



Avaliação dos efeitos do exercício físico e da ingestão de extrato da casca de jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*) sobre a progressão tumoral em modelo de camundongo transgênico para adenocarcinoma de próstata (TRAMP)

Palavras-chave: 1. Câncer de próstata; 2. Exercício; 3. Jaboticaba

Autores(as):

**PALOMA FELIX DA SILVA, FCF - UNICAMP
BIANCA BARBOSA REZENDE, IB - UNICAMP
VALÉRIA HELENA ALVES CAGNON, IB - UNICAMP
FÁBIO MONTICO (orientador), IB - UNICAMP**

1. INTRODUÇÃO

O câncer de próstata (CaP) é o segundo tipo mais comum entre os homens e o quinto com maior taxa de mortalidade no mundo, sendo o adenocarcinoma seu subtipo histológico mais prevalente¹⁻⁴.

Dentre os maiores riscos de desenvolver neoplasias estão inatividade física, obesidade e sedentarismo e, embora neoplasias sejam potencialmente evitáveis, ainda há controvérsias sobre o volume e o tipo ideal de atividade física, especialmente em relação ao câncer de próstata⁵. Ademais, os dados disponíveis sobre a associação entre atividade física e a prevenção de certos tipos de tumores, como o CaP, ainda são escassos e pouco esclarecedores⁵. Apesar disso, alguns estudos reafirmam que o exercício regular pode reduzir a progressão do CaP, os níveis de PSA e andrógenos, além de elevar a globulina ligadora de hormônios sexuais. Ensaio *in vitro* também mostraram efeito inibitório do plasma de indivíduos ativos sobre células de CaP⁶⁻¹⁰.

Em adição à atividade física, compostos naturais ricos em polifenóis, como os encontrados na casca da jaboticaba (*Myrciaria jaboticaba*), têm demonstrado propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antiangiogênicas¹¹⁻¹⁴. O uso do extrato da casca da jaboticaba (ECJ) se torna vantajoso uma vez que os polifenóis se apresentam disponíveis para metabolização e absorção, além de contribuírem com uma resposta quimiopreventiva mais eficiente.¹⁵⁻¹⁷ Segundo estudos prévios, o tratamento com o ECJ diminuiu a incidência de lesões prostáticas, bem como a expressão dos receptores de andrógeno (AR), de estrógeno alfa (ER α) e da enzima aromatase¹⁸.

Com base nisso, o presente estudo visa investigar os efeitos da atividade física associada ao consumo de ECJ na progressão do câncer de próstata no modelo TRAMP, com foco na histopatologia glandular e na expressão do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA).

2. METODOLOGIA

Foram utilizados 32 camundongos TRAMP, divididos em quatro grupos experimentais: 1) Grupo Sedentário (SED): tratado com veículo do ECJ (água filtrada), por via oral; 2) Grupo Sedentário + Jaboticaba (SEDJAB): tratado com 5,8 g/kg de ECJ, por via oral; 3) Grupo Exercitado (EX): submetido a um protocolo de exercício em esteira (18 m/min, sem inclinação, com acréscimo

de 15 minutos no tempo de corrida a cada semana subsequente, até que se chegasse aos 60 minutos); 4) Grupo Exercitado + Jabuticaba (EXJAB): submetido ao protocolo de exercício em esteira e tratado com ECJ na mesma dose aplicada ao grupo SEDJAB. Em todos os grupos, o tratamento com ECJ/água filtrada foi realizado no período da manhã e os exercícios no período da tarde. Após o término das oito semanas de tratamento e/ou treinamento, os animais foram pesados e, em seguida, eutanasiados. Amostras do lobo anterior da próstata (glândula de coagulação ou GC) foram coletadas e posteriormente analisadas por microscopia de luz, além de serem submetidas à detecção imunohistoquímica do PCNA. Na avaliação histopatológica, o epitélio prostático foi classificado em cinco parâmetros morfológicos (At: Atrofia; ES: Epitélio saudável; LGNIP: Neoplasia intraepitelial prostática de baixo grau; HGNIP: Neoplasia intraepitelial prostática de alto grau; CPBD: Adenocarcinoma bem diferenciado), cuja incidência foi determinada em relação ao número total de focos avaliados. Já na imunohistoquímica, a imunorreatividade do PCNA foi avaliada em 10 campos aleatórios por animal, sob aumento de 400X. Para a determinação da frequência de reatividade, utilizou-se uma grade com 850 interseções sobre cada campo, contabilizando-se as interseções com marcação positiva para o antígeno. Os resultados foram expressos em porcentagem em relação ao total de pontos. Os dados quantitativos foram analisados estatisticamente para os diferentes grupos utilizando o GraphPad Prism 8.4.0® para MacOS (GraphPad Software, San Diego, EUA).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Análise histopatológica

3.1.1 Grupo TRAMP Sedentário (SED)

A maioria dos ácinos analisados neste grupo apresentou morfologia prostática preservada (90,48%) (Figuras 1A, 1B e 2B; Tabela 1). Lesões do tipo LGNIP foram registradas em 3,48% dos casos (Figuras 1A e 2C; Tabela 1). Já as lesões do tipo HGNIP representaram 5,47% do total de focos epiteliais analisados (Figuras 1B e 2D; Tabela 1). Áreas de atrofia celular foram encontradas em 0,570% dos casos (Figura 2A; Tabela 1). Não foram identificados focos de adenocarcinoma bem diferenciado neste grupo experimental (Figura 2E; Tabela 1).

3.1.2 Grupo TRAMP Sedentário + Jabuticaba (SEDJAB)

O grupo submetido ao tratamento com ECJ apresentou, em grande parte, epitélio prostático com morfologia preservada (78,87%) (Figuras 1C e 2B; Tabela 1). Lesões do tipo LGNIP e HGNIP foram identificadas com frequências de 8,61% e 10,49%, respectivamente (Figuras 1C, 1D, 2C e 2D; Tabela 1). Alterações morfológicas menos frequentes totalizaram 2,04% dos focos epiteliais, incluindo áreas de atrofia, em 1,80% dos casos, e focos de adenocarcinoma bem diferenciado, com incidência de 0,236% (Figuras 1D, 2A e 2E; Tabela 1). Nenhuma das alterações epiteliais observadas apresentou diferença significativa em relação ao grupo SED.

3.1.3. Grupo TRAMP Exercitado (EX)

Esse grupo apresentou, predominantemente, epitélio prostático com morfologia preservada (87,62%) (Figuras 1E, 1F e 2B; Tabela 1). Lesões prostáticas pré-malignas de baixo e de alto grau foram registradas com valores de 6,16% e 5,18%, respectivamente (Figuras 1E, 1F, 2C e 2D; Tabela 1). Focos de atrofia foram registrados em 1,04% dos casos, ao passo que não foram identificadas lesões do tipo adenocarcinoma bem diferenciado neste grupo (Figuras 2A e 2E; Tabela 1). Por fim, não houve diferenças estatisticamente significativas entre os aspectos morfológicos deste grupo e os do grupo SED.

3.1.4 Grupo TRAMP Exercitado + Jabuticaba (EXJAB)

Nesse grupo, embora o epitélio saudável tenha permanecido predominante, sua frequência foi significativamente menor (59,55%) em comparação ao grupo com exercício isolado ($P < 0,01$) e ao grupo sedentário tratado com ECJ ($P < 0,05$) (Figura 2B; Tabela 1). Lesões do tipo LGNIP foram mais frequentes (13,25%) do que as de HGNIP (10,39%), apresentando aumento significativo em relação ao grupo EX ($P < 0,05$) (Figuras 1G, 1H, 2C e 2D; Tabela 1). Observou-se ainda um aumento marcante na presença de focos de atrofia, que representaram 15,42% dos achados, valor significativamente superior ao dos demais grupos ($P < 0,01$) (Figuras 1G, 1H e 2A; Tabela 1). Lesões malignas do tipo adenocarcinoma bem diferenciado foram registradas com incidência de 1,40%, mas sem diferença estatística significativa em comparação aos outros grupos experimentais (Figura 2E; Tabela 1).

As análises morfológicas demonstraram que o tratamento isolado com ECJ (SEDJAB) ou somente com exercício físico (EX) não promoveu alterações significativas nos parâmetros epiteliais quando comparado ao grupo controle (SED). Contudo, a associação entre essas intervenções (EXJAB) resultou em aumento expressivo de focos de atrofia e de lesões pré-malignas do tipo LGNIP, além de redução das áreas com epitélio saudável. Assim, observou-se substituição do tecido preservado por alterações atróficas e proliferativas, indicando que, de forma inesperada, a combinação entre ECJ e exercício alterou drasticamente a integridade morfológica da glândula de coagulação no modelo TRAMP. Tais achados nos permitem supor que a administração do ECJ associada a uma rotina de atividade física neste modelo experimental pode ter levado a alterações na sinalização hormonal, inibindo as vias mediadas pelo AR, haja vista os registros da literatura sobre o papel do exercício físico em modular negativamente a expressão de mediadores da sinalização androgênica na próstata (19,20) bem como sobre a dependência de um microambiente de repleção androgênica para a ocorrência dos efeitos quimiopreventivos do ECJ (21).

3.2 Imunohistoquímica para PCNA

No epitélio prostático, observou-se que a administração do ECJ e/ou a prática de exercício físico aumentaram significativamente a frequência de reatividade ao PCNA em relação ao grupo SED (0,263% no grupo SED *versus* 1,063% no grupo SEDJAB, 0,990% no grupo EX e 1,516% no grupo EXJAB; $P < 0,05$) (Figuras 3A–3E; Tabela 2). Por outro lado, no compartimento estromal, todos os grupos experimentais apresentaram frequências de positividade para o PCNA semelhantes entre si (Figuras 3A–3D e 3F; Tabela 2). Esse aumento do PCNA pode estar relacionado tanto à intensificação do reparo ao DNA, nos grupos SEDJAB e EX, que não apresentaram elevação significativa da incidência de lesões proliferativas, como à perda das ações antitumorais do ECJ devido à depleção androgênica promovida pelo exercício, no grupo EXJAB²⁴⁻²⁸.

Tabela 1. Distribuição das incidências dos diferentes parâmetros morfológicos do epitélio secretor na glândula de coagulação de camundongos TRAMP dos grupos experimentais. Atrofia epitelial (AE); Epitélio saudável (ES); Neoplasia intraepitelial prostática de baixo grau (LGNIP); Neoplasia intraepitelial prostática de alto grau (HGNIP); Adenocarcinoma bem diferenciado (CPBD). Valores estão expressos como média \pm erro padrão. Letras distintas indicam diferença estatística significativa entre dois grupos experimentais ($P < 0,05$).

Grupos experimentais	Parâmetros Morfológicos				
	AE	ES	LGNIP	HGNIP	CPBD
SED	0,570% \pm 0,380 ^a	90,48% \pm 2,65 ^a	3,48% \pm 0,873 ^a	5,47% \pm 2,53 ^a	0,000% \pm 0,000 ^a
SEDJAB	1,80% \pm 0,875 ^{ab}	78,87% \pm 5,77 ^a	8,61% \pm 2,18 ^{ab}	10,49% \pm 3,43 ^a	0,236% \pm 0,236 ^a
EX	1,04% \pm 1,04 ^a	87,62% \pm 2,85 ^a	6,16% \pm 1,88 ^a	5,18% \pm 1,08 ^a	0,000% \pm 0,000 ^a
EXJAB	15,42% \pm 4,93 ^b	59,55% \pm 6,49 ^b	13,25% \pm 2,25 ^b	10,39% \pm 1,89 ^a	1,40% \pm 0,940 ^a

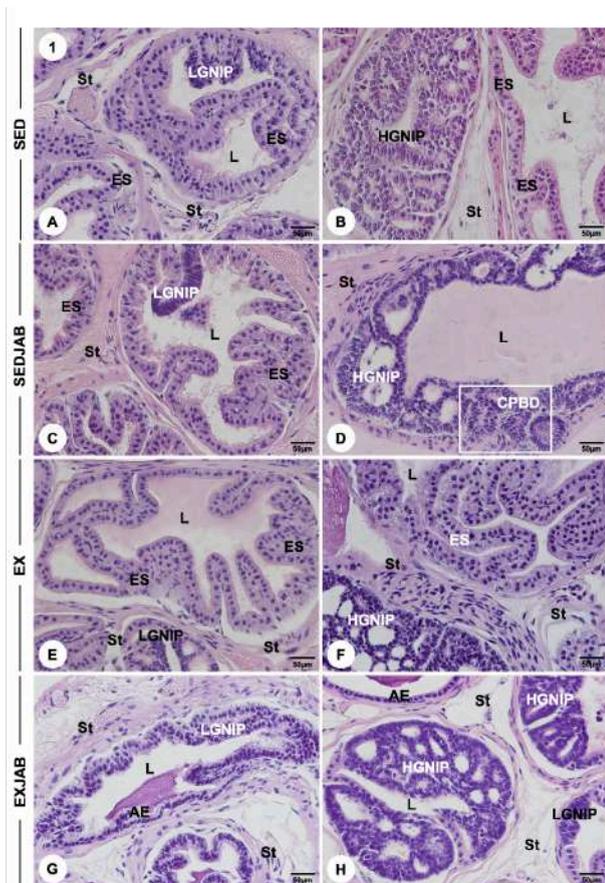


Figura 1. Exemplos de campos microscópicos analisados em animais dos grupos SED (A-B), SEDJAB (C-D), EX (E-F) e EXJAB (G-H). AE: Atrofia epitelial; CPBD: Adenocarcinoma bem diferenciado; ES: Epitélio saudável; HGNIP: Neoplasia intraepitelial prostática de alto grau; LGNIP: Neoplasia intraepitelial prostática de baixo grau; L: Lúmen; St: Estroma.

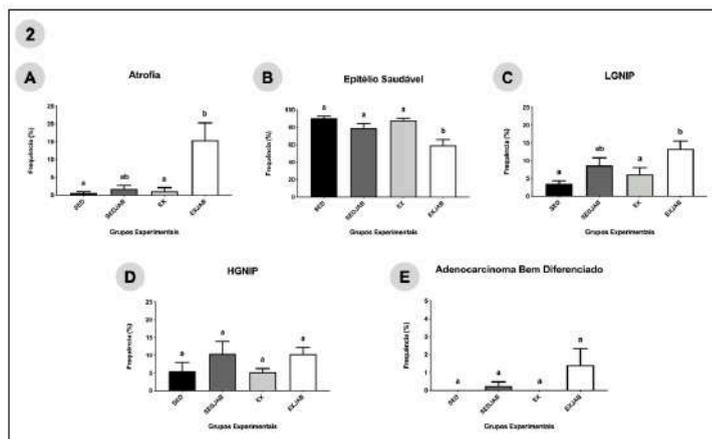


Figura 2. Gráficos de incidência dos diferentes parâmetros morfológicos epiteliais na glândula de coagulação de camundongos TRAMP. HGNIP: Neoplasia intraepitelial prostática de alto grau; LGNIP: Neoplasia intraepitelial prostática de baixo grau. Letras distintas indicam diferença estatística significativa entre dois grupos ($P < 0,05$).

Tabela 2. Porcentagens de imunolocalização do antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) nos compartimentos epitelial e estromal da glândula de coagulação dos grupos experimentais. Letras distintas indicam diferença estatística significativa entre dois grupos experimentais ($P < 0,05$).

Compartimento glandular	Grupos Experimentais			
	SED	SEDJAB	EX	EXJAB
Epitélio	0,263% ± 0,073 ^a	1,063% ± 0,265 ^b	0,990% ± 0,202 ^b	1,516% ± 0,510 ^b
Estroma	0,026% ± 0,006 ^a	0,028% ± 0,012 ^a	0,015% ± 0,005 ^a	0,016% ± 0,012 ^a

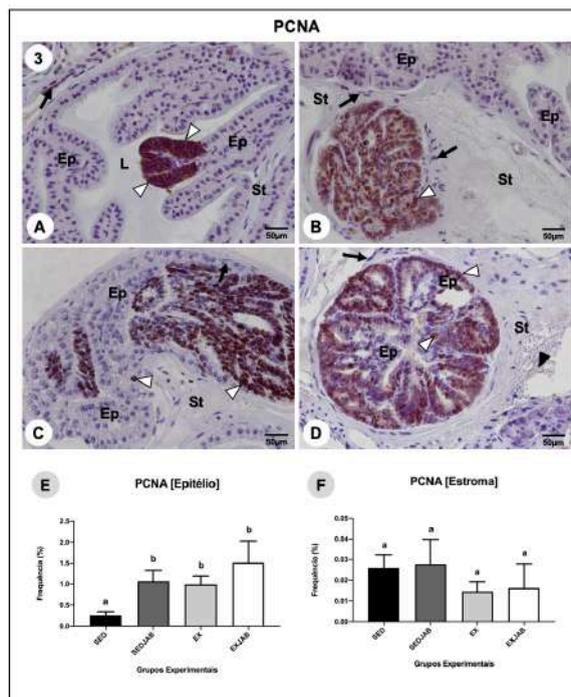


Figura 3. Fotomicrografias de imunohistoquímica para o antígeno nuclear de proliferação celular (PCNA) na glândula de coagulação dos grupos experimentais. A) Grupo SED; B) Grupo SEDJAB; C) Grupo EX; D) Grupo EXJAB. Cabeças de setas brancas e setas pretas indicam, respectivamente, positividade em células epiteliais luminiais e células estromais. Ep: Epitélio; L: Lúmen; St: Estroma. Gráficos demonstrando a frequência de positividade para o PCNA nos compartimentos epitelial (E) e estromal (F) da glândula de coagulação. Letras distintas indicam diferença estatística significativa entre dois grupos experimentais ($P < 0,05$).

4. CONCLUSÃO

Os resultados apresentados permitem concluir que a associação entre exercício físico e ingestão do ECJ pode influenciar diferencialmente a progressão tumoral na glândula de coagulação do modelo TRAMP em relação às mesmas abordagens aplicadas isoladamente. Tal conclusão reforça a complexidade das interações entre compostos bioativos e exercício físico na quimioprevenção da progressão do câncer de próstata. Por fim, destaca-se a necessidade de realização de novos estudos com diferentes esquemas de atividade física e janelas terapêuticas para a avaliação dos efeitos dessa associação de tratamentos neste e em outros lobos prostáticos deste modelo transgênico.

5. BIBLIOGRAFIA

1. Wang, Y. et al. *Br J Pharmacol* 178, 239–261 (2021);
2. Hurwitz, A. A. et al. *Curr Protoc Immunol* 45, 20.5.1–20.5.23 (2001);
3. Ali, A. & Kulik, G. *Cancers (Basel)* 13, (2021);
4. Instituto Nacional do Câncer. *Estimativa 2023 - Incidência de Câncer No Brasil.* (2022);
5. Friedenreich, C. M. et al. *Mol Oncol* 15, 790–800 (2021);
6. Liu, Y. et al. *Eur Urol* 60, 1029–1044 (2011);
7. Kang, D.-W. et al. *JAMA Oncol* 7, 1487–1495 (2021);
8. Friedenreich, C. M. & Orenstein, M. R. *J Nutr* 132, 3456S–3464S (2002);
9. Tymchuk, C. N. et al. *Nutr Cancer* 42, 112–116 (2002);
10. Barnard, R. J. et al. *European Journal of Cancer Prevention* 16, (2007);
11. Wang, W.-H. et al. *Biomed Res Int* 2014, 185946 (2014);
12. Reddy, L. et al. *Pharmacol Ther* 99, 1–13 (2003);
13. Costea, T. et al. *Int J Mol Sci* 21, (2020);
14. Plaza, M. et al. *Food Chem* 211, 185–197 (2016);
15. Inada, K. O. P. et al. *Food Res Int* 147, 110518 (2021);
16. Trombino, S. et al. *J Agric Food Chem* 52, 2411–2420 (2004);
17. Milde, J. et al. *Mol Nutr Food Res* 51, 956–961 (2007);
18. Lamas, C. A. et al. *Food Funct* 11, 1547–1559 (2020);
19. Teixeira, G. R. et al. *Scand J Med Sci Sports*, 22, e86–e92 (2012);
20. Berger N. et al. *bioRxiv [Preprint]* (2024). doi: 10.1101/2024.10.16.617081;
21. Rezende, B. B. et al. *Food Res Int*, 116155 (2025). <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2025.116155>