

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 02/03/2020.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



**Impacto da restrição proteica gestacional e lactacional sobre a próstata de ratos:
Relação entre a via de sinalização da Insulina/IGF, desenvolvimento e
envelhecimento.**

Sérgio Alexandre Alcantara dos Santos

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção
do título de Doutor no Programa de Pós-
Graduação em Biologia Geral e Aplicada
Área de concentração Biologia estrutural e
funcional

Prof. Dr. Luis Antonio Justulin Junior

Botucatu – SP

2018



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"Júlio de Mesquita Filho"
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

**Impacto da restrição proteica gestacional e lactacional sobre a próstata de ratos:
Relação entre a via de sinalização da Insulina/IGF, desenvolvimento e
envelhecimento.**

Sérgio Alexandre Alcantara dos Santos

Orientador Prof. Dr. Luis Antonio Justulin Junior

Coorientadora Prof. Dra. Jaqueline de Carvalho Rinadi

Tese apresentada ao Instituto de Biociências,
Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção
do título de Doutor no Programa de Pós-
Graduação em Biologia Geral e Aplicada
Área de concentração Biologia estrutural e
funcional

Prof. Dr. Luis Antonio Justulin Junior

Botucatu – SP

2018

Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada – UNESP
Distrito de Rubião Júnior s/n. Cx. Postal. 510. CEP: 18618-000 – Botucatu – SP – Brasil
Fone/Fax. +55 (14) 3811-6148 – posgraduacao@ibb.unesp.br / [HTTP://www.ibb](http://www.ibb)

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Santos, Sérgio Alexandre Alcantara dos.

Impacto da restrição proteica gestacional e lactacional sobre a próstata de ratos : relação entre a via de sinalização da Insulina/IGF, desenvolvimento e envelhecimento / Sérgio Alexandre Alcantara dos Santos. - Botucatu, 2018

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: Luis Antonio Justulin Jr
Coorientador: Jaqueline de Carvalho Rinaldi
Capes: 20603002

1. Próstata. 2. Proteômica. 3. Restrição proteica.
4. Desenvolvimento fetal. 5. Rato como animal de laboratório.

Palavras-chave: Desbalanço hormonal; Programação fetal ;
Próstata ventral; Proteômica; Restrição proteica materna.

Botucatu, 02 de março de 2018.

Santos, Sérgio Alexandre Alcantara dos

Impacto da restrição proteica gestacional e lactacional sobre a próstata de ratos: Relação entre a via de sinalização da Insulina/IGF, desenvolvimento e envelhecimento.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luis Antonio Justulin Junior
(Orientador – UNESP/Botucatu - SP).

Prof^ª. Dr^ª. Rejane Maira Góes
(UNESP/São José do Rio Preto - SP).

Prof^ª. Dr^ª. Renée Laufer Amorim
(UNESP/Botucatu - SP).

Prof.^a Dr.^a Erick José Ramo da Silva
(UNESP/Botucatu - SP).

Prof. Dr. Manoel Francisco Biancardi
(UFG/Goiânia - GO).

Dedicatória

À minha querida família,
Que sempre me apoiou e confiou em mim,
Um grande abraço a todos vocês.

Agradecimento Especial

Aos meus pais Leontil e Alcina,

Que são meu alicerce, muito obrigado pela boa educação e muito amor que sempre me deram.

As minhas queridas irmãs Fernanda e Aline,

Por toda ajuda e carinho todos estes anos, muito obrigado.

A minha querida companheira Thaís,

Thais, agradeço por ter aceitado seguir esta jornada ao meu lado, sou muito grato pela sua companhia diária que tanto me ajuda a enfrentar as dificuldades, obrigado pelos momentos maravilhosos que passamos nestes últimos anos, te amo.

Ao meu Orientador Professor Dr. Luís Antonio Justulin Junior,

Justo, muito obrigado pela amizade, pela grande ajuda neste projeto, grande abraço companheiro!

À Minha Coorientadora Professora Dra. Jaqueline de Carvalho Rinaldi,

Jack, muito obrigado pela ajuda no desenvolvimento deste projeto, muito obrigado.

Ao Professor Dr. Sérgio Luis Felisbino,

Obrigado por todos estes anos de ensinamento.

À Professora Dra. Flávia Karina Delella,

Obrigado pela ajuda da minha formação desde a iniciação científica.

Ao Professor Dr. Wellerson Rodrigo Scarano.

Obrigado por toda a ajuda no desenvolvimento deste trabalho.

Agradecimentos

Ao laboratório de matriz extracelular (LABMEC), Caros amigos, Flávia Bessi Constantino, Ana Carolina Lima Camargo, Ketlin Thassiani Colombelli, Bruno Martinucci, Helga Caputo Nunes, Maira Smaniotto Cuciello, Brenda Minatel, Caroline Nascimento Barquilha, Nilton José dos Santos, Luis Marcos Frediane, Suelen Franco, Elian Ribeiro David, Isabela Gasetta Ferraz Paiva, Teng Fwu Shing, Amanda Grosselli Toledo, Isabela Correa Barbosa, Matheus Naia Fioretto, Cecilia Luvizutti Ferreira da Silva, Juliana Trindade Caleffi, Isabelle Mira da Silva, Mariana Medeiros, agradeço a todos vocês por toda a ajuda durante esta etapa, vocês foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho, obrigado pela companhia, pelos cafés, e todas as conversas que tivemos nestes últimos anos.

Ao Laboratório do musculo estriado (LBME), Professora Dra. Maeli Dal Pai, Professor Dr. Robson Francisco Carvalho, Sarah Santiloni Cury, Paula Paccielli Freire, Grasieli de Oliveira, Bruna Tereza Thomazini Zanella, Rondinelle Artur Simões Salomão, Jéssica Silvino Valente, Rafaela Nunes da Silva, e em especial ao Bruno Oliveira da Silva Duran além de ser um grande amigo, deu grande suporte na realização das reações de PCR.

Ao Laboratório de desreguladores endócrinos e carcinogênese (LABDECA), Ariana Musa de Aquino, Leonardo de Oliveira Mendes, Bianca Gonçalves Facchim, Joyce Zalotti Brandt, André Teves Aquino Gonçalves de Freitas, Cristiane Figueiredo Pinho.

Aos colegas do Departamento de Morfologia, IB, Unesp de Botucatu, obrigado pelos bons momentos vividos.

Ao Professor Dr. Pedro de Magalhães Padilha, ao Dr. José Cavalcante Souza Vieira, Izabela da Cunha Bataglioli e Janaína Macedo da Silva do departamento de química e bioquímica do IB da UNESP-Botucatu pela disponibilidade e ajuda com a realização das análises proteômicas.

À Professora Dra. Fernanda Mani do departamento de química e bioquímica do IB da UNESP-Botucatu, pela disponibilidade e ajuda na realização das análises séricas.

Ao Professor Dr. Barry T. Hinton e a Dra. Bingfang Xu, da Universidade da Virgínea, obrigado por me receberem tão bem em seu laboratório.

À Dra. Mileni Fernandes e Dra. Aline de Lima do laboratório de bioquímica da Universidade de São Paulo (USP) Bauru, que auxiliaram nas análises proteômicas.

Aos Professores que aceitaram o convite para constituírem a banca examinadora desta tese. Obrigada por contribuírem com a minha formação.

A coordenadoria e professores do Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada pela excelência na formação de seus alunos.

Aos secretários da seção de pós-graduação pela paciência, competência e profissionalismo nos processos burocráticos para a execução desta dissertação.

Aos Professores do Departamento de Morfologia, IB, UNESP de Botucatu pelo acolhimento, conhecimento compartilhado e pela oportunidade que me concederam de atuar em aulas na graduação através do estágio docência.

A todos os funcionários do Departamento de Morfologia, IB, UNESP de Botucatu pela colaboração e pela agradável convivência. Especialmente aos técnicos Vivian Tiemi H. Cypriano, José Eduardo Bozano, Ricardo André dos S. Teixeira, Renato Devidé, Luciana C. Montes Galendi, Keila Emílio de Almeida e Helton Luiz de Souza.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela concessão da bolsa de estudos.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela concessão da bolsa de estudos (Processos 2014/08531-8 e 2016/25033-7).

Aos animais experimentais, os quais tratamos com todo o respeito e consideração.

Agradeço a todos que de uma forma ou de outra, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Sumário

Lista de Abreviaturas	10
Capítulo 1.	12
1- INTRODUÇÃO	12
1.1 Programação Fetal	12
1.3 Próstata, Programação Fetal e Via Insulina/IGF.	17
1.4 Morfofisiologia prostática.	18
1.5 Alterações prostáticas	21
2. Justificativa e relevância do tema proposto	22
3. Objetivos	22
3.1 Objetivo geral	22
3.2 Objetivos específicos	22
4. Resultados	23
5. Referências	23
Capítulo 2.	30
Capítulo 3.	67

Lista de Abreviaturas

(Abreviações que aparecem no texto em português e em inglês que contém o mesmo significado estão apresentadas em conjunto)

AKT- Proteína Quinase B

CaP- Câncer de Próstata

DPN- Dia Pós-Natal

ERK- Quinase Regulada por Sinal Extracelular

HE- Hematoxilina e Eosina

HPB- Hiperplasia Prostática Benigna

IGF-1I- Fator de Crescimento semelhante a Insulina I

IGF1-IR- Receptor do Fator de Crescimento semelhante a Insulina I

IGF-II- Fator de Crescimento semelhante a Insulina II

IGF-IIR- Receptor do Fator de Crescimento semelhante a Insulina II

IR- Receptor de Insulina

IRA- Receptor de Insulina A

IRB- Receptor de Insulina B

IRS1I- Substrato do Receptor de Insulina I

IRSII2- Substrato do Receptor de Insulina II

MEC- Complexo de Matriz Extracelular

PA- Próstata Anterior

PD- Próstata Dorsal

PF- Programação Fetal

PI3K- Fosfatidilinositol 3 Quinase

PIN- Neoplasia Intra-epitelial Prostática

PL- Próstata Lateral

PSA- Antígeno Prostático Específico

PV- Próstata Ventral

Shc- Proteína de colágeno/homóloga- Src

RPM- Restrição proteica materna

Resumo

Condições gestacionais adversas podem acarretar alterações morfofuncionais irreversíveis no feto, fenômeno conhecido como Programação Fetal (PF). A restrição proteica intrauterina/perinatal (modelo de PF amplamente conhecido) é responsável por baixo peso ao nascimento e desenvolvimento de desordens metabólicas na vida adulta. A PF também altera os níveis de hormônios esteroides e fatores de crescimento, tais como estrógeno, testosterona, insulina e os IGFs na prole, sendo estas alterações intensificadas quando a restrição proteica é prolongada na vida pós-natal. Estes hormônios participam diretamente do desenvolvimento e homeostasia prostáticos, sendo que o desequilíbrio entre eles está relacionado com o aumento de incidência de desordens prostáticas com o envelhecimento. Neste contexto, objetivou-se investigar os efeitos da exposição materna à dieta hipoproteica, durante os períodos gestacional e lactacional, sobre a prole ratos machos, com ênfase ao desenvolvimento/maturação glandular e incidência de patologias prostáticas com o envelhecimento. Para isso, foram utilizados ratos *Sprague Dawley machos*, nascidos de mães alimentadas com ração padrão (17% de proteína, grupo controle – CTR) ou com ração hipoproteica (6% de proteína) durante a gestação (grupo GLP, do inglês *gestational low protein*), ou durante a gestação e lactação (grupo GLLP, *gestational and lactation low protein*). A próstata ventral (PV) e o sangue foram coletados nos dias pós-natal (DPN) 21 e 540. Foram realizadas análises hormonais séricas, e a PV foi submetida às análises morfológicas/morfométricas, de imunohistoquímica, western blotting, qPCR nos dois períodos e de proteômica no DPN540. Nossos resultados demonstram baixo peso ao nascimento dos animais dos grupos GLP e GLLP. Houve atraso no desenvolvimento prostático no DPN21 e menor atividade secretora no DPN540. Análises hormonais evidenciaram um desequilíbrio dos hormônios testosterona, estrógeno e insulina/IGF-1 nos animais submetidos restrição proteica materna, o que resultou em alteração das vias moleculares de sinalização responsivas a estes hormônios nas duas idades analisadas. Destaca-se como resultado inédito a detecção de carcinoma in situ exclusivamente nos animais velhos submetidos à restrição proteica materna, fato que foi relacionado ao desequilíbrio do ambiente intrauterino/perinatal pela restrição proteica, agravado pela desregulação do balanço estrógeno/testosterona em animais velhos. Análises proteômicas da PV de animais no DPN540 revelaram o enriquecimento de vias moleculares reconhecidas associadas a carcinogênese prostática, principalmente no grupo GLLP, que apresentou maior incidência e severidade de lesões. Estes resultados apontam a restrição proteica materna como um importante fator de risco para o desenvolvimento do câncer de próstata.

Palavras-chave: Restrição proteica gestacional e lactacional, programação fetal, próstata ventral, insulina, câncer de próstata.

Capítulo 1.

1- INTRODUÇÃO

1.1 Programação Fetal

Evidências demonstram que doenças habitualmente consideradas crônicas podem ter origem a partir de insultos ocorridos durante o período intrauterino e neonatal, uma vez que esta fase de desenvolvimento representa um período de alta vulnerabilidade tanto para a gestante como para embrião/feto (MERICQ et al., 2016). Nesta fase, a exposição materna a condições estressantes, tais como drogas, agentes químicos, dietas não balanceadas, radiação podem afetar de maneira irreversível o desenvolvimento da prole. Os efeitos desencadeados podem variar conforme o tipo, dose e tempo de exposição a tal insulto. As consequências são diversas, desde baixo peso ao nascimento, alterações no desenvolvimento e maior susceptibilidade a doenças na vida adulta. Tais efeitos, que ocorrem em resposta ao agente estressor, tem início a partir de mudanças na expressão/regulação da expressão gênica de vias de sinalização que atuam durante o período de morfogênese, como as vias de controle de proliferação/diferenciação celular, cuja alteração pode levar a mudança na quantidade e proporção dos diferentes tipos celulares, o que acarreta alterações morfofisiológicas e afeta de modo irreversível o funcionamento dos órgãos (QASEM et al., 2012).

Estas respostas adaptativas de um organismo frente a insultos durante o período pré e/ou perinatal são coletivamente denominadas de Programação Fetal (PF) (BARKER et al., 1989). Um dos primeiros pesquisadores a demonstrar correlação entre insultos maternos durante a gestação e o aumento de casos de doenças nos descendentes foi o epidemiologista inglês David Barker. Em seu primeiro estudo, Barker e seus colaboradores coletaram dados de recém-nascidos (entre os anos de 1911 e 1930) em um hospital na região de Hertfordshire, Inglaterra. O total de mortes por doença cardíaca na idade adulta em indivíduos com baixo peso corpóreo para 1 ano de idade foi 2.7 vezes maior que indivíduos com peso considerado normal (Barker et al., 1989). Na década de 1980, Barker e colaboradores demonstraram correlação entre a nutrição infantil, incidência de mortalidade neonatal e de mortes por doenças cardíacas na idade adulta em regiões pobres da Inglaterra e do País de Gales (Barker et al., 1986).

Em um outro estudo, Barker coletou dados de gestantes e recém-nascidos na região de Lancashire, Inglaterra, nascidos entre os anos de 1935 e 1944. Analisando dados de peso corpóreo ao nascimento, peso da placenta, peso corpóreo e pressão arterial na idade adulta, Barker e seus colaboradores demonstraram que indivíduos com baixo peso ao nascimento associado a maior tamanho de placentas apresentaram maior pressão arterial (Barker et al., 1990). Estes autores

propuseram que a restrição de crescimento intrauterino e pós-natal poderia ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão e doenças cardíacas, dando origem à **Hipótese de Barker**. Inicialmente controversa, esta teoria tem alavancado o interesse médico-científico sobre a PF, além de fomentar a criação de uma sociedade internacional, destinada ao estudo desta temática, denominada Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) (Schulz, 2010).

Em uma das poucas oportunidades de se avaliar a influência de fatores externos sobre o desenvolvimento humano, Ravelli et al. (1976) demonstraram o impacto da restrição alimentar sobre os filhos de mulheres expostas a um período de escassez alimentar durante o cerco alemão à Holanda ao final da 2ª Guerra Mundial (1944-1945), episódio conhecido como Inverno da Fome Holandesa (*Dutch Hunger Winter*), onde o consumo alimentar foi limitado a 400-800 calorias/dia, inclusive para gestantes. Na vida adulta, esses indivíduos cujas mães sofreram restrição alimentar, apresentaram padrões diferenciados de composição corporal dependendo da fase da gestação em que haviam sido expostos à desnutrição materna. Caso a mãe tivesse sofrido desnutrição durante o último trimestre da gestação, esse grupo apresentava uma baixa incidência de obesidade. No entanto, se a desnutrição tivesse ocorrido no primeiro trimestre da gestação, a incidência de obesidade aumentava significativamente. Com isso, os autores demonstraram que, além do impacto negativo da desnutrição materna sobre a prole, seus efeitos dependem do período gestacional em que o insulto ocorre. Este evento, embora trágico, proporcionou condições para melhor entendimento dos efeitos da restrição alimentar intrauterina sobre a saúde humana, sendo fundamental para alicerçar o interesse sobre a DOHaD (Schulz, 2010).

Outros estudos epidemiológicos sugerem forte associação entre o baixo peso ao nascimento e o risco aumentado de obesidade e doenças metabólicas na vida adulta (BARKER, 2003). Hales & Barker (1992) propuseram inicialmente que a principal alteração adaptativa causada pelo PF com repercussão sistêmica seria o atraso no desenvolvimento/diferenciação das células beta-pancreáticas produtoras de insulina, o que resultaria em alterações metabólicas sistêmicas e aumento da incidência de diabetes do tipo 2 na vida adulta. Mais recentemente, tem sido proposto que o aumento da incidência de doenças metabólicas se dá através de mecanismos genéticos e epigenéticos de programação intrauterina. Neste modelo, a placenta é um componente crucial, pois integra a gestante e o embrião/feto, respondendo a sinais ambientais e interferindo no desenvolvimento e crescimento intrauterino. Esses processos são mediados em parte pelo aumento da expressão de fator de crescimento semelhante a insulina (IGF-I) e do seu receptor (IGF-IR) como um mecanismo compensatório em resposta à restrição de crescimento fetal, que pode induzir influxo de aminoácidos e glicose do sangue materno para o feto via placenta. Após o nascimento, ocorre um período de

aumento da sensibilidade à insulina e de crescimento acelerado da prole. Este padrão de resposta tem sido denominado, em inglês, de *catch-up growth* (Figura 1).

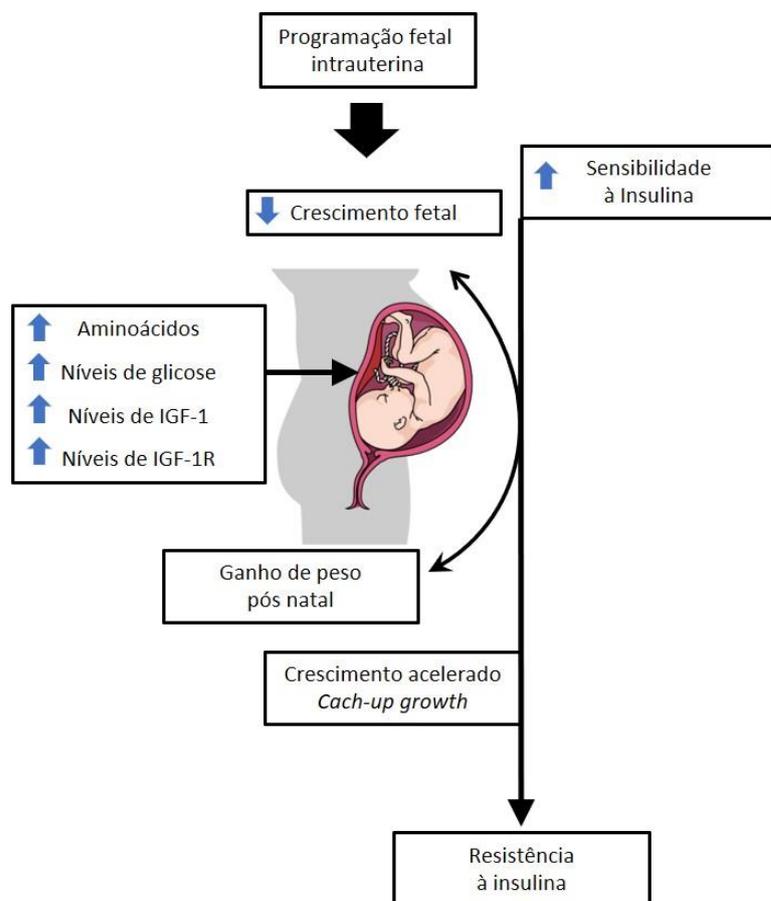


Figura 1. Modelo de programação fetal (comunicação pessoal).

Muitos modelos de PF têm sido desenvolvidos na atualidade, principalmente utilizando modelos roedores. Dentre estes, o oferecimento de dieta hipoproteica às ratas prenhes durante o período gestacional e/ou lactacional, têm sido um dos mais estudados. Com a utilização deste modelo, vários autores demonstraram associação de consumo de dieta hipoproteica por ratas prenhes e o baixo peso ao nascimento, redução no crescimento de diferentes órgãos, elevação da pressão sistólica, dislipidemia e resistência à insulina (COLOMBELLI et al., 2017; FIDALGO et al., 2013; OZANNE, 1999, 2001a; PAULINO-SILVA; COSTA-SILVA, 2016; PINHO et al., 2014; RINALDI et al., 2013; SENE et al., 2013; VEGA et al., 2016).

Análises de órgãos específicos demonstram que a restrição proteica materna acarretar em menor número de néfrons no rim (HABIB; ZHANG; BAUM, 2011), menor quantidade de células beta e de ilhotas pancreáticas (DAHRI et al., 1991), proporção alterada entre os tipos celulares do fígado (BURNS et al., 1997), redução no número de capilares do cérebro (BENNIS-TALEB et al., 1999), menor número de neurônios reguladores do apetite no hipotálamo (PLAGEMANN et al., 2000) e de

alvéolos pulmonares (ZANA-TAIEB et al., 2013), além de impactar negativamente na via de sinalização da insulina (NICHOLAS et al., 2013).

5. Referencias.

ABD ELMAGEED, Z. Y. et al. Neoplastic Reprogramming of Patient-Derived Adipose Stem Cells by Prostate Cancer Cell-Associated Exosomes. **STEM CELLS**, v. 32, n. 4, p. 983–997, abr. 2014.

AUMÜLLER, G.; SEITZ, J. Protein secretion and secretory processes in male accessory sex glands. **International review of cytology**, v. 121, p. 127–231, 1990.

BAO, Z.-S. et al. Prognostic Value of a Nine-Gene Signature in Glioma Patients Based on mRNA Expression Profiling. **CNS Neuroscience & Therapeutics**, v. 20, n. 2, p. 112–118, fev. 2014.

BARKER, D. J. P. et al. WEIGHT IN INFANCY AND DEATH FROM ISCHAEMIC HEART DISEASE. **The Lancet**, v. 334, n. 8663, p. 577–580, 9 set. 1989.

BILEN, M. A. et al. Proteomics Profiling of Exosomes from Primary Mouse Osteoblasts under Proliferation versus Mineralization Conditions and Characterization of Their Uptake into Prostate Cancer Cells. **Journal of Proteome Research**, v. 16, n. 8, p. 2709–2728, 4 ago. 2017.

BOSLAND, M. C. The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. **Journal of the National Cancer Institute. Monographs**, n. 27, p. 39–66, 2000.

BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein using the principle of protein dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, p. 248–254, 1976.

CAMARGO, A. C. L. L. et al. Streptozotocin-Induced Maternal Hyperglycemia Increases the Expression of Antioxidant Enzymes and Mast Cell Number in Offspring Rat Ventral Prostate. v. 300, n. 2, p. 291–299, fev. 2017.

CASTELLANO, E.; DOWNWARD, J. RAS Interaction with PI3K: More Than Just Another Effector Pathway. **Genes & cancer**, v. 2, n. 3, p. 261–74, mar. 2011.

CEZAR DE OLIVEIRA, J. et al. Protein-restriction During the Last Third of Pregnancy Malprograms the Neuroendocrine Axes to Induce Metabolic Syndrome in Adult Male Rat Offspring. **Endocrinology**, p. en20151883, 2016.

COLOMBELLI, K. T. et al. Impairment of microvascular angiogenesis is associated with delay in prostatic development in rat offspring of maternal protein malnutrition. **General**

and Comparative Endocrinology, v. 246, p. 258–269, 15 maio 2017.

CUNHA, G. R. Mesenchymal-epithelial interactions during androgen-induced development of the prostate. **Progress in clinical and biological research**, v. 171, p. 15–24, 1985.

DOMONKOS, E. et al. Sex differences and sex hormones in anxiety-like behavior of aging rats. **Hormones and Behavior**, v. 93, p. 159–165, 1 jul. 2017.

FERNÁNDEZ-MEDARDE, A.; SANTOS, E. Ras in cancer and developmental diseases. **Genes & cancer**, v. 2, n. 3, p. 344–58, mar. 2011.

FUJIMOTO, N. et al. Identification of rat prostatic secreted proteins using mass spectrometric analysis and androgen-dependent mRNA expression. **Journal of andrology**, v. 30, n. 6, p. 669–78, 2009.

GRABOWSKA, M. M. et al. Mouse models of prostate cancer: picking the best model for the question. **Cancer and Metastasis Reviews**, v. 33, n. 2–3, p. 377–397, 23 set. 2014.

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

IHNATOVYCH, I.; SIELSKI, N. L.; HOFMANN, W. A. Selective Expression of Myosin IC Isoform A in Mouse and Human Cell Lines and Mouse Prostate Cancer Tissues. **PLoS ONE**, v. 9, n. 9, p. e108609, 26 set. 2014.

MACCIONI, M.; CABEZAS, L. E.; RIVERO, V. E. Effect of prostatein, the major protein produced by the rat ventral prostate, on phagocytic cell functions. **American Journal of Reproductive Immunology**, v. 50, n. 6, p. 473–480, dez. 2003.

MARKER, P. C. et al. Hormonal, cellular, and molecular control of prostatic development. **Developmental biology**, v. 253, n. 2, p. 165–74, 15 jan. 2003.

MERICQ, V. et al. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 13, n. 1, p. 50–62, 19 ago. 2016.

NAKAZAWA, M. et al. Spontaneous neoplastic lesions in aged Sprague-Dawley rats. **Experimental animals / Japanese Association for Laboratory Animal Science**, v. 50, n. 2, p. 99–103, abr. 2001.

NAN, X. et al. Ras-GTP dimers activate the Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) pathway. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 26, p. 7996–8001, 30 jun. 2015.

OZANNE, S. E.; HALES, C. N.; HALES, P. C. N. The long-term consequences of intra-uterine protein malnutrition for glucose metabolism. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 58, p. 615–619, 1999.

PETRY, C. J. et al. Diabetes in old male offspring of rat dams fed a reduced protein diet. **International journal of experimental diabetes research**, v. 2, n. 2, p. 139–43, 2001.

PINHO, C. F. et al. Gestational protein restriction delays prostate morphogenesis in male rats. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 26, n. 7, ago. 2014.

REEVES; NIELSEN, F. H.; FAHEY, G. C. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents: Final Report of the American Institute of Nutrition Ad Hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. **The Journal of nutrition**, v. 123, n. 11, p. 1939–1951, nov. 1993.

RINALDI, J. C. et al. Implications of intrauterine protein malnutrition on prostate growth, maturation and aging. **Life Sciences**, v. 92, n. 13, p. 763–774, 19 abr. 2013.

SANTOS et al. Maternal low protein diet impairs prostate growth and induces prostate carcinogenesis in aged offspring rats (dados ainda não publicados).

SENE, L. D. B. et al. Involvement of renal corpuscle microRNA expression on epithelial-to-mesenchymal transition in maternal low protein diet in adult programmed rats. **PloS one**, v. 8, n. 8, p. e71310, 2013.

THOMAS, J. D. et al. Rab1A Is an mTORC1 Activator and a Colorectal Oncogene. **Cancer Cell**, v. 26, n. 5, p. 754–769, 10 nov. 2014.

TIMMS, B. G.; MOHS, T. J.; DIDIO, L. J. Ductal budding and branching patterns in the developing prostate. **The Journal of urology**, v. 151, n. 5, p. 1427–32, 1994.

WANG, Z. et al. Loss of ATF3 promotes Akt activation and prostate cancer development in a Pten knockout mouse model. **Oncogene**, v. 34, n. 38, p. 4975–4984, 22 set. 2015.

WELSH, M. et al. Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. **Journal of Clinical Investigation**, v. 118, n. 4, p. 1479–1490, 1 abr. 2008.

XU, B.-H. et al. Aberrant amino acid signaling promotes growth and metastasis of hepatocellular carcinomas through Rab1A-dependent activation of mTORC1 by Rab1A. **Oncotarget**, v. 6, n. 25, p. 20813–28, 28 ago. 2015.

ZHANG, J. et al. Mouse Prostate Proteomes Are Differentially Altered by Supranutritional Intake of Four Selenium Compounds. **Nutrition and Cancer**, v. 63, n. 5, p. 778–789, jul. 2011.