

## PROCESSO CARCINOGENICO DAS PRÓSTATAS CANINAS: VIA WNT CANÔNICA E SEU ESTUDO COMPARADO

Priscila Emiko Kobayashi<sup>1\*</sup>  
Carlos Eduardo Fonseca-Alves<sup>1</sup>  
Luis Gabriel Rivera-Calderón<sup>2</sup>  
Renée Laufer-Amorim<sup>1</sup>

### RESUMO

A espécie canina apresenta semelhanças com a espécie humana com relação às lesões prostáticas, sendo a única espécie a apresentar tumores espontâneos e com frequência, desse modo representa um importante modelo para estudo comparativo de afecções desta glândula. O desenvolvimento das neoplasias prostáticas é multifatorial e dentre eles, alterações genéticas e epigenéticas estão envolvidas, portanto o cão pode ser um modelo natural e espontâneo para o estudo das lesões pré neoplásicas e neoplásicas da próstata, com futuro alto potencial de ser utilizado como modelo em testes pré-clínicos de medicamentos. Uma das vias importantes para o desenvolvimento dos carcinomas prostáticos é a WNT canônica, dependente da proteína  $\beta$ -catenina. Nesta revisão, abordaremos o papel desta via e sua participação na carcinogênese prostática, importante em humanos e cães, além de algumas proteínas envolvidas na regulação da mesma.

**Palavras-chave:** carcinoma prostático canino, oncologia comparada, cães, via WNT.

## CARCINOGENIC PROCESS OF CANINE PROSTATE: WNT CANONICAL PATHWAY AND ITS COMPARATIVE STUDY

### ABSTRACT

Prostate of dogs have similar lesions to that observed in human and is the only species other than man which frequently displays spontaneous prostatic tumors. In this way, the dog represent an important model of studying different prostatic affections. The prostate cancer development is multifactorial and among them, genetic and epigenetic alterations are involved. The dog can be a natural and spontaneous model to study preneoplastic and neoplastic lesions, with potential future studies as models for pre-clinical tests. One of important pathway to prostate carcinogenesis is beta catenin dependent canonical WNT pathway. In this paper, we review the role of this pathway in prostate carcinogenesis, important in humans and dogs, besides some regulatory proteins involved in this pathway.

**Keywords:** canine prostate carcinoma, compared oncology, dogs, WNT pathway.

---

<sup>1</sup> Departamento de Clínica Veterinária. Patologia Veterinária. FMVZ – Unesp.

<sup>2</sup> Departamento de Patologia Veterinária. Patologia Veterinária. FCAV – Unesp.

\* Contato para correspondência.

## PROCESO CARCINOGENICO DE LAS PRÓSTATAS CANINAS: VIA WNT CANÓNICA Y SU ESTUDIO COMPARADO

### RESUMEN

La especie canina presenta semejanza con la especie humana con relación a las lesiones prostáticas. Es la única especie en presentar tumores espontáneos con frecuencia, de esta manera representa un importante modelo para estudio comparativo de afecciones de la glándula. El desarrollo de las neoplasia prostáticas es una enfermedad con causas multifactoriales, entre estas, alteraciones genéticas y epigenéticas están involucradas. Por lo tanto, el perro puede ser un modelo natural y espontaneo para el estudio de lesiones pre-neoplásicas e neoplásicas de próstata canina. En el futuro, podrá ser utilizado como modelo en pruebas pre-clínicas de medicamentos, como ya fue realizado para osteosarcoma, por ejemplo. Una de las vías importantes para el desarrollo de los carcinomas prostáticos es la WNT canónica dependiente de la proteína  $\beta$ -catenina. En esta revisión abordaremos el papel de esta vía y su participación en la carcinogénesis prostática, importante en humanos y perros, además de algunas proteínas involucradas en la regulación de la misma.

**Palabras clave:** Carcinoma prostático canino, oncología comparada, perros, via WNT.

### INTRODUÇÃO

A próstata é a única glândula sexual do cão e possui dois lobos: direito e esquerdo, com formato ovoide, e envolve a uretra caudal ao colo da vesícula urinária (1). Em cães, notam-se afeções prostáticas espontâneas semelhantes aos humanos: hiperplasia prostática benigna (HPB), atrofia inflamatória proliferativa (PIA) (2) e carcinoma prostático (CaP) (3).

No Brasil, são esperados para o ano de 2016, 61.200 mil novos casos, sendo a segunda neoplasia mais incidente em homens, ficando atrás apenas do câncer de pele não melanoma (4).

Os cães domésticos são considerados excelentes modelos para estudos de doenças e neoplasias em humanos, bem como o tratamento, a exemplo de linfomas, carcinoma mamário, osteossarcoma, melanoma e sarcoma de partes moles (5). Aproximadamente 400 doenças genéticas semelhantes aos humanos estão definidas, tais como câncer, doenças cardíacas e neurológicas. Devido aos cães e o homem dividirem o mesmo ambiente, este fato contribui para o estudo dos fatores ambientais e evolução das doenças (6). Por meio de um estudo epidemiológico com linfoma canino, Zanini et al. (7) correlacionaram a poluição advinda dos transportes veiculares com o desenvolvimento dos linfomas caninos. Em seu estudo os autores avaliaram na cidade de São Paulo as regiões com maior incidência de casos de linfoma em cães e compararam com os dados humanos e concluíram que as regiões coincidem nas duas espécies, uma evidência que os mesmos fatores devem estar causando a doenças no homem e no cão.

A ocorrência natural de neoplasias em animais contribui para os estudos em angiogênese, oncogênese, metástases e mecanismos de iniciação e promoção molecular (5).

Os modelos em estudos de câncer prostático têm aumentado o conhecimento sobre a doença, tais como, grandes variedades de modelos em ratos transgênicos, xenoenxertos e inativação gênica (8), além de estudos em cães, devido às suas semelhanças ao homem, em relação ao desenvolvimento e curso clínico da doença (9).

Em meados do século 20, iniciaram-se os estudos retrospectivos com neoplasias prostáticas em animais de companhia e a escolha da próstata canina foi em consequência às semelhanças anatômicas com a próstata humana, além de o cão ser o único grande mamífero a

apresentar incidência significativa em neoplasias prostáticas espontâneas (5). Similarmente aos humanos, os cães apresentam neoplasias prostáticas geralmente quando idosos e o crescimento frequentemente é expansivo e exofítico. Além disso, os carcinomas prostáticos em ambos têm uma grande propensão para metastatizar em ossos (3).

As pesquisas sobre as neoplasias prostáticas são de extrema relevância para melhor compreensão sobre o desenvolvimento da doença, assim, os modelos animais vêm para auxiliar nesse processo (9). Os estudos com marcadores moleculares e vias da carcinogênese prostática podem adicionar dados às informações clínicas, diagnósticas e terapêuticas, podendo inclusive prever a progressão tumoral em um estágio inicial do câncer (10).

Uma das vias de sinalização amplamente estudada na oncologia humana é a WNT/ $\beta$ -Catenina canônica, que participa de processos importantes na embriogênese e patogênese (11,12). A desregulação da sinalização da WNT ativa, de forma desordenada, alguns genes alvo desta via (13), podendo levar a síndromes múltiplas hereditárias e câncer, inclusive o prostático (14). O passo chave para essa regulação, envolve um complexo de destruição da  $\beta$ -catenina, principal mediador da via WNT no núcleo (12,14). Quando não há sinalização WNT este complexo, que se constitui pelo APC (*adenomatous polyposis coli*) e outras proteínas, degrada a  $\beta$ -catenina presente no citosol e impede seu acúmulo (12,15). A metilação do APC na próstata humana é uma das alterações epigenéticas estudadas e associadas com mortalidade (16), e possivelmente correlacionada com a não degradação da  $\beta$ -catenina no citoplasma, em humanos (17).

A  $\beta$ -catenina também é um componente essencial no complexo de adesão celular com a E-caderina na superfície celular, sendo importante na formação e função da glândula prostática (18). Durante a carcinogênese, a ausência de E-caderina e  $\beta$ -catenina na membrana está associada com invasão ao tecido adjacente e metástase, observado em cães (19) e humanos (20). Em cães, também é abordada a dinâmica da E-caderina durante o ciclo celular e carcinogênese, em que pode ocorrer perda e ganho de expressão durante o desenvolvimento do câncer prostático (21). Além disso, a entrada no ciclo celular para posterior proliferação se dá com a diminuição da E-caderina, o que poderia ocorrer na proliferação de células do CaP e não em células em repouso cancerígenas, justificando assim a heterogeneidade de expressão nos CaP (21). O papel da E-caderina em cães também é demonstrado em lesões pré-neoplásicas as quais são semelhantes em humanos, com perda de expressão membranosa quando comparada às próstatas normais e hiperplásicas (22).

## REVISÃO DE LITERATURA

### ANATOMIA

A próstata canina é uma glândula bilobulada, com elementos glandulares e estromais, possui formato redondo a ovoide, sulco dorsal e ventral, circunda a uretra caudal ao colo da vesícula urinária e é recoberta por uma cápsula fibromuscular. Sendo esta, a única glândula acessória sexual do cão (1,23). Em animais jovens, a próstata se localiza predominantemente na região pélvica, porém, com a maturidade sexual e consequente aumento de tamanho em razão da elevada concentração da testosterona sanguínea, a glândula assume uma posição mais abdominal (24).

### HISTOLOGIA

A próstata é uma glândula sexual dos cães machos e apresenta variação histológica de acordo com a maturidade sexual do animal. Basicamente, é composta por um epitélio limitado com por uma ou duas camadas de células cuboides a colunares (25). Há ácinos desenvolvidos

e projeções digitiformes para o interior do lúmen. O estroma é fibroso, por vezes contendo septos de músculo liso, alterando-se de acordo com a maturidade sexual (26).

### **ATROFIA INFLAMATÓRIA PROLIFERATIVA (PIA)**

A PIA é uma lesão prostática, considerada uma lesão pré neoplásica na espécie humana (27) e canina (2,21). Caracteriza-se por epitélio prostático displásico e atrófico com mais de uma camada celular atípica, associado a processo inflamatório mononuclear intersticial, classificadas histologicamente em difuso e focal (2).

Há uma estimativa que 20% das neoplasias prostáticas humanas são resultantes das inflamações crônicas (28). A hipótese que a inflamação pode estar relacionada com o progresso para um carcinoma prostático é devido ao microambiente tumoral favorável (29).

A baixa prevalência de neoplasia intraepitelial prostática (PIN) nas lesões prostáticas em cães (30) foi representada também em estudo prévio da nossa equipe (21) o qual revelou ausência desta lesão nos fragmentos prostáticos estudados e alta frequência de PIA.

### **NEOPLASIA PROSTÁTICA**

Dentre as neoplasias prostáticas caninas, relatou-se carcinoma prostático (CaP) como a mais comum, além de carcinoma de células de transição, carcinoma de células escamosas, fibrossarcoma, leiomiossarcoma, e raramente linfoma (31).

Ainda é desconhecida a origem celular precisa dos carcinomas prostáticos, podendo provir tanto do epitélio glandular quanto ductular ou urotélio da uretra prostática (32). Alguns autores citam a correlação das células basais com o surgimento direto das lesões prostáticas, além de apresentarem um importante papel no desenvolvimento dos CaP (21). Em estudo de Matsuzaki et al. (33) comparando neoplasias intraepiteliais prostáticas (PIN) e próstatas caninas normais, revelou por método imuno-histoquímico uma marcação positiva maior para *p63* nas células basais das neoplasias intraepiteliais prostáticas (PIN), diminuição focal na marcação para Receptor de Andrógeno (AR) e aumento da marcação para Ki67, sugerindo um papel importante das células basais na carcinogênese e sua evolução no câncer prostático independente de receptor de andrógeno, além de colaborar para hipótese de que as células tronco podem estar localizadas no compartimento basal da próstata.

Os CaP são tumores altamente invasivos e malignos que acometem cães castrados e inteiros. Há relatos de metástases em ossos, pulmão, linfonodos, fígado, baço, intestino grosso, vesícula urinária, coração, rins e glândulas adrenais, sendo que nos casos de metástases ósseas está relacionado com carcinomas prostáticos de alto grau (1).

### **CARCINOGENESE**

As causas do câncer prostático ainda não estão todas estabelecidas, porém fatores genéticos e epigenéticos, ambientais, hormonais, infecção crônica, inflamação, entre outros, estão sendo estudados e melhor avaliados na patogenia da lesão (27). Em consequência da complexidade de fatores etiológicos envolvidos, o tratamento para o câncer prostático em pacientes humanos também é variável, de acordo, por exemplo, com a idade do paciente, graduação tumoral e condição geral do paciente (34).

Em humanos, 20% das neoplasias em adultos estão associadas com inflamação desencadeadas por um fator ambiental, infeccioso ou ambos, e nas neoplasias prostáticas também há evidências dessa mesma relação na etiopatogenia em um quinto das neoplasias prostáticas (26,28).

O processo inflamatório pode iniciar o processo de carcinogênese por acarretar dano celular e genômico, criar um microambiente tumoral favorável para a replicação celular, tumorigênese e reparação tecidual, desencadeando substituição celular (35).

Fatores ambientais e dieta também têm sido estudados na correlação da carcinogênese em neoplasias prostáticas e mamárias em humanos (36). Enquanto as consequências moleculares, devido ao avançar da idade, não estão bem estabelecidas, outros estudos têm sido feito com expressão gênica relacionado com a idade, dentre eles genes envolvidos no estresse oxidativo e morte celular (37).

As pesquisas relacionadas com a carcinogênese facilitam as estratégias relacionadas com prevenção, diagnóstico e tratamento das neoplasias prostáticas. Além de que os estudos correlacionados com epidemiologia e aspectos moleculares poderão ser analisados sob influência da dieta, ambiente e fatores possivelmente carcinogênicos, e assim avaliar as possíveis intervenções terapêuticas durante o desenvolvimento das neoplasias prostáticas (37).

## **β-CATENINA**

A proteína β-catenina encontra-se predominantemente em três localizações: na membrana plasmática associada a E-caderina, no núcleo onde promove a transcrição de genes alvo com os fatores de ligação ao DNA (Tcf/Lef) e no citoplasma associado a um complexo de multi proteínas formados basicamente por GSK3, AXIN e APC (38). A proteína β-catenina está envolvida basicamente em dois processos independentes: adesão celular e transdução de sinal (39).

Na membrana plasmática, a ligação da β-catenina com caderinas é importante para a organização estrutural e função das caderinas (40), além de que os níveis e localização celular da β-catenina também são controlados pela E-caderina (38). A β-catenina liga-se por meio do domínio intracelular da E-caderina de forma direta e a α-catenina liga-se de forma indireta por meio de sua ligação com a β-catenina (41,42).

A perda da β-catenina na membrana está relacionada com a progressão tumoral (43), invasão e metástase prostática canina (19).

A desregulação da via de sinalização WNT gera excessivo acúmulo de β-catenina nuclear e ativação desapropriada de genes alvo, causando diversas doenças inclusive o câncer (13).

## **E-CADERINA**

As caderinas são glicoproteínas localizadas na transmembrana que fazem a mediação da adesão intercelular na presença do cálcio extracelular (42). A E-caderina possui três domínios: extracelular, transmembrana e citoplasmático (44). A ligação inter epitelial da E-caderina serve de mediador para adesão celular em tecidos secretórios como próstata e glândula mamária, garantindo a manutenção da morfologia tecidual e sua diferenciação (45).

A redução da adesão celular resulta em perda da polaridade celular e altera a estrutura histológica do tecido (45). A perda da E-caderina na membrana tem sido associada com a transição epitelial-mesenquimal, em que ocorre a mudança reversível do fenótipo celular de epitelial para mesenquimal, facilitando assim a migração celular (18) (46). Além disso, a E-caderina presente na membrana citoplasmática funciona como um regulador negativo da via WNT canônica, pois está ligada a β-catenina. Porém, com a diminuição da E-caderina, a β-catenina que estava presente na membrana citoplasmática se torna livre e acumula no citoplasma, possibilitando a translocação para o núcleo (20).

O gene da E-caderina, CDH1, está localizado no cromossomo 16q22, em humanos, e raramente encontra-se mutado, portanto, o mecanismo da diminuição de expressão proteica é

controverso, incluindo, além da mutação, a metilação do DNA e modificações pós translacional (47).

Além disso, a via WNT pode induzir o aumento dos membros da família Snail (repressor da E-caderina) e, conseqüentemente, diminui a expressão de E-caderina (48).

## APC

O gene *APC* é um supressor tumoral, a expressão proteica na próstata humana é relatada e amplamente envolvido no início do desenvolvimento dos carcinomas de cólon (48,49). Foram descritas frequentes perdas de alelo no locus *APC*, 5q21 em neoplasias prostáticas primárias avançadas no homem (50). As alterações tanto somáticas quanto promotoras de hipermetilação do gene *APC* foram identificadas em neoplasias prostáticas primárias e metastáticas (51). Richiardi et al. (52) encontraram um aumento de 50% de risco de mortalidade em câncer prostático correlacionado com a metilação do gene *APC* em tecido prostático.

A proteína APC faz parte do complexo de destruição da  $\beta$ -catenina presente no citoplasma, promovendo a fosforilação da  $\beta$ -catenina e orientando-a para a degradação pela via ubiquitina-proteossoma (50).

## VIA WNT CANÔNICA/ $\beta$ - CATENINA

A via WNT canônica participa na embriogênese, na proliferação celular, polaridade e migração, quanto na tumorigênese (53). A via WNT atua inclusive no desenvolvimento da próstata e geralmente apresenta-se inativa nas células normais da próstata (54).

A WNT é uma glicoproteína secretada que possui importante papel no desenvolvimento embrionário e homeostase de tecidos (18).

Existem duas famílias de receptores na via de sinalização WNT canônica/ $\beta$ -catenina: receptor LDL relacionado as proteínas 5 e 6 (LRP5 e LRP6) e o receptor transmembrana Frizzled (53). Há proteínas que previnem a interação da proteína com esses receptores para inibir a via de sinalização WNT (11). Existem duas famílias de antagonistas das glicoproteínas WNT: classe DKK e a sFRP, incluindo WIF-1, ambas as classes se ligam diretamente nas glicoproteínas WNTs, alterando a habilidade de ligação com os receptores (55).

A via WNT basicamente depende da estabilização da  $\beta$ -catenina no citoplasma e conseqüente acúmulo no núcleo, sendo que os níveis de  $\beta$ -catenina citoplasmática são controlados por meio do complexo de destruição APC/AXIN/GSK-3  $\beta$  (56). Com a ativação pela WNT, a AXIN é recrutada para a porção fosforilada do receptor LRP e ocorre a supressão da atividade da GSK-3, inibindo a ubiquitinação da  $\beta$ -catenina, com conseqüente saturação de  $\beta$ -catenina fosforilada no citoplasma e translocação para o núcleo (57). No núcleo, a  $\beta$ -catenina se associa com o as proteínas TCF/LEF-1 e ativa a transcrição de genes alvo (58). Na ausência de WNT, a  $\beta$ -catenina é fosforilada e ubiquitinada, e posterior degradação proteossomal (59). A  $\beta$ -catenina é apresentada a proteossoma pela sua interação com a proteína F-box contendo uma proteína adaptadora (E3-ligase B- TRCP) que forma um complexo de ubiquitinação(15).

## COMENTÁRIOS FINAIS

A via WNT canônica participa na embriogênese e carcinogênese de diversos tumores, inclusive da próstata canina e humana. A principal proteína dessa via é a  $\beta$ -catenina, já estudada em próstatas caninas em estudos anteriores, a qual a presença desta no núcleo ativa a

via de sinalização WNT. O complexo E-caderina/ $\beta$ -catenina presente na membrana plasmática e o complexo APC/ $\beta$ -catenina possuem papéis importantes na regulação desta via.

Os cães apresentam papel importante no estudo da neoplasia prostática, já que além de serem animais sentinelas do homem por dividirem o mesmo ambiente, apresentam cada vez mais neoplasias devido a maior expectativa de vida desses animais. Portanto, o estudo da carcinogênese prostática canina e suas vias de ativação é necessário para melhorias no diagnóstico prévio, tratamento, melhorando a qualidade de vida deste animal e sua taxa de sobrevivência.

## REFERÊNCIAS

1. Johnston S, Kamolpatana K, Root-Kustritz M, Johnston G. Prostatic disorders in the dog. *Anim Reprod Sci.* 2000;60-61:405–15.
2. Toledo DC, Faleiro MBR, Rodrigues MMP, Di Santis GW, Amorim RL, Moura VMDB. Caracterização histomorfológica da atrofia inflamatória proliferativa na próstata canina. *Cienc Rural.* 2010;40(6):1372–7.
3. Teske E, Naan E, Van Dijk E, Van Garderen E, Schalken J. Canine prostate carcinoma: epidemiological evidence of an increased risk in castrated dogs. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;197(1-2):251–5.
4. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2016 [cited 2017 Jan 19]. Available from: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/>.
5. LeRoy BE, Northrup N. Prostate cancer in dogs: comparative and clinical aspects. *Vet J.* 2009;180(2):149–62.
6. Rowell JL, McCarthy DO, Alvarez CE. Dog models of naturally occurring cancer. *Trends Mol Med.* 2011;17(7):380–8.
7. Zanini DA, Kimura KC, Nishiya AT, Ubukata R, Leandro RM, Brito CP, et al. Environmental risk factors related to the development of canine non-Hodgkin's lymphoma. *Cienc Rural.* 2013;43(7):1302–8.
8. Keller JM, Schade GR, Ives K, Cheng X, Rosol TJ, Piert M, et al. A novel canine model for prostate cancer. *Prostate.* 2013;73(9):952–9.
9. Winkler S, Escobar HM, Meyer B, Simon D, Eberle N, Baumgartner W, et al. HMGA2 expression in a canine model of prostate cancer. *Cancer Genet Cytogenet.* 2007;177(2):98–102.
10. Yang G, Goltsov AA, Ren C, Kurosaka S, Edamura K, Logothetis R, et al. Caveolin-1 upregulation contributes to c-Myc-Induced High-Grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer. *Mol Cancer Res.* 2012;10(2):218–29.
11. Verras M, Sun Z. Roles and regulation of Wnt signaling and beta-catenin in prostate cancer. *Cancer Lett.* 2006;237(1):22–32.

12. Yu X, Wang Y, Jiang M, Bierie B, Roy-Burman P, Shen MM, et al. Activation of  $\beta$ -Catenin in mouse prostate causes HGPIN and continuous prostate growth after castration. *Prostate*. 2009;69(3):249–62.
13. Jamieson C, Sharma M, Henderson BR. Wnt signaling from membrane to nucleus:  $\beta$ -catenin caught in a loop. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(6):847–50.
14. Li VSW, Ng SS, Boersema PJ, Low TY, Karthaus WR, Gerlach JP, et al. Wnt Signaling through inhibition of  $\beta$ -Catenin degradation in an intact axin1 complex. *Cell*. 2012;149(6):1245–56.
15. Stamos JL, Weis WI. The  $\beta$ -Catenin destruction complex. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013;5(1):a007898.
16. Richiardi L, Fiano V, Vizzini L, De Marco L, Delsedime L, Akre O, et al. Promoter methylation in APC, RUNX3, and GSTP1 and mortality in prostate cancer patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3161–8.
17. Wang L, Liu X, Gusev E, Wang C, Fagotto F. Regulation of the phosphorylation and nuclear import and export of  $\beta$ -catenin by APC and its cancer-related truncated form. *J Cell Sci*. 2014;127(Pt 8):1647–59.
18. Kypta RM, Waxman J. Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2012;9(8):418–28.
19. Fonseca-Alves CE, Kobayashi PE, Rivera-Calderón LG, Laufer-Amorim R. Evidence of epithelial–mesenchymal transition in canine prostate cancer metastasis. *Res Vet Sci*. 2015;100:176–81.
20. Schmalhofer O, Brabletz S, Brabletz T. E-cadherin,  $\beta$ -catenin, and ZEB1 in malignant progression of cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2009;28(1-2):151–66.
21. Fonseca-Alves CE, Rodrigues MMP, de Moura VMDB, Rogatto SR, Laufer-Amorim R. Alterations of C-MYC, NKX3.1, and E-cadherin expression in canine prostate carcinogenesis. *Microsc Res Tech*. 2013;76(12):1250–6.
22. Rodrigues MMP, Rema A, Gartner MF, Laufer-Amorim R. Role of adhesion molecules and proliferation hyperplastic, pre neoplastic and neoplastic lesions in canine prostate. *Pak J Biol Sci*. 2013;16(21):1324–9.
23. Smith J. Canine prostatic disease: a review of anatomy, pathology, diagnosis, and treatment. *Theriogenology*. 2008;70:375–83.
24. L'Eplattenier HF. Studies on the pathogenesis and management of prostate carcinoma in dogs [thesis]. Utrecht: University Utrecht; 2009.
25. Dorso L, Chanut F, Howroyd P, Burnett R. Variability in weight and histological appearance of the prostate of beagle dogs used in toxicology studies. *Toxicol Pathol*. 2008;36:917–25.



26. Fonseca-Alves CE, Faleiro MBR, Amorim RL, De Moura VMBD. Avaliação histológica da próstata de cães adultos sexualmente intactos. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2010;62(3):596–602.
27. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Grönberg H, Drake CG, et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(4):256–69.
28. De Nunzio C, Kramer G, Marberger M, Montironi R, Nelson W, Schröder F, et al. The controversial relationship between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: the role of inflammation. *Eur Urol.* 2011;60(1):106–17.
29. Omabe M, Ezeani M. Infection, inflammation and prostate carcinogenesis. *Infect Genet Evol.* 2011;11(6):1195–8.
30. Rossignol A, Villers A, Molinié V, Mazerolles C. Histologie et immunohistochimie de la prostate du chien. Validité du modèle animal pour l'étude des lésions précancéreuses. *Rev Med Vet.* 2004;1(155):21–6.
31. Galvão ALB, Ferreira GS, Léga E, Costa PF, Ondani AC, Denicol A. Principais afecções da glândula prostática em cães. *Revista Brasileira de Reprodução Animal.* 2011;35(4):456–66.
32. LeRoy BE, Nadella MVP, Toribio RE, Leav I, Rosol TJ. Canine prostate carcinomas express markers of urothelial and prostatic differentiation. *Vet Pathol.* 2004;41(2):131–40.
33. Matsuzaki P, Cogliati B, Sanches DS, Chaible LM, Kimura KC, Silva TC, et al. Immunohistochemical Characterization of Canine Prostatic Intraepithelial Neoplasia. *J Comp Pathol.* 2010;142(1):84–8.
34. Baetke SC, Adriaens ME, Seigneuric R, Evelo CT, Eijssen LMT. Molecular pathways involved in prostate carcinogenesis: insights from public microarray datasets. *PLoS One.* 2012;7(11):e49831.
35. Palapattu GS. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis.* 2004;26(7):1170–81.
36. Grover PL, Martin FL. The initiation of breast and prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2002;23(7):1095–102.
37. Shen MM, Abate-Shen C. Molecular genetics of prostate cancer: new prospects for old challenges. *Genes Dev.* 2010;24(18):1967–2000.
38. Alshenawy HA, Ali MAE-HAE-A. Differential caveolin-1 expression in colon carcinoma and its relation to E-cadherin- $\beta$ -catenin complex. *Ann Diagn Pathol.* 2013;17(6):476–82.

39. Chen G, Shukeir N, Potti A, Sircar K, Aprikian A, Goltzman D, et al. Up-regulation of Wnt-1 and beta-catenin production in patients with advanced metastatic prostate carcinoma: potential pathogenetic and prognostic implications. *Cancer*. 2004;101(6):1345–56.
40. López-Knowles E, Zardawi SJ, McNeil CM, Millar EK, Crea P, Musgrove E, et al. Cytoplasmic localization of beta-catenin is a marker of poor outcome in breast cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(1):301–9.
41. Morgan C, Jenkins SA, Kynaston HG, Doak SH. The role of adhesion molecules as biomarkers for the aggressive prostate cancer phenotype. *PLoS One*. 2013;8(12):1–8.
42. Drivalos A, Papatsoris AG, Chrisofos M, Efstathiou E, Dimopoulos MA. The role of the cell adhesion molecules (integrins/cadherins) in prostate cancer. *Int Braz J Urol*. 2011;37(3):302–6.
43. Rodrigues MMP, Rema A, Gartner MF, Laufer-Amo R. Role of adhesion molecules and proliferation hyperplastic, pre neoplastic and neoplastic lesions in canine prostate. *Pak J Biol Sci*. 2013;16(21):1324–9.
44. Kim H, He Y, Yang I, Zeng Y, Kim Y, Seo YW, et al.  $\delta$ -Catenin promotes E-cadherin processing and activates  $\beta$ -catenin-mediated signaling: implications on human prostate cancer progression. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(4):509–21.
45. Jaggi M, Johansson SL, Baker JJ, Smith LM, Galich A, Balaji KC. Aberrant expression of E-cadherin and beta-catenin in human prostate cancer. *Urol Oncol*. 2005;23(6):402–6.
46. Faleiro-Rodrigues C, Macedo-Pinto I, Pereira D, Lopes CS. Prognostic value of E-cadherin immunoexpression in patients with primary ovarian carcinomas. *Ann Oncol*. 2004;15(10):1535–42.
47. Rubin MA, Mucci NR, Figurski J, Fecko A, Pienta KJ, Day ML. E-cadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology. *Hum Pathol*. 2001;32(7):690–7.
48. Cervantes-Arias A, Pang LY, Argyle DJ. Epithelial-mesenchymal transition as a fundamental mechanism underlying the cancer phenotype. *Vet Comp Oncol*. 2013;11(3):169–84.
49. Polakis P. The adenomatous polyposis coli (APC) tumor suppressor. *Biochim Biophys Acta*. 1997;1332(3):F127–47.
50. Bruxvoort KJ, Charbonneau HM, Giambernardi TA, Goolsby JC, Qian CN, Zylstra CR, et al. Inactivation of Apc in the mouse prostate causes prostate carcinoma. *Cancer Res*. 2007;67:2490–6.
51. Watanabe M, Kakiuchi H, Kato H, Shiraishi T, Yatani R, Sugimura T, et al. APC gene mutations in human prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 1996;26(2):77–81.

52. Richiardi L, Fiano V, Grasso C, Zugna D, Delsedime L, Gillio-Tos A, et al. Methylation of APC and GSTP1 in non-neoplastic tissue adjacent to prostate tumour and mortality from prostate cancer. *PloS One*. 2013;8(7):e68162.
53. MacDonald BT, Tamai K, He X. Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling: components, mechanisms, and diseases. *Dev Cell*. 2009;17(1):9–26.
54. Valkenburg KC, Yu X, De Marzo AM, Spiering TJ, Matusik RJ, Williams BO. Activation of Wnt/ $\beta$ -catenin signaling in a subpopulation of murine prostate luminal epithelial cells induces high grade prostate intraepithelial neoplasia. *Prostate*. 2014;74(15):1506–20.
55. Kawano Y. Secreted antagonists of the Wnt signalling pathway. *J Cell Sci*. 2003;116(Pt 13):2627–34.
56. Anastas JN, Moon RT. WNT signalling pathways as therapeutic targets in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012;13(1):11–26.
57. Clevers H, Nusse R. Wnt/ $\beta$ -catenin signaling and disease. *Cell*. 2012;149(6):1192–205.
58. Lean FZX, Kontos S, Palmieri C. Science direct expression of  $\beta$ -catenin and mesenchymal markers in canine prostatic hyperplasia and carcinoma. *Journal of Comp Pathol*. 2014;150(4):373–81.
59. Simons BW, Hurley PJ, Huang Z, Ross AE, Miller R, Marchionni L, et al. Wnt signaling through beta-catenin is required for prostate lineage specification. *Dev Biol*. 2012;371(2):246–55.

**Recebido em: 24/02/2016**

**Aceito em: 08/01/2017**