

# ATENÇÃO

Por solicitação da  
Autora, a versão  
completa dessa TESE  
estará disponível a partir  
do dia 12/02/2024

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA  
CÂMPUS DE ARAÇATUBA**

**FLÁVIA REGINA FLORENCIO DE ATHAYDE**

**ANÁLISE DO POTENCIAL REGULATÓRIO DE RNAs  
LONGOS NÃO-CODIFICADORES EM MACRÓFAGOS DE  
CAMUNDONGOS INFECTADOS COM *Leishmania major***

**ARAÇATUBA - SP  
2022**

**FLÁVIA REGINA FLORENCIO DE ATHAYDE**

**ANÁLISE DO POTENCIAL REGULATÓRIO DE RNAs  
LONGOS NÃO-CODIFICADORES EM MACRÓFAGOS DE  
CAMUNDONGOS INFECTADOS COM *Leishmania major***

Tese apresentada à Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba – UNESP, Campus de Araçatuba, como parte das exigências para a obtenção do título de Doutora em Ciência Animal (Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal).

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dra. Flávia Lombardi Lopes

**ARAÇATUBA – SP  
2022**

A865a Athayde, Flávia Regina Florencio de  
Análise do potencial regulatório de RNAs longos não-codificadores em macrófagos de camundongos infectados com Leishmania major / Flávia Regina Florencio de Athayde. -- Araçatuba, 2022  
126 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba  
Orientadora: Flavia Lombardi Lopes

1. IncRNAs. 2. Leishmaniose. 3. Macrófago. 4. Epigenética.  
I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

Título: ANÁLISE DO POTENCIAL REGULATÓRIO DE RNAs LONGOs NÃO-CODIFICADORES EM MACRÓFAGOS DE CAMUNDONGOS INFECTADOS COM LEISHMANIA MAJOR

AUTORA: FLÁVIA REGINA FLORENCIO DE ATHAYDE

ORIENTADORA: FLÁVIA LOMBARDI LOPES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIA ANIMAL, área: Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal pela Comissão Examinadora:



Profa. Dra. FLÁVIA LOMBARDI LOPES (Participação Virtual)  
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. JULIANA REGINA PEIRÓ (Participação Virtual)  
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. CÁRIS MARONI NUNES (Participação Virtual)  
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária / Câmpus de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. LARISSA MARTINS MELO (Participação Virtual)  
Curso de Medicina / Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium / UniSALESIANO - Araçatuba

Dr. LEANDRO ENCARNAÇÃO GARCIA (Participação Virtual)  
Doutor em Ciência Animal pela Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba-Unesp

Araçatuba, 11 de fevereiro de 2022.

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

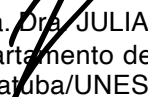
Título: ANÁLISE DO POTENCIAL REGULATÓRIO DE RNAs LONGOs NÃO-CODIFICADORES EM MACRÓFAGOS DE CAMUNDONGOS INFECTADOS COM LEISHMANIA MAJOR

AUTORA: FLÁVIA REGINA FLORENCIO DE ATHAYDE

ORIENTADORA: FLÁVIA LOMBARDI LOPES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIA ANIMAL, área: Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. FLÁVIA LOMBARDI LOPES (Participação Virtual)  
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba/UNESP

 Profa. Dra. JULIANA REGINA PEIRÓ (Participação Virtual)  
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. CÁRIS MARONI NUNES (Participação Virtual)  
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária / Câmpus de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. LARISSA MARTINS MELO (Participação Virtual)  
Curso de Medicina / Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium / UniSALESIANO - Araçatuba

Dr. LEANDRO ENCARNAÇÃO GARCIA (Participação Virtual)  
Doutor em Ciência Animal pela Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba-Unesp

Araçatuba, 11 de fevereiro de 2022.

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

Título: ANÁLISE DO POTENCIAL REGULATÓRIO DE RNAs LONGOs NÃO-CODIFICADORES EM MACRÓFAGOS DE CAMUNDONGOS INFECTADOS COM LEISHMANIA MAJOR


AUTORA: FLÁVIA REGINA FLORENCIO DE ATHAYDE

ORIENTADORA: FLÁVIA LOMBARDI LOPES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIA ANIMAL, área: Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. FLÁVIA LOMBARDI LOPES (Participação Virtual)  
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. JULIANA REGINA PEIRÓ (Participação Virtual)  
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP

  
Profa. Dra. CÁRIS MARONI NUNES (Participação Virtual)  
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária / Câmpus de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. LARISSA MARTINS MELO (Participação Virtual)  
Curso de Medicina / Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium / UniSALESIANO - Araçatuba

Dr. LEANDRO ENCARNAÇÃO GARCIA (Participação Virtual)  
Doutor em Ciência Animal pela Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba-Unesp

Araçatuba, 11 de fevereiro de 2022.

**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

Título: ANÁLISE DO POTENCIAL REGULATÓRIO DE RNAs LONGOs NÃO-CODIFICADORES EM MACRÓFAGOS DE CAMUNDONGOS INFECTADOS COM LEISHMANIA MAJOR

AUTORA: FLÁVIA REGINA FLORENCIO DE ATHAYDE


ORIENTADORA: FLÁVIA LOMBARDI LOPES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIA ANIMAL, área: Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal pela Comissão Examinadora:

Profa. Dra. FLÁVIA LOMBARDI LOPES (Participação Virtual)  
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. JULIANA REGINA PEIRÓ (Participação Virtual)  
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. CÁRIS MARONI NUNES (Participação Virtual)  
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária / Câmpus de Araçatuba/UNESP

  
Profa. Dra. LARISSA MARTINS MELO (Participação Virtual)  
Curso de Medicina / Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium / UniSALESIANO - Araçatuba

Dr. LEANDRO ENCARNÇÃO GARCIA (Participação Virtual)  
Doutor em Ciência Animal pela Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba-Unesp

Araçatuba, 11 de fevereiro de 2022.



**CERTIFICADO DE APROVAÇÃO**

**Título:** ANÁLISE DO POTENCIAL REGULATÓRIO DE RNAs LONGOs NÃO-CODIFICADORES EM MACRÓFAGOS DE CAMUNDONGOS INFECTADOS COM LEISHMANIA MAJOR

**AUTORA:** FLÁVIA REGINA FLORENCIO DE ATHAYDE

**ORIENTADORA:** FLÁVIA LOMBARDI LOPES

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIA ANIMAL, área: Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal pela Comissão Examinadora:

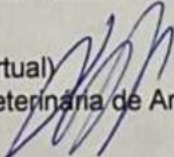
Profa. Dra. FLÁVIA LOMBARDI LOPES (Participação Virtual)  
Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. JULIANA REGINA PEIRÓ (Participação Virtual)  
Departamento de Clínica, Cirurgia e Reprodução Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. CÁRIS MARONI NUNES (Participação Virtual)  
Aposentada da Faculdade de Medicina Veterinária / Câmpus de Araçatuba/UNESP

Profa. Dra. LARISSA MARTINS MELO (Participação Virtual)  
Curso de Medicina / Centro Universitário Católico Salesiano Auxilium / UniSALESIANO - Araçatuba

Dr. LEANDRO ENCARNAÇÃO GARCIA (Participação Virtual)  
Doutor em Ciência Animal pela Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba-Unesp



Araçatuba, 11 de fevereiro de 2022.

*Ao meu avô Arandy (in memoriam), grande fonte de inspiração para a minha caminhada acadêmica.*

## **AGRADECIMENTOS**

À direção da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba, o programa de Pós-Graduação e a todos os funcionários da unidade. À CAPES por conceder a bolsa de doutorado.

À Pesquisadora Dra. Flávia Lombardi Lopes que aceitou me orientar nessa jornada, sendo uma professora e pesquisadora muito competente, acima de tudo uma pessoa especial que me tratou com muito respeito e educação.

Aos amigos: Fernanda Müller, Hení Falcão, Thiago Grassi e Giovana Nunes, pelo apoio e pela amizade que se estendeu além da pós-graduação.

À minha amiga Daniela Micheline dos Santos, pela enorme paciência e apoio ao longo de todo o caminho.

À minha amiga Carol Borsanelli, uma amizade especial que fez graças a pesquisa que me ensinou muito, teve muita paciência e acreditou em mim desde o começo, toda a minha gratidão.

Aos meus amigos e colegas do laboratório de Epigenômica, Andressa, Jéssica, Ayaka, Marco, Amanda, Natália, Juliana, Mariana, Renan e Maria Fernanda pelo convívio diário e por todo apoio prestado.

À minha psicóloga Renata Assoni Costa, por me guiar na jornada do autoconhecimento e estar sempre ao meu lado.

À minha mãe Marta, minha irmã Rafaela, meu irmão Francisco, meu namorado Fernando e sua família pelo carinho, paciência e apoio em todos os momentos dessa caminhada.

Aos membros da minha banca de qualificação e titulares da defesa por contribuírem com a nosso trabalho. A todos que me apoiaram e ajudaram nessa jornada.

*“É a dedicação ao trabalho que distingue um indivíduo do outro; não acredito em talentos”*

**Euryclides de Jesus Zerbini**

Athayde, F.R.F. **Análise do potencial regulatório de RNAs longos não-codificadores em macrófagos de camundongos infectados com *Leishmania major***. 2022, 126f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

## RESUMO

A leishmaniose é uma doença endêmica sendo comum em regiões pobres de países em desenvolvimento. Essa parasitose é causada por protozoários do gênero *Leishmania*, pertencentes à família Trypanosomatidae e responsável pela segunda maior taxa de mortalidade mundial. Dentre os hospedeiros vertebrados há uma grande variedade de mamíferos, e a transmissão ocorre principalmente por meio da picada de fêmeas de flebotomíneos do gênero *Lutzomyia*, principais vetores no Brasil. Nos hospedeiros mamíferos a forma amastigota intracelular coloniza principalmente os macrófagos, os quais atuam na eliminação do patógeno. Contudo, para se manter vivo, o parasita evita os mecanismos de defesa, os quais podem ser regulados por processos epigenéticos dos macrófagos. Dentre esses, destacam-se os RNAs longos não-codificadores (lncRNA), que apresentam diversas funções incluindo o controle da expressão de genes alvos próximos ou distantes. Considerando a capacidade regulatória deste protozoário, identificar a relação na expressão de lncRNAs e seus possíveis alvos, em macrófagos infectados com *Leishmania*, é importante para o entendimento do papel dos processos epigenéticos no diálogo parasita-hospedeiro, na leishmaniose.

**Palavras-Chave:** lncRNAs, leishmaniose, macrófago, epigenética.

Athayde, F.R.F. **Analysis of regulatory potential of long non-coding RNAs in macrophages of mice following infection by *Leishmania major***. 2022, 126f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Estadual Paulista, Araçatuba, 2022.

## **ABSTRACT**

Leishmaniasis an endemic disease common in poor regions of developing countries, caused by protozoa of the genus *Leishmania*, belonging to the Trypanosomatidae family, it is the parasitic disease responsible for the second highest mortality rate worldwide. Among the vertebrate hosts there is a wide variety of mammals, and transmission occurs mainly by the bite of female sandflies of the genus *Lutzomyia*, the most important vector in Brazil. In mammalian hosts, the intracellular amastigote form colonizes mainly macrophages, which try to eliminate the pathogen. However, to stay alive, the parasite avoids the macrophage defense mechanisms, which can be regulated by epigenetic processes. Among these, long non-coding RNAs (lncRNA) several roles, including controlling the paly expression of nearby or distant target genes. Considering the lncRNA capacity for gene regulation, understanding the relationship of lncRNAs and their possible targets, in macrophages infected with *Leishmania*, is important in to understand the role of epigenetic processes in the host-parasite relationship *Leishmaniasis*.

**Keywords:** lncRNAs, leishmaniasis, macrophage, epigenetics.