressão de CAT e NOS 2. Os PUFAs reduziram os danos causados pelo excesso de HF, em conclusão, para que haja maior eficácia em ω -3, é necessário associar-se ao exercício físico aeróbio.

Palavras-chaves: metabolismo lipídico, PUFAs, obesidade, exercício aeróbio, próstata.

ABSTRACT

Western diets are rich in saturated fatty acids (SFA) and trans fatty acids (TFA). High fat diet (HF) in promote an increase in lipids and dyslipidemia. Polyunsaturated (PUFAs) have anti-inflammatory and antioxidant action, it has been linked to the consumption of omega-3 is related to the reduction of some types of diseases. The association between exercise and PUFAs reduced risk of death. The study evaluate the effects of aerobic physical exercise associated with omega-3 on the ventral prostate of Wistar rats supplemented with a HFD. 49 rats were divided into 7 groups: CT- received a standard diet and water *ad libitum*; HF- received the high fat diet; HF+FO- high fat diet and fish oil; HF+Ex- received a high fat diet and done physical exercise; HF+FO+Ex- high fat diet, fish oil and performs physical exercise; HF+CO - high fat diet and chia oil; HF+CO+Ex- high-fat diet, chia oil and performed physical exercise. The study lasted 14 weeks, the ω -3 intake (fish oil and chia oil, 1ml via gavage) was supplemented before physical exercise, the aerobic exercise (swimming) protocol consisted of three times a week, for 30 minutes, both for 8 weeks. The HF modified the final body weight and the weight gain, decreased the expression of the androgen receptor (AR); increased prostatic inflammation via TNF- α ; the supplementation of FO decreases final body weight, inflammation, increases AR immunoreactivity; aerobic physical exercise reduces the final body weight and the expression of IL-6 and TNF- α ; FO and CO associated with exercise reduces final body weight and weight gain; the CO increased the NRF-2 and GSS genes, FO reduces these expressions and the aerobic physical exercise associated with FO, potentiating the expression of CAT and NOS 2. PUFAs reduced the damage caused by excessive HF, in conclusion, so that there is greater effectiveness in ω -3 intake, it is necessary to associate with aerobic physical exercise.

Keywords: lipid metabolism, PUFAs, prostate, obesity, aerobic exercise.

1.0 Introdução

A próstata é uma glândula sexual acessória masculina importante para o processo reprodutivo, secreta líquido fino de aspecto leitoso com vários nutrientes que compõem o fluido seminal (Francis et al., 2018). A próstata ventral é uma glândula túbulo-alveolar revestida por epitélio simples andrógeno dependente que regula o seu crescimento, desenvolvimento e manutenção celular. Os andrógenos auxiliam na regulação do equilíbrio funcional entre os processos de proliferação celular e de apoptose. A morfologia e a fisiologia da próstata apresentam alterações que afetam essa glândula. Entre elas, destacam-se a hiperplasia prostática benigna (HPB), neoplasia intraepitelial (PIN), atrofia prostática (AP), atrofia inflamatória proliferativa (PIA) e câncer de próstata (CPa) (Marzo et al., 2007). Alterações hiperplásicas acometem homens com frequência, estima-se que aproximadamente 65.840 novos casos de câncer de próstata ocorrerão no Brasil em 2020, equivalente a 29,2% da população, tornando as doenças o segundo câncer mais comum no mundo (INCA, 2020). Fatores associados ao risco de proliferação prostáticas estão relacionadas ao estilo de vida sedentário, consumo excessivo de refeições com alto teor calórico e pouco nutritivo (Peisch et al., 2017), aumento das taxas de obesidade (Hsing et al., 2002) e prevalência de tabagismo (Peisch et al., 2017). Esses fatores induzem um ambiente inflamatório na próstata (Vykhovanets et al., 2011), podendo promover o aparecimento/desenvolvimento de câncer de próstata (Huang et al., 2012).

Alterações metabólicas induzidas pela dieta rica em gordura e açúcar desregulam a homeostase energética e promovem a obesidade (Saltiel et al., 2001; Kahn et al., 2001). A dieta hiperlipídica (HF) é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura inflamação crônica de baixo grau, que está relacionada a doenças metabólicas, incluindo diabetes tipo 2, dislipidemia, aterosclerose e hipertensão (Sethi et al., 2015). Notavelmente, as dietas ocidentais são ricas em ácidos graxos saturados (AG) e ácidos graxos trans (AGT), e o excesso de AGS na dieta promove acúmulo de lipídios e dislipidemia. Caracteriza-se por HF o consumo excessivo de lipídios (40%-50% da ingestão calórica total) como ácidos graxos saturados, gorduras saturadas e trans insaturadas (Schrauwen; Westerterp, 2000); (Greenwood; Winocur, 2005). O teor elevado de gordura saturada na dieta aumenta o crescimento de

câncer prostático (CPa) em células *in vitro*, enquanto a dieta com baixo teor de gordura retarda o crescimento de células cancerígenas prostáticas (Bianco et al., 2006; Wang et al., 1995).

O aumento do aporte nutricional promove a obesidade fator primário desencadeador de inflamação sistêmica. O excesso de nutrientes leva primeiramente à ativação da sinalização metabólica ativando vias que incluem c-Jun N-terminal quinase (JNK), fator nuclear κ B (NF- κ B) e proteína quinase R (Tuncman et al., 2006). A ativação dessas vias inflamatórias leva a uma indução de baixo nível de citocinas inflamatórias, resultando em uma resposta inflamatória de baixo grau (Kalra & Dhar et al., 2017). Segundo fato é que o excesso de nutrientes e a obesidade também levam à hiperplasia e hipertrofia de adipócitos, remodelação do tecido e aumento nos ácidos graxos livres resultando em mudanças na produção de adipocinas e uma resposta inflamatória (Meng et al., 2013). A inflamação é um processo da reação do corpo a agentes desconhecidos ou danos aos tecidos. Entre os principais marcadores pró-inflamatórios estão a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Essas citocinas têm papel imunoregulatórios (Akira & Kishimoto et al., 1992). A obesidade também leva ao aumento do estresse do retículo endoplasmático, resultando na ativação de NF- κ B, JNK e aumento do estresse oxidativo e, por sua vez, a supra regulação de citocinas inflamatórias (Bays & Mandarin et al., 2004; Wang et al., 2017). Todas essas vias contribuem para o início da inflamação associada à obesidade. Embora a inflamação associada à obesidade esteja localizada principalmente no tecido adiposo branco, outros tecidos mostraram ter aumentado a inflamação na obesidade, incluindo a próstata. No entanto, a resposta inflamatória é um mecanismo imunológico efetor ativado com a consequente progressão tumoral (Mantovani et al., 2008; Gallí et al., 2009). O aumento inflamatório resultante da dieta hiperlipídica pode progredir para alterações prostáticas promovendo a formação de espécies reativas do metabolismo oxidativo (ERMO), fatores que têm merecido atenção especial nos últimos anos (Khandrika et al., 2009).

ERMO ou radicais livres (RL) são moléculas altamente instáveis (Khandrika et al., 2009), são geradas no ambiente intracelular, podem produzir alterações em uma fita ou na dupla fita de DNA, oxidando as bases pirimídicas, púricas e desoxirriboses, levando à mutagênese (Bayraktar et al., 2010). A modificação em alguns genes pode ativar proto-oncogenes ou desativar genes supressores de tumor

(Shi et al., 2004; Badjatia et al., 2010). Além disso, grandes quantidades de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) são produzidas e excretadas pelas células tumorais. Essa configuração eletroquímica permite a interação com macromoléculas biológicas, que podem causar alterações nos componentes celulares: proteínas, DNA e lipídios (Brown-Borg.,1996). O desequilíbrio entre a formação e remoção de ERMO no corpo, devido à diminuição de antioxidantes endógenos ou ao aumento na geração de ERMO, estado de estresse oxidativo aumentado um estado oxidante que favorece a ocorrência de lesões oxidativas em macromoléculas e estruturas celulares, o que pode resultar em morte celular (Badjatia et al., 2010; Bayraktar et al., 2010). Assim, o estresse oxidativo (EO) é instalado, uma condição na qual ocorre um desequilíbrio entre as concentrações de espécies antioxidantes (Badjatia et al., 2010; Bayraktar et al., 2010; Brown-borg et al., 1996). O EO persistente em níveis exacerbados pode causar resistência a apoptose, além de promover a proliferação celular, com o crescimento estimulado pela superóxido dismutase (SOD) e H_2O_2 (Brown et al., 2001; Bicknell et al., 2001).

O organismo humano possui um sistema de defesa intrínseco contra a ação dos RL, esse sistema pode ser subdividido em sistemas enzimáticos e não-enzimáticos. Vitaminas A, C, E e selênio estão entre os principais antioxidantes não-enzimáticos do organismo (Badjatia et al., 2010; Bayraktar et al., 2010). Dentre as enzimas endógenas, destacam-se a superóxido dismutase (SOD), que catalisa a dismutação do ânion superóxido em H_2O_2 ; a catalase (CAT), que converte H_2O_2 em oxigênio molecular e água; e a glutathione peroxidase (GSH-Px), que catalisa a degradação de H_2O_2 e hidroperóxidos e, dessa maneira compõe importantes vias detoxificadoras de enzimas secundárias (Bayraktar et al., 2010). Essas enzimas *secundárias* como a glutathione-S-transferase (GST) e a glutathione redutase (GR) atuam conjuntamente com a GSH-Px na detoxicação de ERMO (Badjatia et al., 2010; Bayraktar et al., 2010).

As alterações no balanço entre antioxidantes e oxidantes implicam em lesões de DNA gerando processos pré-mutagênicos e podendo levar, em alguns casos, ao câncer (Eblin et al., 2009). Desta forma, a quantificação da glutathione pode indicar uma possível correlação entre a diminuição da atividade de enzimas antioxidantes, como a GSH-Px, e o aumento nos níveis de bases de DNA lesadas devido ao dano oxidativo, comprovando a hipótese de que reações que levam à formação de ERMO podem aumentar a quantidade de células malignas (Badjatia et al., 2010; Bayraktar et al., 2010).

Apesar da relevância clínica das enzimas antioxidantes, na literatura especializada são escassos os dados sobre os perfis de expressão e regulação dessas enzimas no CPa. Maders (et al., 2011) correlacionaram o grau (*Gleason*) e o estágio do CPa com as atividades das enzimas SOD, CAT, GSH-Px e concluíram que a diminuição dos níveis séricos destas enzimas antioxidantes é considerada um importante fator de desenvolvimento e progressão tumoral. Polimorfismos no gene da enzima GST foram associados ao aumento do risco de desenvolvimento do CPa (Qadri et al., 2011). A superfamília da enzima GST está envolvida na biotransformação de vários compostos reconhecidos como fatores de risco para o CPa e o carcinoma urotelial, tais como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e solventes halogenados, catalisando a conjugação desses compostos eletrolíticos em glutatona, o que diminui suas toxicidades e facilita suas excreções pelo organismo (Maders et al., 2011; Qadri et al., 2011). Contudo, nas células tumorais, a ação das GSTs pode levar à resistência de drogas antitumorais (Townsend&Tew et al., 2003). A glutatona S-transferases (GSTP), uma subclasse da enzima GST, também está envolvida na detoxificação de carcinógenos e atividade antioxidante (Qadri et al., 2011). Nelson (et al., 2007) e (Qadri et al., 2011) demonstraram que mutações somáticas causam inativação do gene para GSTP, localizado no cromossomo 11q13 evidenciando a ineficiência de ações terapêuticas. Assim, recursos como a utilização de ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) estão sendo indicados e utilizados como antioxidantes para o tratamento de diversas doenças, dentre elas o câncer prostático.

Ácidos graxos são classificados em três categorias baseados na quantidade de duplas ligações em cadeias laterais: ácidos graxos saturados (SFA, sem dupla ligação), ácido graxo monoinsaturado (MUFAs, uma dupla ligação) e os ácidos graxos poli-insaturado (mais que duas duplas ligações). Há duas principais classes de PUFAs: o ômega-3 (ω -3) e o ômega-6 (ω -6), que são considerados poli-insaturados pois, sua cadeia carbônica compreende várias duplas ligações. O ω -3 é classificado como ácido graxo poli-insaturado de cadeia longa, pois, possui a primeira dupla ligação localizada entre o terceiro e o quarto átomos de carbono do final da cauda. São exemplos de ácidos graxos da família do ω -3: alfa-linolênico (ALA) C18:3, docosahexaenóico (DHA) C22:6 e eicosapentaenóico (EPA) C20:5. É sabido que a composição estrutural de PUFAs afeta sua distribuição na membrana celular (Wiktorowska-Owczarek & Nowak et al., 2015), o que afeta no processo de metabolização e oxidação

dos mesmos, sendo os ácidos graxos ω -3 considerados suscetíveis a oxidação, aumentando sua expressão de acordo com a forma de armazenamento (Cholewski et al., 2018).

Os PUFA's possuem propriedades anti-inflamatórias (Bhangle & Kolasinski et al., 2011) são considerados benéficos para a saúde. No entanto, ácidos graxos ω -3 e ω -6 possuem efeitos opostos nas funções metabólicas do corpo. Diversos estudos têm investigado os efeitos da suplementação de ω -3 em células tumorais prostáticas. (Bratton et al., 2019) estudos recentes têm destacado mudanças na dieta e a redução do CPA, diminuindo a ingestão da proporção de ω -6, aumentando a ingestão de ω -3. Ao analisar os efeitos de PUFA's na proliferação e sobrevida de células do CPA, Bratton (et al., 2019) destacaram que o efeito positivo da *dieta mediterrânea*, baseada no consumo de alimentos frescos e naturais como azeite, frutas, legumes, etc, foi qualitativamente atribuível, em parte, devido ao teor de ácidos graxos ω -3 dos peixes. Efeitos de dietas ocidentais ricas em PUFA's ω -6 estão associadas à inflamação, constrição de vasos sanguíneos e agregação de plaquetas (López-Vicario et al., 2015). Descontrolado aumento de inflamação aguda, devido ao excesso de estímulos, pode prover e influenciar o aumento de microambientes tumorais (Nathan et al., 2010). Persistentes inflamações oriundas da dieta rica em lipídicos com altas concentrações de PUFA's ω -6 tem sido ligada ao risco de câncer e metástases (Calder et al., 2012).

Ao contrário o ω -3 pode reduzir a inflamação, alterar a função vascular, biomarcadores de carcinogêneses, reduzindo os riscos de doenças cardiovasculares e câncer (Tabas et al., 2014). O ω -3 apresenta substancial proteção contra outras doenças metabólicas crônicas, como obesidade, diabetes e osteoporose (Ishihara et al., 2019). Fontes principais de ácidos graxos ω -6 na forma de ácido linoleico (LA) com baixas proporções de ω -3 (ALA) são encontradas em sementes e óleos vegetais como óleo de canola, soja, girassóis e milho (Parrish et al., 2013). Por outro lado, a semente de chia (*Salvia Hispânica*) são abundantes em ALA (ω -3), assim como óleo de peixe que possui grandes proporções de EPA, DPA, DHA e ARA diretamente utilizados para funções fisiológicas no corpo (Deol et al., 2017; Kahraman et al., 2017; Kutzner et al., 2017). Ácidos graxos EPA e DHA são precursores de mediadores como prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, que em conjunto são chamados de eicosanóides. Eicosanóides são lipídios bioativos de 20 carbonos derivados do metabolismo de ácidos graxos poli-

insaturados, que podem modular vários processos biológicos (Gomes et al., 2018). Estima-se que cerca de 0,2% de ALA é convertido em EPA, 64% de EPA a ácido docosapentaenóico (EPA, 22: 5 ω -3) e 37% de EPA a DHA. Assim, a quantidade total de EPA e DHA convertida de ALA é de cerca de 0,13% e 0,05% do ALA de partida, respectivamente. Esses achados sugerem que qualquer contribuição da síntese de ácidos graxos para o metabólito da PUFAs provavelmente favorece o alongamento de PUFAs ω -6 em ω -3.

A metabolização de ω -3 e ω -6 em eicosanóides ocorre através de um grupo específico de enzimas. Iniciando em ácido araquidônico para prostaglandinas e tromboxanos via cicloxigenase (COX) e hidropoxidase (HOX), produzindo prostaglandina G_2 (PGG₂) e prostaglandina H_2 (PGH₂) (Arima et al., 2011). Na próstata, a prostaglandina E_2 (PGE₂) é o mais abundante mediador pro-inflamatório, e sua expressão está aumentada em tumores prostáticos (Greenhough et al., 2009; Coussens et al., 2010; Gomes et al., 2018). A PGE₂ também pode induzir efeitos anti-inflamatórios aumentando a produção de lipoxina, induzindo 15-LOX (lipooxigenase) (Wiktorowska-Owczarek & Nowak, 2015). O metabólito ALA tem sido associado com EPA e conjugado a taxanos para melhorar os efeitos quimioterápicos de segunda linha, por seu aumento potencial indução de apoptose celular em tumores via ativação de FAS/CD95. Estudos recentes relacionam a suplementação com óleo de peixe, e a diminuição da ativação de NF- κ B induzido por LPS em monócitos reduzindo a fosforilação de I κ B. Outra via pela qual é possível ativação anti-inflamatória dos derivados de ômega-3 (1ml), é pela ativação dos receptores de proliferação de peroxissomos gama (PPAR- γ) induzido por EPA, podendo interferir na translocação de NF- κ B para o núcleo, reduzindo as citocinas associadas, TNF- α e IL-6 (Li et al., 2005).

Vários mecanismos pelos quais PUFAs ω -3 mantêm a homeostase do corpo foram propostos, incluindo os seguintes: 1) Eles podem aumentar a produção de eicosanóides anti-inflamatórios, incluindo lipoxinas, resolvinas, protectinas e maresinas que podem aumentar a fagocitose e a resolução da inflamação (Krishnamoorthy et al., 2018; Serhan et al., 2018); 2) eles podem inibir a produção de moléculas de adesão celular (ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1) mediadas por receptores ativados por proliferadores de peroxissoma (PPAR α e PPAR- γ) (Albadine et al., 2014); 3) podem limitar a produção e a atividade de mediadores inflamatórios, incluindo proteínas quinases (JNK, MAPK, p38), fator

nuclear- κ B, quimiocinas, citocinas (TNF α , TNF-1 β , IL-1, IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, etc.) e fatores de crescimento angiogênicos (VEGF) (Pollak et al., 2013); 4) podem inibir o fator nuclear da proteína 1c de ligação ao elemento regulador de esterol (SREBP-1c), que medeia a degradação de lipídios e reduz a biossíntese de lipídios (Isobe et al., 2013) e 5) eles podem melhorar a captação de glicose e a regulação hipotalâmica (Shahidi et al., 2018). O potencial regulatório e a relevância da sinalização inflamatória em alterações prostáticas indicam que o entendimento dessas vias de sinalização induzidas pelos ácidos graxos poli-insaturados possui potenciais terapêuticos.

Atualmente, o exercício físico é incentivado e realizado como estratégia de redução do excesso de peso, pois aumenta o gasto energético, reduz o perfil lipídico, diminui o risco de doenças cardiovasculares, impede o desenvolvimento e a progressão da arteriosclerose e traz benefícios à dislipidemia (Alvarez et al., 2018). Em síntese, a atividade física moderada ou vigorosa, e o exercício físico sistematizado são caracterizados por atividades que aumentam significativamente a demanda energética. Este aumento faz com que ocorram alterações agudas e crônicas tanto no metabolismo celular quanto no controle neuroendócrino (Forjaz et al., 1998). De fato, estas alterações (benéficas) nos sistemas cardiovasculares e autonômicos, após o exercício físico agudo e crônico, têm feito com que o exercício seja fortemente sugerido como uma alternativa não-farmacológica no tratamento de diferentes patologias como a resistência à insulina, o diabetes mellitus, a hipertensão arterial e obesidade (Ficker et al., 2010).

No perfil lipídico, há evidências de que menores concentrações de colesterol total e de LDL colesterol são encontradas em amostras sanguíneas de sujeitos considerados ativos, quando comparados com aqueles sedentários. Da mesma forma, HDL colesterol e triglicérides apresentam maior resposta ao exercício físico, com maior concentração de HDL colesterol e menor de triglicérides (Durstine et al., 2001). Outros estudos demonstram que corredores treinados têm um nível mais alto de enzimas antioxidantes eritrocitárias (SOD, CAT e GPx) do que indivíduos não treinados (Urso et al., 2003). Os efeitos combinados do exercício físico aeróbico e suplementação com ω -3 foram estudados usando uma única sessão de exercício e Thomas (et al., 2000) demonstraram uma concentração reduzida de triglicerídeos após apenas 3 semanas de suplementação com ω -3 em homens treinados.

O músculo esquelético de ratos alimentados com uma dieta rica em DHA era resistente à fadiga durante contrações repetitivas, o ω -3 foi capaz de desempenhar um papel benéfico no aumento do desempenho durante o exercício (Peoples et al., 2014). A associação entre exercício físico e suplementação de ω -3 não resultou em melhora na concentração de lipídios e lipoproteínas séricas, embora sua ação possa ser independente do metabolismo lipídico (Wooten et al., 2019). Dados do nosso laboratório confirmam a ação do exercício físico aeróbio na regulação da atividade prostática de ratos submetidos a dietas alimentares, sendo o exercício físico regulador do metabolismo lipídico e da atividade celular na próstata (Teixeira et al., 2020). Outro achado do nosso grupo demonstrou que o exercício físico combinado (aeróbio e anaeróbio, na mesma sessão) reduzem a inflamação prostática, proliferação celular e aumentam a apoptose na célula (Baptista et al., 2018). O treinamento de força em 8 e 12 semanas reduziu a proliferação celular no ambiente obesogênico prostático, aumentou a apoptose celular, e reduziu a inflamação prostática em animais treinados e animais que foram submetidos a dieta hiperlipídica e ao treinamento físico de força (Veras et al., 2020).

7.0 Conclusão

Em conclusão, quando incorporamos a suplementação de óleo de peixe e chia a uma dieta hiperlipídica verificamos a capacidade de prevenir danos oxidativos com o uso do óleo de chia e a capacidade anti-inflamatória do óleo de peixe. Esta proteção foi mais eficaz quando associada ao exercício físico aeróbio sugerindo uma regulação da atividade antioxidante. Esses resultados enfatizam a importância de incorporar EPA, DHA e ALA na dieta e associar com a prática de exercício físico.

8.0 Agradecimentos

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

9.0 Referências Bibliográficas

- Akira, S., Kishimoto, T (1992). IL-6 and NF-IL6 in Acute-Phase Response and Viral Infection. *Immunol Rev*, 127(1), 25-50. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.1992.tb01407.x>
- Albadine, R., Rousseau, E., Morin, C., Sirois, M., Vincent, E (2010). 17 , 18-Epoxyeicosatetraenoic Acid Targets PPAR γ and p38 Mitogen - Activated Protein Kinase to Mediate Its Anti-inflammatory Effects in the Lung Role of Soluble Epoxide Hydrolase. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 43(5), 564-575. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2009-0155OC>
- Alvarez, C., Ramirez-Campillo, R., Martinez-Salazar, C., Castillo, A., Gallardo, F., Ciolac, E. G (2018). High-Intensity Interval Training as a Tool for Counteracting Dyslipidemia in Women. *Int J Sports Med*, 39(5), 397-406. <https://doi.org/10.1055/s-0044-100387>
- Arima, M., Fukuda, T (2011). Prostaglandin D₂ and T(H)₂ inflammation in the pathogenesis of bronchial asthma. *Korean J Intern Med*, 26(1), 8-18. <https://doi.org/10.3904/kjim.2011.26.1.8>
- Badjatia, N., M., Satyam, A., Singh, P., Seth, A., Sharma, A (2010). Altered antioxidant status and lipid peroxidation in Indian patients with urothelial bladder carcinoma. *Urol Oncol*, 28(4), 360-367. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2008.12.010>
- Baptista, D. B., Dutra de Santana, L. F., Veras, A. S. C., Alves de Menezes, V., Dos Santos, N. J., Papoti, M., Teixeira, G. R. (2018). Effect of concurrent training and supplementation with hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on the prostate: Alterations in the androgen receptor and inflammation. *Int. J. Morphol*, 36(1), 74-79. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022018000100074>
- Bargut, T. C. L., Frantz, E. D. C., Mandarin-de-Lacerda, C. A., Aguila, M. B (2014). Effects of a Diet

Rich in n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Hepatic Lipogenesis and Beta-Oxidation in Mice. *Lipids*, 49(5), 431-444. 431-444. <https://doi.org/10.1007/s11745-014-3892-9>

Bayraktar, N., Kilic, S., Bayraktar, M. R., Aksoy, N (2010). Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzyme Activities in Cancerous Bladder Tissue and Their Relation with Bacterial Infection: a controlled clinical study. *J Clin Lab Anal*, 24(1), 25-30. <https://doi.org/10.1002/jcla.20356>

Bays, H., Mandarino, L. DeFronzo, R.A (2004). Role of the Adipocyte , Free Fatty Acids , and Ectopic Fat in Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach, *J Clin Endocrinol Metab*, 89(2), 463-478. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030723>

Beynen, A.C., Boogaard, A., Van Laack, H.L., Katan, M.B (1964). Cholesterol Metabolism in Two Strains of Rats with High or Low Response of Serum Cholesterol to a cholesterol-rich diet. *J Nutr*, 114(9), 1640-1651. doi:10.1093/jn/114.9.1640.

Bhangle, S., Kolasinski, S. L (2011). Fish Oil in Rheumatic Diseases. *Rheum Dis Clin North Am*, 37(1), 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2010.11.003>

Bianco, J. J., McPherson, S. J., Wang, H., Prins, G. S., Risbridger, G. P (2006). Transient neonatal estrogen exposure to estrogen-deficient mice (aromatase knockout) reduces prostate weight and induces inflammation in late life. *Am J Pathol*, 168(6), 1869-1878. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2006.050623>

Van-Blarigan, E. L., Ma, J., Ken, S. A., Stampfer, M. J., Sesso, H. D., Giovannucci, E. L., et al., (2014). Plasma Antioxidants , Genetic Variation in SOD2 , CAT , GPX1 , GPX4 , and Prostate Cancer Survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 23(6), 1037-1047. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0670>

Bratton, B. A., Maly, I.V., Hofmann, W.A (2019). Effect of polyunsaturated fatty acids on proliferation and survival of prostate cancer cells. *PLoS One*, 14(7), 1-15. doi: 10.1371/journal.pone.0219822.

Brown-Borg, H. M., Borg, K.E., Meliska, C.J., Bartke, A (1996). Dwarf mice and the ageing process. *Nature*, 384(6604):33. doi: 10.1038/384033a0.

Brown, N. S., Bicknell, R (2001). Hypoxia and oxidative stress in breast cancer Oxidative stress : its effects on the growth , metastatic potential and response to therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res*, 3(5), 323-327. doi: 10.1186/bcr315

- Calder, P. C (2010). Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes. *Nutrients*, 2(3), 355-374. doi:10.3390/nu2030355
- Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes : nutrition or pharmacology ? *Br J Clin Pharmacol*, 75(3), 645-662. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x>
- Cazzola, R., Russo-Volpe, S., Miles, E. A., Rees, D., Banerjee, T., Roynette, C. E., et al., (2007). Age- and dose-dependent effects of an eicosapentaenoic acid-rich oil on cardiovascular risk factors in healthy male subjects. *Atherosclerosis*, 193(1), 159-167. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2006.06.008
- Cholewski, M., Tomczykowa, M., Tomczyk, M (2018). A comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids. *Nutrients*, 10(11):1662. doi:10.3390/nu10111662
- Coussens, L. M., Werb, Z (2010). Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860-867. doi:10.1038/nature01322.
- Deol, P., Fahrman, J., Yang, J., Evans, J. R., Rizo, A., Salemi, M., et al., (2017). Omega-6 and omega-3 oxylipins are implicated in soybean oil- induced obesity in mice. *Scientific Reports*, 7(1), 1-13. doi:10.1038/s41598-017-12624-9
- Dhar, A (2017). The Role of PKR as a Potential Target for Treating Cardiovascular Diseases. *Curr Cardiol Rev*, 13(1), 28-31. doi: 10.2174/1573403X12666160526
- Dröge, W (2002). Free Radicals in the Physiological Control of Cell Function. *Physiological Reviews*, 82(1), 47-95. doi:10.1152/physrev.00018.2001
- Du, C., Sato, A., Watanabe, S., Wu, C.Z., Ikemoto, A., Ando, K., Kikugawa, K et al., (2003). Cholesterol Synthesis in Mice Is Suppressed but Lipofuscin Formation Is Not Affected by Long-Term Feeding of n-3 Fatty Acid-Enriched Oils Compared with Lard and n-6 Fatty Acid-Enriched Oils. *Biol Pharm Bull*, 26(6), 766-770. doi: 10.1248/bpb.26.766.
- Durstine, J. L., Grandjean, P. W., Davis, P. G., Ferguson, M. A., Alderson, N. L., DuBose, K. D (2001). Blood Lipid and Lipoprotein Adaptations to Exercise. *Sports Medicine*, 31(15), 1033-1062. doi:10.2165/00007256-200131150-00002
- Eblin, K.E., Jensen, T.J., Wnek, S.M., Buffington, S.E., Futscher, B.W., Gandolfi, A.J (2009). Reactive

oxygen species regulate properties of transformation in UROtsa cells exposed to monomethylarsonous acid by modulating MAPK signaling. *Toxicology*, 6(4), 247-253. doi: 10.1016/j.tox.2008.10.007

Estadella, D., Oyama, L.M., Dâmaso, A.R., Ribeiro, E.B., Do Nascimento, C.M.O (2014). Effect of Palatable Hyperlipidic Diet on Lipid Metabolism of Sedentary and Exercised Rats. *Nutrition*, 20(2), 218-224. doi:10.1016/j.nut.2003.10.008

Ferrucci, D., Silva, S. P., Rocha, A., Nascimento, L., Vieira, A.S., Taboga, S.R., et al., (2019). Dietary fatty acid quality affects systemic parameters and promotes prostatitis and pre-neoplastic lesions. *Sci Rep*, 9(1):19233. doi:10.1038/s41598-019-55882-5

Ficker, E. S., Maranhão, R. C., Chacra, A. P. M., Neves, V. C., Negrão, C. E., Martins et al., (2010). Exercise training accelerates the removal from plasma of LDL-like nanoemulsion in moderately hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis*, 212(1), 230-236. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.030

Forjaz, C.L., Santaella, D.F., Rezende, L.O., Barretto, A.C., Negrão, C.E (1998). A Duração do Exercício Determina a Magnitude e a Duração da Hipotensão Pós-Exercício. *Arq Bras Cardiol*, 70(2), 15-20. doi:10.1590/s0066-782x1998000200006.

Francis, J. C., Swain, A. (2018). Prostate Organogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 8(7):a030353. doi:10.1101/cshperspect.a030353

Gallí, M., Gool, F.V., Rongvaux, A., Andris, F., Leo, O (2009). The Nicotinamide Phosphoribosyltransferase: A Molecular Link between The Nicotinamide Phosphoribosyltransferase: a molecular link between metabolism , inflammation , and cancer. *Cancer Res*, 70(1), 8-11. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-2465

Gomes, R. N., Da-Costa, S.F., Colquhoun, A (2018). Eicosanoids and cancer. *Clinics (Sao Paulo)*, 3(17), 1-10. doi:10.6061/clinics/2018/e530s

Greenhough, A., Smartt, H. J. M., Moore, E., Roberts, H. R., Williams, A. C., Paraskeva, C et al., (2009). The COX-2/PGE 2 pathway: key roles in the hallmarks of cancer and adaptation to the tumour microenvironment. *Carcinogenesis*, 30(3), 377-386. doi:10.1093/carcin/bgp014

Greenwood, C. E., Winocur, G (2005). High-fat diets, insulin resistance and declining cognitive

function. *Neurobiol Aging*, 1:42-45. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2005.08.017

Hsing, A. W., Reichardt, J. K. V., Stanczyk, F. Z (2002). Hormones and prostate cancer: Current perspectives and future directions. *The Prostate*, 52(3), 213-235. doi:10.1002/pros.10108

Huang, W. C., Li, X., Liu, J., Lin, J., Chung, L. W. K (2012). Activation of androgen receptor, lipogenesis, and oxidative stress converged by SREBP-1 is responsible for regulating growth and progression of prostate cancer cells. *Molecular Cancer Research*, 10(1), 133-142. doi:10.1158/1541-7786.MCR-11-0206

Ishihara, T., Yoshida, M., Arita, M (2019). Omega-3 fatty acid-derived mediators that control inflammation and tissue homeostasis. *Int Immunol*, 31(9), 559-567. doi:10.1093/intimm/dxz001

Isobe, Y., Arita, M., Iwamoto, R., Urabe, D., Todoroki, H., Masuda, K et al., (2013). Stereochemical assignment and anti-inflammatory properties of the omega-3 lipid mediator resolvin E3. *J Biochem*, 153(4), 355-360. doi:10.1093/jb/mvs151

Jiang, Y., Yu, M., Hu, X., Han, L., Yang, K., Ba, H et al., (2017). STAT1 mediates transmembrane TNF-alpha-induced formation of death-inducing signaling complex and apoptotic signaling via TNFR1. *Cell Death Differ*, 24(4), 660-671. doi:10.1038/cdd.2016.162

Kahraman, A. (2017). NUTRITIONAL VALUE AND FOLIAR, 22(1), 55–66. <https://doi.org/10.5601/jelem.2016.21.1.1106>

Kalra, J., Dhar, A. (2017). Double-stranded RNA-dependent protein kinase signalling and paradigms of cardiometabolic syndrome. *Fundam Clin Pharmacol*, 31(3), 265-279. doi:10.1111/fcp.12261

Khandrika, L., Kumar, B., Koul, S., Maroni, P., Koul, H. K (2009). Oxidative stress in prostate cancer. *Cancer Lett*, 282(2), 125-136. doi:10.1016/j.canlet.2008.12.011

Kim, C.Y., Chung, K.-S., Cheon, S.Y., Lee, J.H., Park, Y.B., An, H.J. (2016). Rice Hull Extract Suppresses Benign Prostate Hyperplasia by Decreasing Inflammation and Regulating Cell Proliferation in Rats. *Journal of Medicinal Food*, 19(8), 746-754. doi:10.1089/jmf.2016.3686

Kim, H., Kang, C., Park, H., Lee, M (2014). Effects of vitamin D supplementation and circuit training on indices of obesity and insulin resistance in T2D and vitamin D deficient elderly women. *J Exerc Nutrition Biochem*, 18(3), 249-257. doi:10.5717/jenb.2014.18.3.249.

- Krishnamoorthy, N., Abdulnour, R. E., Walker, K. H., Engstrom, B. D., Levy, B. D (2018). Specialized Proresolving Mediators in Innate and Adaptive Immune Responses in Airway Diseases. *Physiol Rev*, 98(3), 1335-1370. doi:10.1152/physrev.00026.2017
- Kutzner, L., Ostermann, A. I., Konrad, T., Riegel, D., Hellhake, S., Schuchardt, J. P et al., (2017). Lipid class specific quantitative analysis of n-3 polyunsaturated fatty acids in food supplements. *J Agric Food Chem*, 65(1), 139-147. doi:10.1021/acs.jafc.6b03745
- Kwon, O.J., Zhang, B., Zhang, L., Xin, L (2016). High fat diet promotes prostatic basal-to-luminal differentiation and accelerates initiation of prostate epithelial hyperplasia originated from basal cells. *Stem Cell Research*, 16(3), 682-691. doi:10.1016/j.scr.2016.04.009
- Li, H., Ruan, X. Z., Powis, S. H., Fernando, R., Mon, W. Y., Wheeler, D. C et al., (2005). EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: Evidence for a PPAR- γ -dependent mechanism. *Kidney Int*, 67(3), 867-874. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00151.x
- Linn, S., Fulwood, R., Carroll, M., Brook, J.G., Johnson, C., Kalsbeek, W.D., Rifkind, B.M (1991). Serum total cholesterol: HDL cholesterol ratios in US white and black adults by selected demographic and socioeconomic variables (HANES II). *Am J Public Health*, 81(8), 1038-1043. doi: 10.2105/ajph.81.8.103.
- López-Vicario, C., Alcaraz-quiles, J., García-alonso, V., Rius, B., Hwang, S. H., Titos, E et al., (2015). Inhibition of soluble epoxide hydrolase modulates inflammation and autophagy in obese adipose tissue and liver: Role for omega-3 epoxides. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 112(2), 2-7. doi:10.1073/pnas.1422590112
- Machado, J., Horie, G., Castoldi, R., Camargo, R., Camargo Filho, J (2014). Efeito do treinamento concorrente na composição corporal e massa muscular de ratos Wistar. *R. Bras. Ci. e Mov.*, 22(3), 34-42. doi: 10.18511/0103-1716/rbcm.v22n3p34-42.
- Maders, D. K., Bagatini, M. D., Gustavo, L., Reetz, B., Chiesa, J., Battisti, V., et al., (2011). Oxidative stress and antioxidant status in prostate cancer patients : Relation to Gleason score , treatment and bone metastasis. *Biomed Pharmacother*, 65(7), 516-524. doi:10.1016/j.biopha.2011.06.003
- Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A., Balkwill, F (2008). Cancer-related inflammation. *Nature*,

454(7203), 436-333. doi:10.1038/nature07205

Marzo, A. M. D., Nakai, Y., Gelson, W.G (2007). Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. *Urol Oncol*, 25(5), 398-400. doi:10.1016/j.urolonc.2007.05.007

Mataix, J., Quiles, J.L., Huertas, J.R., Battino, M., Mañas, M (1998). Tissue specific interactions of exercise, dietary fatty acids, and vitamin E in lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med*, 24(4), 511-521. doi:10.1016/s0891-5849(97)00288-8.

Mendes, L. O., Scarano, W. R., Rochel-Maia, S. S., Fioruci-Fontaneli, B. A., Chuffa, L. G. A., Anselmo-Franci, J. A et al., (2015). Androgen therapy reverses injuries caused by ethanol consumption in the prostate: Testosterone as a possible target to ethanol-related disorders. *Life Sciences*, 120, 22-30. doi:10.1016/j.lfs.2014.11.003

Meng, H., Shen, Y., Shen, J., Zhou, F., Shen, S., N Das, U (2013). Effect of n-3 and n-6 unsaturated fatty acids on prostate cancer (PC-3) and prostate epithelial (RWPE-1) cells in vitro. *Lipids Health Dis*, 29, 160. doi:10.1186/1476-511X-12-160

Nakatani, T., Kim, H., Kaburagi, Y., Yasuda, K., Ezaki, O (2003). A low fish oil inhibits SREBP-1 proteolytic cascade , while a high-fish-oil feeding decreases SREBP-1 mRNA in mice liver : relationship to anti-obesity. *J Lipid Res*, 44, 369-379. doi:10.1194/jlr.M200289-JLR200

Nathan, C., Ding, A (2010). Nonresolving Inflammation. *Cell*, 140(6), 871-882. doi:10.1016/j.cell.2010.02.029

Nelson, M. E., Rejeski, W. J., Blair, S. N., Duncan, P. W., Judge, J. O., King, A. C et al., (2007). Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation*, 116(9), 1-12. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185650

Okada, K., Warabi, E., Sugimoto, H., Horie, M., Tokushige, K., Ueda, T et al., (2012). Nrf2 inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis. *J Gastroenterol*, 47(8), 924-935. doi:10.1007/s00535-012-0552-9

Park, Y., Harris, W. S (2003). Omega-3 fatty acid supplementation accelerates chylomicron triglyceride clearance. *J Lipid Res*, 44, 455-463. doi:10.1194/jlr.M200282-JLR200

- Parrish, C. C (2013). Lipids in Marine Ecosystems. *Int Schol Resear Notic*, 1-17. doi:10.5402/2013/604045.
- Peisch, S. F., Van Blarigan, E. L., Chan, J. M., Stampfer, M. J., Kenfield, S. A (2017). Prostate cancer progression and mortality: a review of diet and lifestyle factors. *World J Urol*, 35(6), 867-874. doi:10.1007/s00345-016-1914-3
- Peoples, G. E., McLennan, P. L (2014). Long-chain n-3 DHA reduces the extent of skeletal muscle fatigue in the rat in vivo hindlimb model. *Br J Nutr*, 111(6), 996-1003. doi:10.1017/S0007114513003449
- Pfaffl, M. W (2001). A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR. *Nucleic Acids Res*, 29(9),16-21. doi:10.1093/nar/29.9.e45
- Pollak, M., Beamer, W., Zhang, J. C (1999). Insulin-like growth factors and prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 17(4), 383-390. doi:10.1023/a:1006154108619
- Qadri, Q., Sameer, A. S., Shah, Z. A., Hamid, A., Alam, S., Manzoor, S (2011). Genetic polymorphism of the glutathione-S- transferase P1 gene (GSTP1) and susceptibility to prostate cancer in the Kashmiri population. *Genet Mol Res*, 10(4), 3038-3045. doi:10.4238/2011.December.6.4
- Radak, Z., Ishihara, K., Tekus, E., Varga, C., Posa, A., Balogh, L et al., (2017). Redox Biology Exercise, oxidants, and antioxidants change the shape of the bell-shaped hormesis curve. *Redox Biology*, 12, 285-290. doi:10.1016/j.redox.2017.02.015
- Ribeiro, D. L., Pinto, M. E., Rafacho, A., Bosqueiro, J. R., Maeda, S. Y., Anselmo-Franci, J. A et al., (2012). High-Fat Diet Obesity Associated With Insulin Resistance Increases Cell Proliferation, Estrogen Receptor, and PI3K Proteins in Rat Ventral Prostate. *Journal of Andrology*, 33(5), 854-865. doi:10.2164/jandrol.111.016089
- Saltiel, A. R., C. Ronald Kahn (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, 414(6865), 1-8. doi:10.1038/414799a
- Santos-López, J.A., Garcimartín, A., López-Oliva, M.E., Bautista-Ávila, M.B., González-Muñoz, M.J., Bastida, S et al., (2017). Chia Oil-Enriched Restructured Pork Effects on Oxidative and Inflammatory Status of Aged Rats Fed High Cholesterol/High Fat Diets. *J Med Food*, 20(5), 526-534.

doi:10.1089/jmf.2016.0161

Schrauwen, P., Westerterp, K. R (2000). The role of high-fat diets and physical activity in the regulation of body weight. *Br J Nutr*, 84(4), 417-427. doi:10.1017/s0007114500001720.

Serhan, C. N., Levy, B. D (2018). Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest*, 128(7), 2657-2669. doi:10.1172/JCI97943

Sethi, J.K., Vidal-Puig, A.J (2015). Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res*, 48(6), 1253-1262. doi:10.1194/jlr.R700005-JLR200.Thematic

Shahidi, F., Ambigaipalan, P (2018). Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annu Rev Food Sci Technol*, 25, 1-37. doi:10.1146/annurev-food-111317-095850.

Sharma, S., Carmona, A., Skowronek, A., Yu, F., Collins, M. O., Naik, S et al., (2019). Apoptotic signalling targets the post-endocytic sorting machinery of the death receptor Fas/CD95. *Nature Communications*, 10(1), 3105. doi:10.1038/s41467-019-11025-y

Shi, Y., Lan, F., Matson, C., Mulligan, P., Whetstone, J. R., Philip, A.C et al., (2004). Histone Demethylation Mediated by the Nuclear Amine Oxidase Homolog LSD1 77 Avenue Louis Pasteur. *Cell*, 119(7), 941-953. doi:10.1016/j.cell.2004.12.012.

Tabas, I., Glass, G.K (2013). Anti-Inflammatory Therapy in Chronic Disease: Challenges and Opportunities. *Science*, 3(2), 567-598. doi: 10.1126/science.1230720

Teixeira, G R, Fávoro, W. J., Pinheiro, P. F. F., Chuffa, L. G., Amorim, J. P., Mendes, L. O et al., (2012). Physical exercise on the rat ventral prostate: steroid hormone receptors, apoptosis and cell proliferation. *Scand J Med Sci Sports*, 22(5), e86-92. doi:10.1111/j.1600-0838.2012.01501.x

Teixeira, G.R., Mendes, L. O., Veras, A. S. C., Thorpe, H. H. A., Fávoro, W. J., de Almeida Chuffa, L. G et al., (2020). Physical resistance training-induced changes in lipids metabolism pathways and apoptosis in prostate. *Lipids Health Dis*, 19(1), 14. doi:10.1186/s12944-020-1195-0

Tewari, R., Chhabra, M., Natu, S. M., Goel, A., Dalela, D., Goel, M. M et al., (2014). Significant Association of Metabolic Indices , Lipid Profile , and Androgen Levels with Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15(22), 9841-9846. doi:10.7314/apjcp.2014.15.22.9841

- Tewari, R., Rajender, S., Natsu, S. M., Dalela, D., Goel, A., Goel, M. M et al., (2012). Diet, obesity, and prostate health: Are we missing the link? *Journal of Andrology*, 33(5), 763-776. doi:10.2164/jandrol.111.015578
- Thomas, T. O. M. R., Fischer, B. A., Kist, W. B., Horner, K. E., Cox, R. H (2000). Effects of exercise and n-3 fatty acids on postprandial lipemia. *J Appl Physiol* (1985), 88(6), 2199-21204. doi:10.1152/jappl.2000.88.6.2199
- Townsend, D.M., Tew, K.D., Tapiero, H (2003). The importance of glutathione in human disease. *Biomed Pharmacother*, 57(3-4), 7369-7375. doi:10.1038/sj.onc.1206940.
- Tuncman, G., Hirosumi, J., Solinas, G., Chang, L., Karin, M., Hotamisligil, G.S (2006). Functional in vivo interactions between JNK1 and JNK2 isoforms in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(28), 10741-10746. doi:10.1073/pnas.0603509103
- Tunstall, R. J., Mehan, K. A., Wadley, G. D., Collier, G. R., Bonen, A., Hargreaves, M et al., (2002). Exercise training increases lipid metabolism gene expression in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 283(1), E66-72. doi:10.1152/ajpendo.00475.2001
- Urso, M. L., Clarkson, P. M (2003). Oxidative stress , exercise , and antioxidant supplementation. *Toxicology*, 189(1-2), 41-54. doi:10.1016/S0300-483X(03)00151-3
- Veras, A. S. C., de Freitas, M. C., Thorpe, H. H. A., Seraphim, P. M., Teixeira, G. R (2020). Strength Training Modulates Prostate of Wistar Rats Submitted to High-Fat Diet. *Reprod Sci*, 29, 1-10. doi:10.1007/s43032-020-00238-y
- Vykhovanets, E. V, Shankar, E., Vykhovanets, O. V, Shukla, S., Gupta, S (2011). High-fat diet increases NF- κ B signaling in the prostate of reporter mice. *Prostate*, 71(2), 147-156. doi:10.1002/pros.21230
- Wang, Q., Wu, Q., Wang, J., Chen, Y., Zhang, G., Chen, J et al., (2017). Ketamine analog methoxetamine induced inflammation and dysfunction of bladder in rats. *Int J Mol Sci*, 18(1), 117. doi:10.3390/ijms18010117
- Wang, Y., Corr, J. G., Thaler, H. T., Tao, Y., Fair, W. R., Heston, W. D. W (1995). Decreased Growth of Established Human Prostate LNCaP Tumors in Nude Mice Fed a Low-Fat Diet. *J Natl Cancer Inst*, 87(19), 1456-1462. doi:10.1093/jnci/87.19.1456

- Wiktorowska-Owczarek, A., Berezińska, M., Nowak, J. Z (2015). PUFAs: Structures, Metabolism and Functions. *Adv Clin Exp Med*, 24(6), 931-941. doi:10.17219/acem/31243
- Wooten, J. S., Biggerstaff, K. D., Ben-Ezra, V (2009). Responses of LDL and HDL particle size and distribution to omega-3 fatty acid supplementation and aerobic exercise. *J Appl Physiol (1985)*, 107(3), 794-800. doi:10.1152/japplphysiol.91062.2008.
- Yanai, R., Mulki, L., Hasegawa, E., Takeuchi, K., Sweigard, H., Suzuki, J et al., (2014). Cytochrome P450-generated metabolites derived from ω -3 fatty acids attenuate neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 111(26), 9603-9608. doi:10.1073/pnas.1401191111