

# **RESSALVA**

Atendendo solicitação da autora,  
o texto completo desta tese será  
disponibilizado somente a partir  
de 17/02/2027.

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – UNESP**  
**Faculdade de Medicina Veterinária - Campus de Araçatuba**

**MARIA FERNANDA DA SILVA LOPES**

**EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NA EXPRESSÃO DE RNAs LONGOS NÃO  
CODIFICADORES NO TECIDO ADIPOSEO SUBCUTÂNEO EM HUMANOS**

Araçatuba  
2025



**MARIA FERNANDA DA SILVA LOPES**

**EFEITO DA CIRURGIA BARIÁTRICA NA EXPRESSÃO DE RNAs LONGOS NÃO  
CODIFICADORES NO TECIDO ADIPOSEO SUBCUTÂNEO EM HUMANOS**

Tese apresentada à Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina Veterinária, Araçatuba, para obtenção do título de Doutora em Ciência Animal.

Área de Concentração: Medicina Veterinária Preventiva e Produção Animal.

Orientadora: Pesquisadora Flavia Lombardi Lopes

Araçatuba

2025

L864e      Lopes, Maria Fernanda da Silva  
              Efeito da cirurgia bariátrica na expressão dos RNAs  
              longos não codificadores no tecido adiposo subcutâneo  
              em humanos / Maria Fernanda da Silva Lopes. --  
              Araçatuba, 2025  
              88 f.

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

              1. Obesidade. 2. Cirurgia bariátrica. 3. Epigenética. 4.  
              LncRNA. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados  
fornecidos pelo autor(a).

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE MARIA FERNANDA DA SILVA LOPES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL, DA FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA - CÂMPUS DE ARAÇATUBA.**

Aos 17 dias do mês de fevereiro do ano de 2025, às 10h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de MARIA FERNANDA DA SILVA LOPES, intitulada **Efeito da cirurgia bariátrica na expressão de RNAs longos não codificadores no tecido adiposo subcutâneo em humanos**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Pesquisadora FLÁVIA LOMBARDI LOPES (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Departamento de Produção e Saúde Animal / Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP, Dra. MARIA SARA DE LIMA COUTINHO MATTERA (Participação Presencial) do(a) Doutora em Ciências Fisiológicas pela Faculdade de Odontologia - Câmpus de Araçatuba/UNESP, Dr. LEANDRO ENCARNAÇÃO GARCIA (Participação Virtual) do(a) Doutor em Ciência Animal pela Faculdade de Medicina Veterinária - Câmpus de Araçatuba/UNESP. Após a exposição pela doutoranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final: APROVADO \_ \_ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

  
Pesquisadora FLÁVIA LOMBARDI LOPES

**CONFERE COM O ORIGINAL**  
Seção Técnica de Pós-Graduação  
17 FEV. 2025  
  
**LUCILA MAKO KAVANO**  
Supervisora Técnico de Seção

Dedico este trabalho à minha família, com muito amor e carinho, por sua intensa dedicação e apoio durante a elaboração deste trabalho.

## AGRADECIMENTOS

À minha família, minha eterna fonte de força e inspiração, dedico minha mais profunda gratidão. Em especial, aos meus pais e à minha irmã, que sempre acreditaram em mim de forma incondicional, sustentando-me com apoio, amor e palavras de incentivo, sobretudo nos momentos mais desafiadores desta jornada. Sou imensamente grata por cada gesto de cuidado, cada sacrifício silencioso e pela confiança depositada em meu potencial. Obrigada por estarem ao meu lado, compartilhando sonhos, superações e conquistas. Vocês são e sempre serão a minha base sólida, o porto seguro que me permite alçar voos cada vez mais altos. Amo vocês.

Aos meus amigos Andrey Chotolli, Angelica Castro, Karen Luperini, Michel e Rodrigo Lemos, minha eterna gratidão. Vocês foram mais do que companheiros, foram meu apoio, minha motivação e, em muitos momentos, meu alívio nos dias mais desafiadores. Cada palavra de incentivo, cada momento de descontração e cada gesto de carinho fizeram desta caminhada algo mais leve e especial. Obrigada por acreditarem em mim, por celebrarem minhas conquistas como se fossem suas e por me proporcionarem leveza e alegria mesmo nos dias mais desafiadores. Cada gesto de amizade, cada palavra de encorajamento e cada sorriso compartilhado tornou este caminho mais especial e significativo.

Às amigas que a ciência me presenteou — Amanda Furlan, Beatriz Trigo, Juliana Felix e Mariana Cordeiro —, meu agradecimento mais profundo. Obrigada pelo companheirismo, pelas conversas que tanto me ensinaram, pelos conselhos e pelas alegrias e tristezas compartilhadas ao longo desta intensa caminhada na pós-graduação. Vocês transformaram os desafios em momentos de aprendizado e amizade que levarei para sempre comigo. Sou grata a todos vocês, que fizeram parte desta conquista e enriqueceram a minha jornada com sua presença e amizade.

À minha orientadora, Profa. Dra. Flávia Lombardi Lopes, expresso minha mais profunda e sincera gratidão. Obrigada por me conceder a oportunidade de integrar sua equipe no Laboratório de Epigenômica e por confiar plenamente em minha capacidade de conduzir este trabalho. Sua orientação foi muito além do campo científico; foi uma fonte constante de inspiração, aprendizado e crescimento. Seu exemplo de dedicação, excelência e generosidade intelectual permanecerá como um

modelo a ser seguido em minha trajetória profissional e pessoal. Palavras são insuficientes para expressar a dimensão da minha gratidão por sua paciência, ensinamentos e apoio incondicional ao longo desta jornada.

À UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, em especial ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Faculdade de Medicina Veterinária de Araçatuba (UNESP/FMVA), pela oportunidade de realização do doutorado. A todos os professores, funcionários e colaboradores do Departamento de Produção e Saúde Animal, deixo meu agradecimento.

À minha banca de defesa, Dra. Maria Sara de Lima Coutinho Mattera e ao Dr. Leandro Encarnação Garcia, que me servem de exemplo profissional pela dedicação e comprometimento. Agradeço profundamente pelas valiosas considerações e contribuições ao meu trabalho, que enriqueceram significativamente esta etapa final da minha formação. Suas análises e orientações foram fundamentais para aprimorar este estudo e ampliaram minha visão como pesquisadora.

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

“Dificuldades preparam pessoas comuns  
para destinos extraordinários”

(C.S. Lewis).

## RESUMO

A obesidade, reconhecida como um distúrbio metabólico crônico e multifatorial, tem apresentado aumento significativo em prevalência global, configurando-se como uma crise de Saúde Pública. Sua etiologia envolve fatores fisiológicos, ambientais e comportamentais, que contribuem para o desenvolvimento de comorbidades associadas, como diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemia. A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal, resultando em inflamação crônica de baixo grau, causada pela hipertrofia e/ou hiperplasia de adipócitos, acompanhada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias. Intervenções como mudanças no estilo de vida e tratamentos clínicos são frequentemente insuficientes para casos graves, sendo a cirurgia bariátrica, especialmente o Bypass Gástrico em “Y de Roux” (RYGB), uma alternativa eficaz. Neste contexto, investigamos os efeitos da cirurgia RYGB em processos epigenéticos do tecido adiposo de mulheres obesas, avaliando as alterações no padrão de expressão de RNAs longos não-codificadores (lncRNAs), antes (T0) e 3 meses (T3) após a cirurgia. Os dados de RNA-Seq de 15 amostras de tecido adiposo subcutâneo de mulheres obesas, antes e 3 meses após a cirurgia bariátrica, foram obtidos de banco de dados públicos (NCBI - GEO Datasets – GSE65540). Identificamos 44 lncRNAs diferencialmente expressos ( $p < 0.05$ ), sendo 37 com expressão maior no grupo T0, antes da cirurgia. A matriz de correlação revelou 67 interações positivas e significativas ( $|r| \geq 0,80$  e  $FDR < 0.05$ ) entre 19 lncRNAs e 41 mRNAs diferencialmente expressos (DE). Dentre os mRNAs correlacionados, *SCD*, *FADS1*, *FADS2*, *ELOVL6* e *LEP* apresentam funções importantes no desenvolvimento do tecido adiposo e na patologia da obesidade. No modelo de RNA competitivo endógeno (ceRNA), construímos uma rede regulatória baseada nas interações *lncRNA-miRNA-mRNA* do lncRNA *OLMALINC*, que demonstrou ser diretamente associado à obesidade. Foram identificados 61 miRNAs interagindo com *OLMALINC* e 95 miRNAs interagindo com seus mRNAs-alvo (*FADS1*, *FADS2* e *ELOVL6*). As análises de enriquecimento de vias KEGG e as análises funcionais com GSEA, revelaram vias envolvidas na biossíntese e metabolismo de ácidos graxos e na diferenciação de adipócitos, indicando o potencial papel dos lncRNAs como reguladores epigenéticos e enfatizando a relevância desses processos na fisiopatologia da obesidade. Sendo assim, esses resultados reforçam a importância dos lncRNAs na regulação

epigenética do tecido adiposo de mulheres obesas e indicam seu potencial aplicação como biomarcadores ou alvos terapêuticos no tratamento da obesidade e no acompanhamento pós-cirúrgico.

**Palavras-chave:** obesidade; cirurgia bariátrica; epigenética; lncRNAs.

## ABSTRACT

Obesity, recognized as a chronic and multifactorial metabolic disorder, has had a significant increase in global prevalence, constituting a public health crisis. Its etiology involves physiological, environmental and behavioral factors, which contribute to the development of associated comorbidities, such as type 2 diabetes, hypertension and dyslipidemia. Obesity is characterized by excessive accumulation of body fat, resulting in chronic low-grade inflammation caused by adipocyte hypertrophy and/or hyperplasia, accompanied by the release of pro-inflammatory cytokines. Interventions such as lifestyle changes and clinical treatments are often insufficient for severe cases, with bariatric surgery, especially Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB), being an effective alternative. In this context, we investigated the effects of RYGB surgery on an epigenetic process of adipose tissue in obese women, evaluating changes in the expression pattern of long non-coding RNAs (lncRNAs), before (T0) and 3 months (T3) after surgery. RNA-Seq data from 15 subcutaneous adipose tissue samples from obese women before and 3 months after bariatric surgery were obtained from a public database (NCBI - GEO Datasets - GSE65540). We identified 44 differentially expressed lncRNAs ( $p < 0.05$ ), with 37 presenting higher expression in the T0 group, prior to bariatric surgery. Correlation matrix revealed 67 positive and significant interactions ( $|r| \geq 0.80$ ) between 19 lncRNAs and 41 differentially expressed (DE) mRNAs. Among the correlated mRNAs, SCD, FADS1, FADS2, ELOVL6 and LEP have important roles in adipose tissue development and obesity pathology. In the endogenous competing RNA (ceRNA) model, we constructed a regulatory network based on lncRNA-miRNA-mRNA interactions of the lncRNA OLMALINC, which has been shown to be directly associated with obesity. We identified 61 miRNAs interacting with OLMALINC and 95 miRNAs interacting with its target mRNAs (FADS1, FADS2 and ELOVL6). KEGG pathway enrichment analyses and functional analyses with GSEA revealed pathways involved in fatty acid biosynthesis and metabolism and adipocyte differentiation, indicating the potential role of lncRNAs as epigenetic regulators and emphasizing the relevance of these processes in the pathophysiology of obesity. Therefore, these results reinforce the importance of lncRNAs in the epigenetic regulation of adipose tissue in obese women and indicate their potential application as biomarkers or therapeutic targets in the treatment of obesity and in the post-surgical follow-up.

**Keywords:** obesity; bariatric surgery; epigenetics; lncRNAs.

## SUMÁRIO

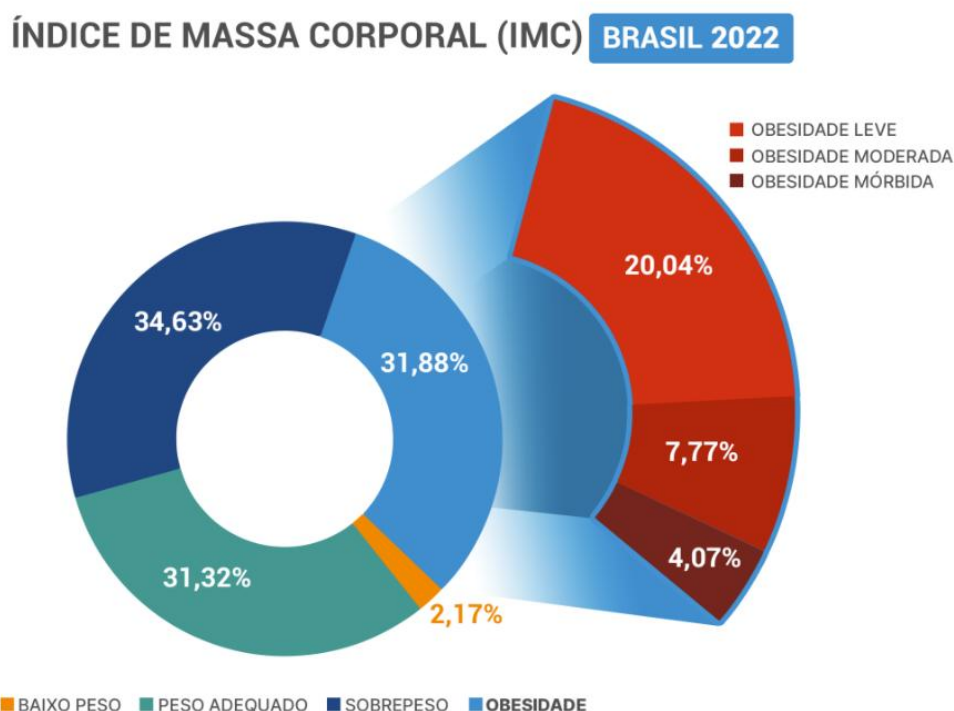
<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	<b>14</b>
1.1	OBJETIVOS.....	21
1.1.1	Objetivo Geral .....	21
1.1.2	Objetivos Específicos.....	21
<b>2</b>	<b>CAPÍTULO 1 - EFFECT OF BARIATRIC SURGERY ON THE EXPRESSION OF LONG NON-CODING RNAS IN SUBCUTANEOUS ADIPOSE TISSUE IN HUMANS REGULATION OF ADIPOGENESIS BY LNCRNAS AFTER BARIATRIC SURGERY</b> .....	<b>22</b>
2.1	ABSTRACT.....	23
2.2	RESUMO .....	24
2.3	INTRODUCTION .....	25
2.4	METHODS.....	27
2.4.1	Data collection .....	27
2.4.2	Analysis and processing of RNA-Seq data .....	28
2.4.3	Differential expression analysis of lncRNAs and mRNAs.....	29
2.4.4	Co-expression analysis between DE lncRNAs and mRNAs .....	30
2.4.5	Target gene prediction .....	30
2.4.6	Pathway Enrichment Analysis for DE mRNAs co-expressed with DE lncRNAs.....	31
2.4.7	Analysis of predicted interactions between miRNAs, lncRNA OLMALINC and target mRNAs.....	31
2.4.8	Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) .....	32
2.5	RESULTS .....	33
2.6	DISCUSSION .....	43
2.7	CONCLUSION.....	49
2.8	ACKNOWLEDGEMENTS .....	49
2.9	REFERENCES .....	49
2.10	SUPPORTING INFORMATION.....	59
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	<b>60</b>
	REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO GERAL .....	61
	ANEXO A – NORMAS DA REVISTA PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY .....	65

## 1 INTRODUÇÃO GERAL

A relação entre fatores fisiológicos, ambientais e comportamentais, como hábitos de vida não saudáveis, pode levar ao aumento de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), incluindo obesidade, câncer, diabetes tipo 2, hipertensão e dislipidemia (Organização Mundial da Saúde - OMS, 2023). A prevalência mundial de sobrepeso e obesidade apresentou um aumento significativo nos últimos anos, podendo ser considerada uma crise mundial de Saúde Pública. Segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), mais de 1 bilhão de pessoas no mundo são obesas, sendo destas 650 milhões de adultos, 340 milhões de adolescentes e 39 milhões de crianças.

No Brasil, a prevalência da obesidade apresentou aumento significativo nas últimas décadas. Em 2019, 407.589 pessoas foram oficialmente diagnosticadas com obesidade grau II, o que correspondia a 3,14% da população. Já em 2022, esse número aumentou consideravelmente, tendo em vista que a quantidade de pessoas com obesidade mórbida ou índice de massa corporal (IMC) grau III, acima de 40 kg/m<sup>2</sup>, atingiu 863.086 (Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica - SBCBM, 2023) (Figura 1). De acordo com os dados do Ministério da Saúde, a obesidade afetou uma proporção significativa da população brasileira em 2022, atingindo mais de 6,7 milhões de indivíduos.

Figura 1 – Classificação do IMC da população brasileira, provenientes do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN)



Fonte: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), 2023

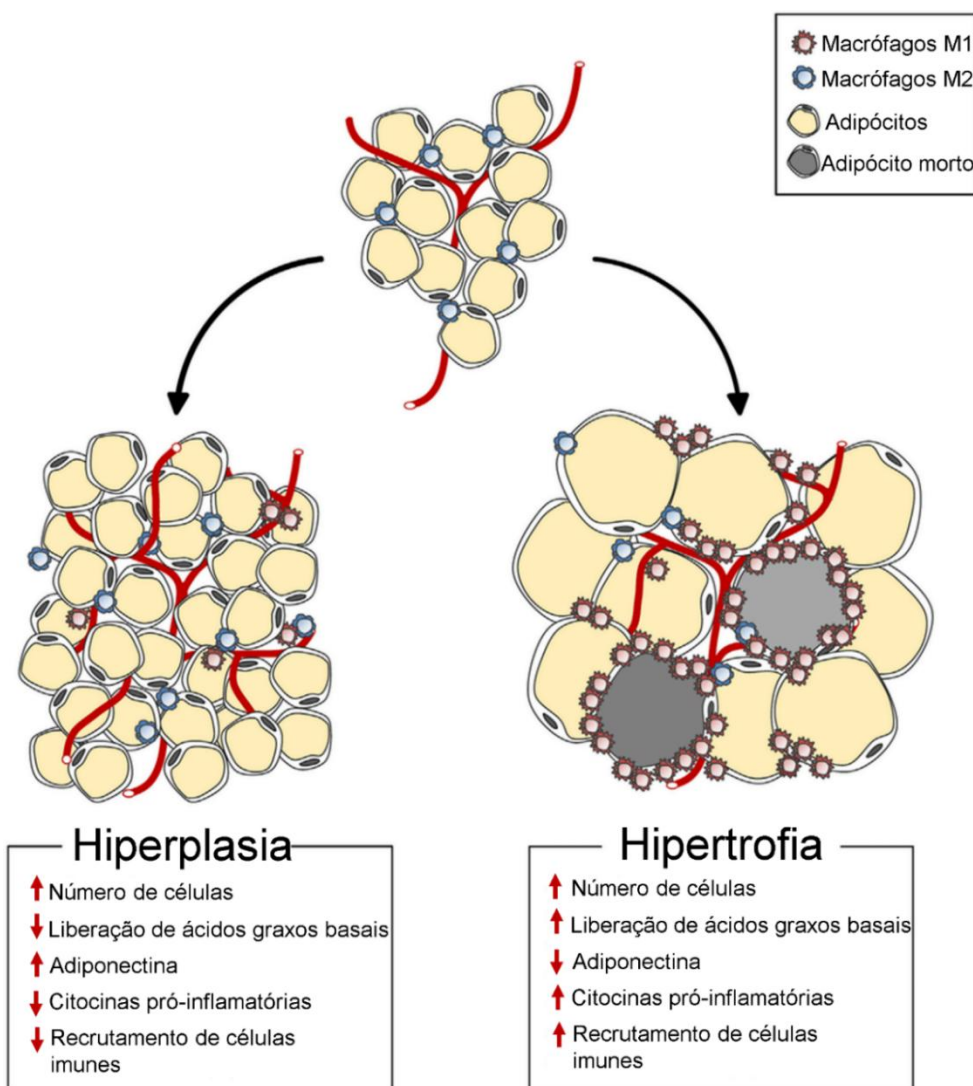
Os dados do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico, realizada pelo Ministério da Saúde no ano de 2023, revelaram que 61,4% da população encontra-se com excesso de peso, sendo observada maior entre os homens (63,4%) do que entre as mulheres (59,6%). Já a frequência da obesidade entre os adultos foi de 24,3%, sendo semelhante em ambos os sexos (BRASIL, 2023).

De acordo com a OMS (2021), a obesidade é determinada pelo excesso de gordura corporal, em quantidade que determine prejuízos à saúde, podendo desencadear um baixo grau de inflamação. Esse estado inflamatório crônico sistêmico da obesidade pode levar à coexistência de vários fatores de risco para saúde, assim como, pode desempenhar papéis importantes na patogênese de outras DCNTs (Chait; Den Hartigh, 2020).

Considerada como um distúrbio metabólico crônico e multifatorial, a obesidade é causada por um desequilíbrio entre a ingestão e o consumo de energia, desestabilizando o equilíbrio energético e levando ao armazenamento inicial de gordura no tecido adiposo branco, seguido pelo seu acúmulo em outros tecidos (Lin;

Li, 2021; Santillana *et al.*, 2023). Esse acúmulo excessivo ou anormal do tecido adiposo promove o estresse das células adiposas através do aumento do tamanho dos adipócitos (hipertrofia) ou do recrutamento e proliferação de pré-adipócitos (hiperplasia tecidual) (Liu *et al.*, 2020). Este mecanismo favorece um estado inflamatório de baixo grau, causando hipóxia e, conseqüentemente, o aumento do recrutamento de macrófagos e maior liberação de citocinas pró-inflamatórias, como por exemplo fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6) (Figura 2) (Nilsson; Ben Maamar; Skinner, 2022). Sendo assim, a obesidade envolve o tecido adiposo como um órgão de grande atividade imunológica, exibindo características tanto da resposta imune inata quanto da adaptativa (Blaszczak; Jalilvand; Hsueh, 2021).

Figura 2 – Características da hiperplasia e hipertrofia do tecido adiposo.



Fonte: Adaptado de Choe *et al.*, 2016

O progresso da obesidade acontece concomitantemente ao progresso das comorbidades relacionadas as alterações metabólicas decorrentes do excesso de gordura corporal (Andolfi; Fisichella, 2018). O método comumente utilizado na classificação do estado nutricional é o Índice de Massa Corporal (IMC), o qual é estabelecido pela relação entre o peso corporal (kg) e a estatura (m). Um indivíduo pode ser considerado obeso quando o IMC apresentar valor  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>. Segundo a Diretriz Brasileira de Obesidade de 2016 (Mancini, 2016), a classificação da obesidade pode ser feita da seguinte forma: obesidade grau I: IMC entre 30 e 34,9; obesidade grau II: IMC entre 35 e 39,9 e obesidade grau III: (obesidade mórbida): IMC acima de 40.

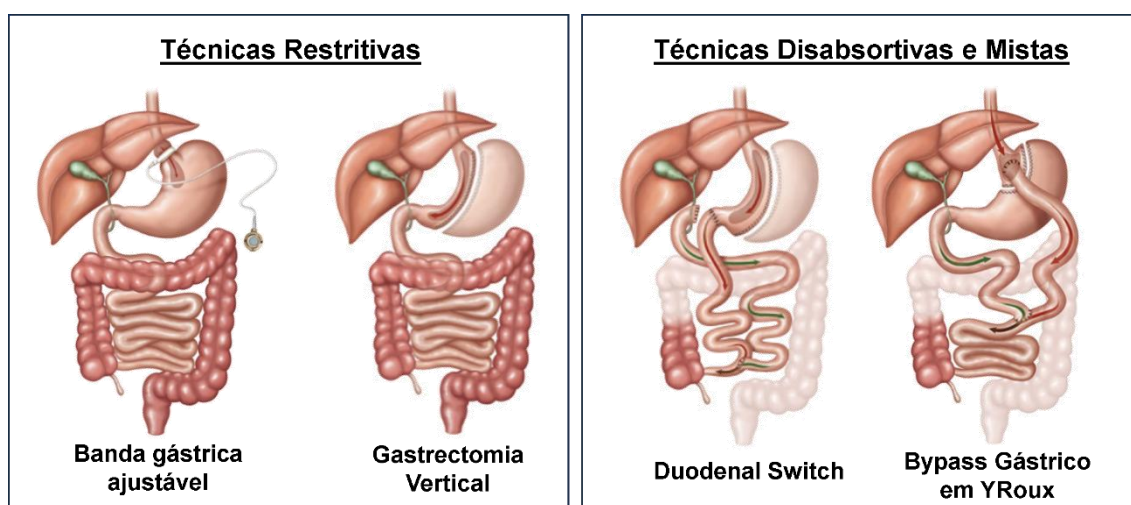
Intervenções focadas na modificação do estilo de vida, especialmente na dieta, continuam sendo a abordagem predominante no tratamento da obesidade, com ênfase na importância da prática regular de exercícios e restrições na alimentação para reduzir o ganho de peso e complicações associadas (Fock; Khoo, 2013). Porém o tratamento da obesidade é complexo e multidisciplinar.

Em alguns casos, a perda de peso precisa ser auxiliada por intervenções médicas, como o uso de medicamentos ou procedimento cirúrgico, dependendo da gravidade da obesidade e das necessidades individuais do paciente (Chacon *et al.*, 2022; Kosmalski *et al.*, 2023; Wharton *et al.*, 2020). Segundo a Resolução Nº 2.131/2015 do Conselho Federal de Medicina e a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica, os parâmetros criteriosos definidos para a indicação da intervenção cirúrgica compreendem pacientes que apresentam um IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, quando acompanhado de comorbidades concomitantes; um IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>, isoladamente; ou falha no tratamento clínico após 2 anos e obesidade grave instalada há mais de 5 anos (Conselho Federal de Medicina - CFM, 2016).

Os procedimentos bariátricos podem ser classificados em três categorias distintas, fundamentadas em seus mecanismos de atuação: restritivos, disabsortivos e mistos (Elder; Wolfe, 2007). Os métodos restritivos, são procedimentos que reduzem a capacidade do estômago de receber alimentos, limitando a ingestão e promovendo a experiência de saciedade precoce. Como exemplo dessa técnica, têm-se a banda gástrica ajustável e a gastrectomia vertical. Os métodos disabsortivos, são procedimentos que alteram pouco o tamanho do estômago e a capacidade de armazenamento dele, porém alteram drasticamente a absorção de nutrientes pelo intestino delgado. Já as técnicas mistas, visam abordar a obesidade

através de uma combinação de restrição de ingestão alimentar e modificação na absorção de nutrientes no trato gastrointestinal. As principais cirurgias mistas são: duodenal Switch e o Bypass Gástrico (gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”) (Figura 3), sendo essa a técnica mais praticada no Brasil, correspondendo a 75% das cirurgias realizadas, devido a sua segurança e, principalmente, sua eficácia (SBCBM, 2017a).

Figura 3 – Principais técnicas de cirurgia bariátrica



Fonte: Adaptado de Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM), 2017b

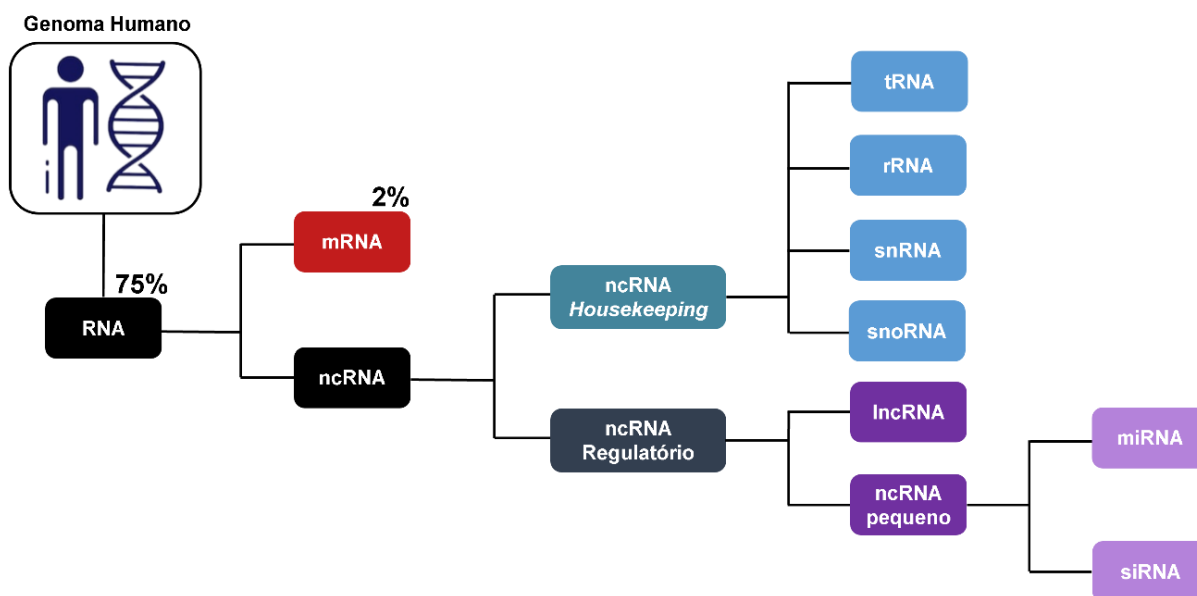
A cirurgia bariátrica representa uma abordagem amplamente difundida para o tratamento da obesidade mórbida, levando a perda de peso substancial e, em muitos casos, à remissão de comorbidades associadas (Ebadinejad *et al.*, 2022). No entanto, os mecanismos subjacentes pelos quais a cirurgia bariátrica promove essa mudança profunda no metabolismo e na regulação do peso ainda são parcialmente compreendidos.

Além dos fatores previamente abordados nesse texto, evidências recentes têm demonstrado que, tanto a genética quanto a epigenética, podem desempenhar um papel importante na etiologia do sobrepeso e da obesidade (Trang; Grant, 2023). Na década de 1940, Conrad Waddington introduziu o conceito de epigenética para elucidar as complexas interações entre os genes, o ambiente e as possíveis trajetórias celulares durante o desenvolvimento. O termo "epigenética" tem origem no grego, derivando de duas palavras: "epi" (sobre; acima) e "genética" (relacionada a genes) e refere-se a processos de modulação gênica passíveis de herança entre divisões celulares e gerações, sem, contudo, implicar mudanças na sequência do

DNA (Gibney; Nolan, 2010; Xu *et al.*, 2016). Essas modificações epigenéticas envolvem diversos mecanismos, entre eles a metilação do DNA, as modificações de histonas e a ação dos RNA não-codificadores (ncRNAs), os quais desempenham um papel crucial na regulação da atividade celular (Moosavi; Ardekani, 2016).

É reconhecido que cerca de 75% do genoma humano é transcrito em RNA, entretanto, somente 2% desse material é efetivamente traduzido em proteínas (DECODING..., 2022; Djebali *et al.*, 2012). Dessa forma, a predominância dos transcritos se enquadra na categoria dos ncRNAs. Os ncRNAs são moléculas de RNA que não são utilizadas pelos ribossomos para a síntese de proteínas. Existem dois tipos principais de ncRNAs: os de "manutenção" (*housekeeping*) e os reguladores, sendo estes últimos subdivididos em RNAs pequenos (com ~22 nucleotídeos) e RNAs longos (lncRNAs), que geralmente possuem mais de 200 nucleotídeos (Zhang *et al.*, 2019) (Figura 4). Os lncRNAs estabelecem interações complexas com mRNAs, DNA, proteínas, enzimas modificadoras de cromatina e miRNAs, desempenhando papel vital na regulação da expressão gênica em níveis epigenéticos, transcricionais e pós-transcricionais (Mattick *et al.*, 2023).

Figura 4 – Classificação dos RNAs



Fonte: Adaptado de Park e Kim (2023)

A desregulação epigenética associada à obesidade, influenciada por fatores como ambiente, hábitos alimentares e psicológicos, pode ser controlada pela cirurgia bariátrica. Estudos mostram que essas condições desencadeiam alterações

epigenéticas, como metilação do DNA, modificações de histonas e regulação por ncRNAs (lncRNAs e miRNAs). A obesidade promove alterações na metilação do DNA, aumentando a expressão de genes pró-inflamatórios (TNF- $\alpha$ , IL-6) e da leptina, e reduzindo a expressão de genes envolvidos em mecanismos de autoproteção, como os relacionados à resposta antioxidante e à regulação do metabolismo energético, devido à hipermetilação de regiões específicas (Long *et al.*, 2024). Houde *et al.* (2015) demonstraram que, em pacientes obesos submetidos à cirurgia bariátrica, o padrão de metilação dos genes LEP e ADIPOQ correlaciona-se com medidas antropométricas (IMC e circunferência de cintura) e modula a expressão desses hormônios, os quais são essenciais na regulação do equilíbrio energético e do metabolismo, destacando seu papel na fisiopatologia da obesidade. A revisão de Landrier, Derghal e Mounien (2019) evidencia o impacto dos miRNAs na regulação epigenética da obesidade, destacando sua influência em processos como a diferenciação de adipócitos, o metabolismo energético e a ação da insulina. Na obesidade, a expressão alterada de lncRNAs está associada às alterações na adipogênese, inflamação crônica e disfunções metabólicas (Gao *et al.*, 2021).

Além de promover a perda de peso, a cirurgia bariátrica oferece benefícios metabólicos significativos, por induzir uma melhoria na fisiopatologia da obesidade (Azim; Kashyap, 2016; Lin; Li, 2021). Ela melhora a sensibilidade à insulina (Douros; Tong; D'Alessio, 2019), reduz o risco de cânceres hormonais em pacientes obesos (Mackenzie *et al.*, 2018; United States, 2022), soluciona a inflamação crônica associada à obesidade (Recarte *et al.*, 2023) e aprimora a liberação de hormônios que controlam a glicemia. Esses efeitos benéficos são atribuídos não apenas à perda de peso e à redução da ingestão calórica, mas também a possíveis alterações epigenéticas que podem modular a expressão gênica relacionada ao metabolismo da obesidade.

Considerando a importância de RNAs não-codificadores na modulação da expressão de genes relacionados à fisiologia e ao metabolismo da obesidade, o objetivo deste estudo foi investigar o impacto da cirurgia RYGB nos mecanismos epigenéticos do tecido adiposo de mulheres obesas, com foco na avaliação do padrão de expressão dos lncRNAs antes (T0) e três meses (T3) após o procedimento.

## 1.1 OBJETIVOS

### 1.1.1 Objetivo Geral

Analisar os efeitos da perda de peso na expressão de RNAs longos não-codificadores no tecido adiposo subcutâneo de mulheres obesas submetidas ao procedimento da cirurgia bariátrica.

### 1.1.2 Objetivos Específicos

I. Caracterizar, *in silico*, os lncRNAs diferencialmente expressos no tecido adiposo subcutâneo de mulheres obesas, comparando os períodos: antes da cirurgia - T0 e três meses após - T3;

II. Analisar e explorar o perfil de coexpressão de lncRNAs e mRNAs;

III. Identificar os papéis dos mRNAs DE correlacionados com os lncRNAs DE no fenótipo da obesidade.

IV. Investigar, *in silico*, potenciais interações entre lncRNAs, mRNAs e miRNAs, com base no modelo de RNA competitivo endógeno (ceRNA), para compreender os mecanismos regulatórios associados ao fenótipo da obesidade.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante do exposto, a pesquisa reforça a obesidade como um desafio global multifatorial, influenciado por fatores ambientais, genéticos e epigenéticos, com impacto significativo na saúde pública. A cirurgia bariátrica, especialmente o Bypass Gástrico em Y de Roux (RYGB), demonstrou ser uma intervenção eficaz tanto na perda de peso quanto na redução das comorbidades associadas, destacando-se também pelo seu potencial de induzir alterações epigenéticas no tecido adiposo subcutâneo.

Neste estudo, observamos a expressão diferencial do lncRNA OLAMLINC no tecido adiposo subcutâneo de mulheres obesas antes e após a cirurgia bariátrica. OLAMLINC parece desempenhar um papel crucial na regulação de mRNAs e miRNAs envolvidos no metabolismo lipídico e na resposta inflamatória associada à obesidade, modulando vias metabólicas fundamentais para o controle do excesso de gordura corporal.

## REFERÊNCIAS DA INTRODUÇÃO GERAL

- ANDOLFI, C.; FISICHELLA, P. M. Epidemiology of obesity and associated comorbidities. **Journal of Laparoendoscopic and Advanced Surgical Techniques**, Larchmont, v. 28, n. 8, p. 919-924, 2018. DOI: 10.1089/lap.2018.0380.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (ABESO). **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. 4. ed. São Paulo, 2016. 186 p.
- AZIM, S.; KASHYAP, S. R. Bariatric surgery: pathophysiology and outcomes. **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, New York, v. 45, n. 4, p. 905-921, 2016. DOI: 10.1016/j.ecl.2016.06.011.
- BLASZCZAK, A. M.; JALILVAND, A.; HSUEH, W. A. Adipocytes, innate immunity and obesity: a mini-review. **Frontiers in Immunology**, Lausanne, v. 12, art. 650768, p. 1-7, 2021. DOI: 10.3389/fimmu.2021.650768.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis. **Vigitel Brasil 2023: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2023**. Brasília-DF, 2023. 131 p.
- CHACON, D. *et al.* Bariatric surgery with roux-en-y gastric bypass or sleeve gastrectomy for treatment of obesity and comorbidities: current evidence and practice. **Cureus**, Palo Alto, v. 14, n. 6, art. e25762, p. 1-13, 2022. DOI: 10.7759/cureus.25762.
- CHAIT, A.; DEN HARTIGH, L. J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. **Frontiers in Cardiovascular Medicine**, Lausanne, v. 7, art. 22, p. 1–41, 2020. DOI: 10.3389/fcvm.2020.00022.
- CHOE, S. S. *et al.* Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 7, art. 30, p. 1-16, 2016. DOI: 10.3389/fendo.2016.00030.
- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). **CFM detalha lista de comorbidades que podem levar a indicação da cirurgia bariátrica**. Brasília-DF, 2016. Disponível em: <https://portal.cfm.org.br/noticias/cfm-detalha-lista-de-comorbidades-que-podem-levar-a-indicacao-da-cirurgia-bariatrica/>. Acesso em: 1 fev. 2024.
- DECODING noncoding RNAs. **Nature Methods**, New York, v. 19, n. 10, p. 1147-1148, 2022. DOI: 10.1038/s41592-022-01654-5.
- DJEBALI, S. *et al.* Landscape of transcription in human cells. **Nature**, London, v. 489, n. 7414, p. 101-108, 2012. DOI: 10.1038/nature11233.

DOUROS, J. D.; TONG, J.; D'ALESSIO, D. A. The effects of bariatric surgery on islet function, insulin secretion, and glucose control. **Endocrine Reviews**, New York, v. 40, n. 5, p. 1394-1423, 2019. DOI: 10.1210/er.2018-00183.

EBADINEJAD, A. *et al.* The effect of bariatric surgery in comparison with the control group on the prevention of comorbidities in people with severe obesity: a prospective cohort study. **BMC Surgery**, London, v. 22, n. 1, art. 290, p. 1-9, 2022. DOI: 10.1186/s12893-022-01740-7.

ELDER, K. A.; WOLFE, B. M. Bariatric surgery: a review of procedures and outcomes. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 132, n. 6, p. 2253-2271, 2007. DOI: 10.1053/j.gastro.2007.03.057.

FOCK, K. M.; KHOO, J. Diet and exercise in management of obesity and overweight. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, Melbourne, v. 28, n. S4, p. 59-63, 2013. DOI: 10.1111/jgh.12407.

GAO, W. *et al.* Epigenetic regulation of energy metabolism in obesity. **Journal of Molecular Cell Biology**, Cary, v. 13, n. 7, p. 480-499, 2021. DOI: 10.1093/jmcb/mjab043.

GIBNEY, E. R.; NOLAN, C. M. Epigenetics and gene expression. **Hereditary**, London, v. 105, n. 1, p. 4-13, 2010. DOI: 10.1038/hdy.2010.54.

HOUDE, A.-A. *et al.* Leptin and adiponectin DNA methylation levels in adipose tissues and blood cells are associated with BMI, waist girth and LDL-cholesterol levels in severely obese men and women. **BMC Medical Genetics**, London, v. 16, art. 29, p. 1-10, 2015. DOI: 10.1186/s12881-015-0174-1.

MATTICK, J. S. *et al.* Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 24, p. 430–447, 2023. DOI: 10.1038/s41580-022-00566-8

KOSMALSKI, M. *et al.* Pharmacological support for the treatment of obesity: present and future. **Healthcare**, Basel, v. 11, n. 3, art. 433, p. 1-32, 2023. DOI: 10.3390/healthcare11030433.

LANDRIER, J.-F.; DERGHAL, A.; MOUNIEN, L. MicroRNAs in obesity and related metabolic disorders. **Cells**, Basel, v. 8, n. 8, art. 859, p. 1-13, 2019. DOI: 10.3390/cells8080859.

LIN, X.; LI, H. Obesity: epidemiology, pathophysiology, and therapeutics. **Frontiers in Endocrinology**, Lausanne, v. 12, art. 706978, p. 1-9, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978.

LIU, F. *et al.* Adipose morphology: a critical factor in regulation of human metabolic diseases and adipose tissue dysfunction. **Obesity Surgery**, New York, v. 30, n. 12, p. 5086-5100, 2020. DOI: 10.1007/s11695-020-04983-6.

LONG, Y. *et al.* Epigenetic modifications in obesity-associated diseases. **MedComm**, Beijing, v. 5, n. 2, art. e496, p. 1-31, 2024. DOI: 10.1002/mco2.496.

MACKENZIE, H. *et al.* Obesity surgery and risk of cancer. **British Journal of Surgery**, Bristol, v. 105, n. 12, p. 1650-1657, 2018. DOI: 10.1002/bjs.10914.

MATTICK, J. S. *et al.* Long non-coding RNAs: definitions, functions, challenges and recommendations. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, London, v. 24, p. 430-447, 2023. DOI: 10.1038/s41580-022-00566-8.

MOOSAVI, A.; ARDEKANI, A. M. Role of epigenetics in biology and human diseases. **Iranian Biomedical Journal**, Tehran, v. 20, n. 5, p. 246-258, 2016. DOI: 10.22045/ibj.2016.01

NILSSON, E. E.; BEN MAAMAR, M.; SKINNER, M. K. Role of epigenetic transgenerational inheritance in generational toxicology. **Environmental Epigenetics**, Oxford, v. 8, n. 1, art. dvac001, p. 1-9, 2022. DOI: 10.1093/eep/dvac001.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Non communicable diseases**. Washington-DC, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>. Acesso em: 1 fev. 2024.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Obesity and overweight**. Washington-DC, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 1 fev. 2024.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Dia Mundial da Obesidade 2022: acelerar ação para acabar com a obesidade - OPAS/OMS | Organização Pan-Americana da Saúde**. Washington-DC, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/4-3-2022-dia-mundial-da-obesidade-2022-acelerar-acao-para-acabar-com-obesidade>. Acesso em: 1 fev. 2024.

PARK, Y.-B.; KIM, J.-M. Identification of long non-coding RNA-mRNA interactions and genome-wide lncRNA annotation in animal transcriptome profiling. **Journal of Animal Science and Technology**, Seoul, v. 65, n. 2, p. 293-310, 2023. DOI: 10.5187/jast.2023.e17.

RECARTE, M. *et al.* Improvement of low-grade inflammation in patients with metabolically healthy severe obesity after primary bariatric surgery. **Obesity Surgery**, New York, v. 33, n. 1, p. 38-46, 2023. DOI: 10.1007/s11695-022-06345-w.

SANTILLANA, N. *et al.* White adipose tissue dysfunction: pathophysiology and emergent measurements. **Nutrients**, Basel, v. 15, n. 7, art. 1722, p. 1-15, 2023. DOI: 10.3390/nu15071722.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA (SBCBM). **A cirurgia bariátrica**. São Paulo, 2017a. Disponível em: <https://www.sbcm.org.br/a-cirurgia-bariatrica/>. Acesso em: 1 fev. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA (SBCBM). **Cirurgia bariátrica: técnicas cirúrgicas**. São Paulo, 2017b. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/tecnicas-cirurgicas-bariatrica/>. Acesso em: 1 fev. 2024.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA (SBCBM). **Obesidade atinge mais de 6,7 milhões de pessoas no Brasil em 2022**. São Paulo, 2023. Disponível em: <https://www.sbcbm.org.br/obesidade-atinge-mais-de-67-milhoes-de-pessoas-no-brasil-em-2022/>. Acesso em: 1 fev. 2024.

TRANG, K.; GRANT, S. F.A. Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders**, Heidelberg, v. 24, n. 5, p. 775-793, 2023. DOI: 10.1007/s11154-023-09804-6.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute (NCI). **Bariatric surgery may reduce the risk of some common cancers**. Washington-DC, 2022. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2022/bariatric-surgery-reduces-cancer-risk>. Acesso em: 21 jun. 2024.

WHARTON, S. *et al.* Obesity in adults: a clinical practice guideline. **Canadian Medical Association Journal - CMAJ**, Ottawa, v. 192, n. 31, p. E875-E891, 2020. DOI: 10.1503/cmaj.191707.

XU, W. *et al.* Epigenetics and cellular metabolism. **Genetics and Epigenetics**, Thousand Oaks, v. 1, n. 8, p. 43-51, 2016. DOI: 10.4137/GEG.S32160.

ZHANG, P. *et al.* Non-coding RNAs and their integrated networks. **Journal of Integrative Bioinformatics**, Berlin, v. 16, n. 3, art. 20190027, p. 1-12, 2019. DOI: 10.1515/jib-2019-0027.