# RESSALVA

**Atendendo solicitação da autora, o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 31/07/2027.**

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

**Maria Eduarda Picolo Gomes**

# Expressão gênica em larga escala da via de sinalização da insulina em células das ilhotas pancreáticas de filhas de ratas diabéticas

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Tocoginecologia.
Área de Concentração: Biologia celular e molecular

Orientadora: Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno

Coorientadora: Profa. Dra. Verônyca Gonçalves Paula

**Botucatu**
**2025**

Maria Eduarda Picolo Gomes

# Expressão gênica em larga escala da via de sinalização de insulina em células das ilhotas pancreáticas de filhas de ratas diabéticas

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Tocoginecologia.

Área de Concentração: Biologia molecular

Orientadora: Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno

Coorientadora: Profa. Dra. Verônyca Gonçalves Paula

**Botucatu**
**2025**

G633e

Gomes, Maria Eduarda Picolo

EXPRESSÃO GÊNICA EM LARGA ESCALA DA VIA DE SINALIZAÇÃO DE INSULINA EM CÉLULAS DAS ILHOTAS PANCREÁTICAS DE FILHAS DE RATAS DIABÉTICAS / Maria Eduarda Picolo Gomes. -- Botucatu, 2025

98 p. : tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno

Coorientadora: Dra. Verônyca Gonçalves Paula

1. Diabete. 2. Pâncreas endócrino. 3. Expressão gênica. 4. Programação fetal. 5. Ratas. I. Título.

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

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**

**Câmpus de Botucatu**

**ATA DA DEFESA PÚBLICA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE MARIA EDUARDA PÍCOLO GOMES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA.**

Aos 31 dias do mês de julho do ano de 2025, às 8h30min, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de MARIA EDUARDA PÍCOLO GOMES, intitulada **Expressão gênica em larga escala da via de sinalização de insulina em células das ilhotas pancreáticas de filhas de ratas diabéticas**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. DEBORA CRISTINA DAMASCENO MEIRELLES DOS SANTOS (Orientador(a) - Participação Presencial) do(a) Depto de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. MÁRCIO DE CARVALHO (Participação Presencial) do(a) Depto. de Clínica Veterinária / FMVZ/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. SÉRGIO ALEXANDRE ALCANTARA DOS SANTOS (Participação Virtual) do(a) Fox Chase Cancer Center / Cancer Signaling and Microenvironment (CSM). Após a exposição pela mestranda e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, a discente recebeu o conceito final:_ APROVADA _ _ _ _ . Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

gov.br Documento assinado digitalmente
DEBORA CRISTINA DAMASCENO MEIRELLES DO
Data: 15/08/2025 10:03:28-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Profa. Dra. DEBORA CRISTINA DAMASCENO MEIRELLES DOS SANTOS

# Dedicatória

Dedico este trabalho a todos que me incentivaram nesta jornada, em especial aos meus pais.

# AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a **Deus** pelas oportunidades concedidas, pela saúde preservada, pela sabedoria e paciência cultivadas ao longo do caminho e pela força concedida para seguir em frente, mesmo diante das adversidades.

Agradeço aos meus pais, **Karina Gabriela Picolo** e **Manuel Luís Gomes**, por todo apoio emocional e financeiro durante minha longa trajetória. Sem eles, nada disso seria possível. Agradeço por serem meus maiores incentivadores, serem minha base sólida e abrigo. À minha mãe, por ser uma grande inspiração de força e determinação. Ao meu pai, por tornar os momentos difíceis mais leve e sempre acreditar em mim. Cada vitória é nossa, vocês estão sempre em minhas conquistas!

À minha família, por sempre vibrarem com cada pequena conquista, em especial aos meus avós, **José Roberto Picolo** e **Maria Aparecida Leonardi Picolo**, que cuidaram de mim e estiveram presentes em todos os momentos importantes da minha vida.

Á minha orientadora, **Profa. Dra. Débora C. Damasceno,** por ter acreditado em mim e ter dado a oportunidade de fazer parte do seu grupo de pesquisa em 2021 quando eu ainda estava no segundo ano de faculdade. Agradeço a oportunidade de pode aprender com a senhora durante todos esses anos, pela paciência, por toda preocupação e dedicação com seus alunos. Obrigada pelo incentivo ao crescimento, por me incentivar a fazer "coisas" fora da zona de conforto, pelos *feedbacks* construtivos e por cada discussão enriquecedora. Serei eternamente grata por ter a oportunidade de trabalhar com uma pesquisadora que inspira tantas outras pessoas!

À minha coorientadora, **Dra. Verônyca Gonçalves Paula**, pela orientação, apoio constante e acima de tudo pela amizade. Desde o início você sempre se fez presente, me aconselhando e ensinando, não apenas para o desenvolvimento desta pesquisa, mas também no meu crescimento pessoal. Agradeço por todo o apoio, pela dedicação e a parceria que tornaram esta etapa muito mais especial!

À **Dra. Giovana Vesentini**, minha sincera gratidão. Seus ensinamentos e apoio foram fundamentais para o desenvolvimento do Capítulo 1 referente à Revisão Sistemática.

À **Profa. Associada Patrícia Pintor Reis,** por ter apoiado o desenvolvimento deste trabalho e pela disposição constante em ajudar. Agradeço também ao laboratório da Profa. Dra. Patrícia, em especial à **Dra. Iael Weissberg Minutentag**, por toda disponibilidade, pela ajuda

com meus dados do transcriptoma e por me apresentar diferentes *softwares* para as análises.

Ao **Dr. Márcio de Carvalho,** pela disponibilidade em ajudar nos experimentos e pela paciência em explicar e ensinar sobre técnicas que eu não tinha conhecimento.

Ao **Dr. Sérgio Alexandre Alcântara dos Santos** e à **Profa. Associada Patrícia Pintor Reis,** pelas participações e sugestões realizadas no Exame Geral de Qualificação, que foram fundamentais e enriqueceram este trabalho.

Aos meus colegas do **Laboratório de Pesquisa Experimental em Ginecologia e Obstetrícia (LAPGO),** lotado na Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX) da Faculdade de Medicina de Botucatu - Unesp, minha sincera gratidão por me acolherem tão bem. Agradeço a todos os "cafezinhos" e por tornarem essa jornada mais leve. À **Dra. Maysa Rocha de Souza,** por todos os ensinamentos desde a minha Iniciação Científica, pelo apoio durante os experimentos, pelos conselhos e pela amizade sincera. Ao **Me. Vinícius Soares Barco**, por toda disposição em ajudar, desde o cuidado com os animais, experimentos e dúvidas diárias. À **Dra**. **Franciane Quintanilha Gallego,** pelas inúmeras vezes que nos ajudou nos experimentos, por todo conhecimento compartilhado e pelos conselhos. Ao **Danilo Chaguri**, pelos ensinamentos com biotérios, com técnicas e instrumentos cirúrgicos, pela parceria em todo experimento e pelo cuidado diário com nossos animais. Ao **Jurandir Antônio** por cuidar dos nossos animais, obrigada por todo o suporte e por garantir um ambiente de qualidade, fundamental para o nosso trabalho.

Aos colaboradores da Unidade de Pesquisa Experimental (**UNIPEX**) da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) - Unesp, por terem me auxiliado quando precisei, dentre eles as assistentes de suporte acadêmico, **Flávia H. B. Trovão** e **Danielle Hamae Yamauchi**, pelo auxílio com a aferição da integridade das amostras no *Bioanalyser*.

À equipe do Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu, especialmente ao **Prof. Associado José Eduardo Corrente**, pelos cálculos de tamanho amostral e análises estatísticas do estudo.

Aos funcionários da Seção de Pós-graduação da FMB/Unesp, pelo auxílio concedido durante a realização do doutorado, em especial à **Sra. Solange S. Cagliari** (secretária do Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia).

Ao **Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia, Faculdade de Medicina de Botucatu**, **UNIPEX e Biblioteca**, pela oportunidade do uso das instalações que possibilitaram o desenvolvimento deste estudo.

Meus profundos agradecimentos à **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de**

**Nível Superior** (CAPES- Financiamento 001) pelo suporte financeiro recebido por meio de bolsa de mestrado, que foi de grande importância e permitiu que eu me dedicasse integralmente a este estudo. Agradeço o incentivo à pesquisa e a ciência no Brasil!

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP/Brasil), pelo auxílio financeiro concedido para o desenvolvimento deste estudo (Auxílio Pesquisa Regular – Processo Número 2023/04866-4).

Aos **animais de laboratório** que fizeram parte desta pesquisa, deixo meu profundo respeito e gratidão, sem eles este trabalho não existiria!

*“Todas as vitórias ocultam uma abdicação”*

Simone de Beauvoir

# EFEITOS DO DIABETES NO PERFIL TRANSCRIPTOMÔNICO DO PÂNCREAS ENDÓCRINO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

## RESUMO CAPÍTULO 1

**Contexto:** O *Diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) é uma doença crônica com alta prevalência e impacto econômico, cuja patogênese envolve resistência à insulina e disfunção das células beta (β) pancreáticas. Estudos têm utilizado técnicas moleculares para investigar profundamente os mecanismos moleculares envolvidos no desenvolvimento e progressão do DM2, porém muitas dessas abordagens ainda não foram exploradas no contexto do pâncreas endócrino. **Objetivo:** Revisar e avaliar sistematicamente as evidências fornecidas por estudos experimentais e clínicos que investigam os efeitos do diabetes no perfil transcriptômico do pâncreas endócrino. **Fontes de dados:** Foi realizada uma busca sistemática na literatura nas bases de dados PubMed (MEDLINE), EMBASE, Web of Science e CINAHL (Índice Cumulado de Literatura de Enfermagem e Saúde Aliada). **Extração de dados:** As características do estudo, incluindo delineamento, população, intervenção, desfecho e risco de viés, foram analisadas. **Análise de dados:** Dois artigos foram incluídos em uma revisão sistemática. Devido à heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos e à natureza qualitativa dos desfechos avaliados, uma meta-análise não foi possível. Os desfechos dos estudos incluídos abrangeram a análise da expressão gênica em diferentes contextos experimentais e clínicos, usando técnicas transcriptômicas como qPCR e sequenciamento de célula única. Em ratos Wistar alimentados com uma dieta rica em gordura e frutose (HFHF), houve expressão reduzida de GCG em células alfa; INS1 e RBP4 em células beta, e PPY e PYY em células PP. Uma expressão aumentada de PDX1 e SLC2A2 em células alfa e beta pancreáticas, e INS1 em células alfa foi observada nesses animais em comparação ao grupo controle. No estudo humano, baixa expressão do gene GPRC5C foi identificada em indivíduos diabéticos em comparação aos controles, independentemente do sexo. Conclusão: A disfunção das células das ilhotas no DM2 pode estar relacionada a alterações na expressão de genes como GCG, PPY, PYY, SLC2A2, INS1, PDX1, Rbp4 e GPRC5C. **Registro de Revisão Sistemática:** Número de Registro PROSPERO CRD42024599127.

**Palavras-chave:** diabetes, células das ilhotas, pâncreas, transcriptômica, expressão gênica.

# EFFECTS OF DIABETES ON THE TRANSCRIPTOMIC PROFILE OF THE ENDOCRINE PANCREAS: A SYSTEMATIC REVIEW


## ABSTRACT CHAPTER 1

**Background:** Type 2 *Diabetes mellitus* (T2DM) is a chronic disease with high prevalence and economic impact, whose pathogenesis involves insulin resistance and pancreatic beta (β)-cell dysfunction. Studies have used molecular techniques to deeply investigate the molecular mechanisms involved in the T2DM development and progression, nevertheless many of these approaches have not yet been explored in the context of the endocrine pancreas. **Objective:** To systematically review and evaluate the evidence provided by experimental and clinical studies investigating the effects of diabetes on the transcriptomic profile of the endocrine pancreas. **Data Source:** A systematic literature search of PubMed (MEDLINE), EMBASE, Web of Science, and CINAHL (Cumulated Index to Nursing and Allied Health Literature) was carried out. **Data Extraction:** Study characteristics, including study design, population, intervention, outcome, and risk of bias, were analyzed. **Data Analysis:** Two articles were included in a systematic review. Due to the methodological heterogeneity of the included studies and the qualitative nature of the outcomes evaluated, a meta-analysis was not possible. The outcomes of the included studies covered gene expression analysis in different experimental and clinical contexts, using transcriptomic techniques such as qPCR and single-cell sequencing. In Wistar rats fed a high-fat-high fructose diet (HFHF)**,** there was reduced expression of GCG in alpha cells; INS1 and RBP4 in beta cells, and PPY and PYY in PP cells. An increased expression of PDX1 and SLC2A2 in pancreatic alpha and beta cells, and INS1 in alpha cells was observed in these animals compared to the control group. In the human study, low expression of the GPRC5C gene was identified in diabetic individuals compared to controls, regardless of sex. **Conclusion:** Islet cell dysfunction in T2DM may be related to changes in the expression of genes such as GCG, PPY, PYY, SLC2A2, INS1, PDX1, Rbp4, and GPRC5C. **Systematic Review Registration:** PROSPERO Registration Number CRD42024599127.



**Keywords:** diabetes, islet cells, pancreas, transcriptomics, gene expression.

# EXPRESSÃO GÊNICA EM LARGA ESCALA DA VIA DE SINALIZAÇÃO DE INSULINA EM CÉLULAS DAS ILHOTAS PANCREÁTICAS DE FILHAS DE RATAS DIABÉTICAS

## RESUMO CAPÍTULO 2

**Introdução:** O funcionamento da via de sinalização da insulina é essencial para o controle metabólico da glicose. Disfunções nesta via, associadas à resistência à insulina, contribuem para o desenvolvimento do *Diabete mellitus* tipo 2 (DM2). Além das diversas repercussões do DM2, a hiperglicemia materna pode afetar seus descendentes, promovendo intolerância à glicose, resistência à insulina e alterações no perfil de expressão gênica relacionado à sinalização insulínica. Considerando que o diabete causa alteração no perfil de expressão gênica, há a necessidade de identificar os genes diferencialmente expressos para estudar e entender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos nas repercussões nas ilhotas pancreáticas de descendentes usando modelos de animais de laboratório. **Objetivo:** Analisar o perfil da expressão gênica em larga escala da via de sinalização da insulina de células das ilhotas pancreáticas de ratas diabéticas e filhas de ratas diabéticas, comparando com os resultados de ratas não diabéticas (controle). **Materiais e método:** Ratas fêmeas da linhagem *Sprague-Dawley* foram submetidas à indução do diabete pela administração de *Streptozotocin* (grupo Dmod) ou tampão citrato (grupo Controle) na fase neonatal e, após confirmação do diabete na vida adulta, as ratas foram acasaladas para obtenção de descendentes, as quais foram avaliadas na vida adulta (grupo Fdmod). Aos 120 dias de vida, ratas-mães diabéticas e filhas de diabéticas adulta foram anestesiadas para serem submetidas à laparotomia para coleta do pâncreas e isolamento das ilhotas pancreáticas. O RNA foi extraído das ilhotas pancreáticas e o perfil de transcritos foi avaliado pela técnica de *microarray*. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Faculdade de Medicina de Botucatu/Unesp (Protocolo Número: 1461/2024). **Resultados:** Ao se avaliar os DEGs em comum entre Dmod e Fdmod, foram encontrados 1.168 genes compartilhados, majoritariamente superexpressos (1.144). A análise de enriquecimento funcional (GO) revelou processos comuns entre os grupos, como processamento proteico no retículo endoplasmático, ribossomos, além de vias associadas a doenças neurodegenerativas e COVID-19. Notavelmente, tanto ratas diabéticas quanto suas descendentes apresentaram superexpressão de genes na via de sinalização da insulina, abrangendo desde o receptor de insulina (INSR) até componentes dos eixos PI3K/AKT (AKT1, CALM1, FBP1, PP1, PRKC1, PKA) e MAPK (NRAS, MAPK3, MAPK9, ARAF, GRB2, MNK). **Conclusão:** A análise da expressão gênica de ratas diabéticas e descendentes de ratas diabéticas indicou que há diferença na expressão de genes associados à sinalização da insulina, sugerindo um possível impacto intergeracional do diabete materno sobre a regulação de genes específicos.

**Palavras-chave:** diabete, pâncreas endócrino, expressão gênica, programação fetal, ratas.

# LARGE-SCALE GENE EXPRESSION OF THE INSULIN SIGNALING PATHWAY IN PANCREATIC ISLET CELLS FROM DAUGHTERS OF DIABETIC RATS


## ABSTRACT CHAPTER 2

**Introduction:** The insulin signaling pathway is essential for glucose metabolic control. Dysfunctions in this pathway, associated with insulin resistance, contribute to the development of type 2 diabetes mellitus (T2DM). In addition to the various repercussions of T2DM, maternal hyperglycemia can affect offspring, promoting glucose intolerance, insulin resistance, and alterations in the gene expression profile related to insulin signaling. Considering that diabetes causes alterations in the gene expression profile, there is a need to identify differentially expressed genes to study and understand the pathophysiological mechanisms involved in the repercussions on the pancreatic islets of offspring using laboratory animal models. **Objective:** To analyze the large-scale gene expression profile of the insulin signaling pathway in pancreatic islet cells from diabetic rats and offspring of diabetic rats, comparing them with results from non-diabetic rats (control). **Materials and methods:** Female Sprague-Dawley rats underwent diabetes induction by administration of Streptozotocin (Dmod group) or citrate buffer (Control group) in the neonatal phase. After confirmation of diabetes in adulthood, the rats were mated to obtain offspring, which were evaluated in adulthood (Fdmod group). At 120 days of age, diabetic rats and offspring of adult diabetic rats were anesthetized and underwent laparotomy for pancreatic collection and isolation of pancreatic islets. RNA was extracted from pancreatic islets, and the transcript profile was evaluated using microarray. The project was approved by the Animal Use Ethics Committee of the Botucatu School of Medicine/UNESP (Protocol Number: 1461/2024). Results: When evaluating the DEGs common to Dmod and Fdmod, 1,168 shared genes were found, most of which were overexpressed (1,144). Functional enrichment (GO) analysis revealed common processes between the groups, such as protein processing in the endoplasmic reticulum and ribosomes, as well as pathways associated with neurodegenerative diseases and COVID-19. Notably, both diabetic rats and their offspring showed overexpression of genes in the insulin signaling pathway, ranging from the insulin receptor (INSR) to components of the PI3K/AKT (AKT1, CALM1, FBP1, PP1, PRKC1, PKA) and MAPK (NRAS, MAPK3, MAPK9, ARAF, GRB2, MNK) axes. **Conclusion:** Gene expression analysis of diabetic rats and offspring of diabetic rats indicated differences in the expression of genes associated with insulin signaling, suggesting a possible intergenerational impact of maternal diabetes on the regulation of specific genes.



**Keywords:** diabetes, endocrine pancreas, gene expression, fetal programming, rats.

# SUMÁRIO

## CAPÍTULO 1

1. INTRODUCTION ..... 16
2. METHODS ..... 18
3. RESULTS ..... 21
4. DISCUSSION ..... 27
5. CONCLUSIONS ..... 33
REFERENCES ..... 35
7. APPENDIX 1 ..... 39
8. APPENDIX 2 ..... 42

## CAPÍTULO 2

1. INTRODUÇÃO ..... 44
2. OBJETIVOS ..... 50
3. MATERIAIS E MÉTODO ..... 51
4. RESULTADOS ..... 60
5. DISCUSSÃO ..... 76
6. IMPACTO SOCIAL, ECONÔMICO E INOVADOR DO TRABALHO ..... 83
7. EQUIPE DE TRABALHO ..... 84
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 85
9. ANEXOS ..... 92

# CAPÍTULO 1

## EFFECTS OF DIABETES ON THE TRANSCRIPTOMIC PROFILE OF THE ENDOCRINE PANCREAS: A SYSTEMATIC REVIEW

Este capítulo será formatado de acordo com as normas para autores e submetido ao periódico internacional "*Life Sciences*" (Fator de Impacto: 5,1).

# 1. INTRODUCTION

*Diabetes mellitus* (DM) is a serious chronic disorder that occurs when the body is unable to produce sufficient insulin or to effectively utilize the insulin it produces, resulting in hyperglycemia (IDF, 2025). In 2024, DM was responsible for an estimated 3.4 million deaths among individuals aged 20 to 79 due to disease-related causes worldwide. For the first time, global healthcare costs attributed to DM exceeded one trillion USD, a figure projected to increase in the coming years (IDF, 2025). More than 90% of diagnosed cases worldwide are type 2 *Diabetes mellitus* (T2DM), which currently ranks as the 8$^{th}$ leading cause of disease burden globally and is projected to become the 2$^{nd}$ leading cause by 2050 (Institute for Health Metrics and Evaluation, 2024; IDF, 2025). In T2DM, cells in peripheral tissues, including the liver, adipose tissue, and skeletal muscle, exhibit reduced responsiveness to insulin, resulting in insulin resistance. This condition induces compensatory hyperinsulinemia by the pancreas, which, over time, may lead to exhaustion of pancreatic beta (β)-cells and, subsequently, impaired insulin production (Holman *et al*., 2020; Cheruiyot *et al*., 2023). Therefore, the pancreas – particularly its endocrine component, the pancreatic islets – plays a central role in the pathogenesis and progression of T2DM. The most predominant cells in the islets are the insulin-producing pancreatic β-cells, comprising approximately 40–60% of the total cell population (Bonner-Weir *et al.*, 2015). This significance of the endocrine pancreas lies in its role in secreting key hormones involved in energy metabolism, such as insulin and glucagon, which act in a coordinated manner to maintain blood glucose levels within the physiological range (Atkinson *et al*., 2020).

Given the high incidence of mortality associated with T2DM, considerable research efforts have focused on exploring the potential mechanisms of T2DM progression and determining potential important biomarkers for early-stage disease detection, with the goal of developing effective interventions and treatment strategies to improve patient health and well-being (Kanehisa *et al*., 2021; Alur *et al*., 2023; Cao *et al*., 2023). To this end, molecular biology techniques have been extensively employed, significantly advancing the understanding of the mechanisms underlying complex diseases such as T2DM over the past decades. Technologies such as next-generation sequencing (NGS), transcriptomics, epigenomics, and microRNA analysis have allowed high-resolution investigation of gene expression changes, epigenetic profiles, and cellular processes that contribute to the metabolic dysfunction characteristic of T2DM (Tonyan *et al*., 2022; Yu *et al*., 2024). A recent study explored next-generation sequencing (NGS) datasets and identified 10 genes that showed high diagnostic potential for T2DM (APP, MYH9, TCTN2, USP7, SYNPO, GRB2, HSP90AB1, UBC, HSPA5, and SQSTM1), suggesting their possible utility as disease biomarkers (Alur *et al*., 2023). Despite these advances, many of these approaches are still unexplored in the context of the endocrine pancreas. Expanding the use of these tools may facilitate the identification of diagnostic and predictive biomarkers, as well as the discovery of novel therapeutic targets with potential applications in personalized treatment (Liu *et al*., 2021).

The study of the human endocrine pancreas is constrained by several ethical and practical barriers, including the difficulty of obtaining viable pancreatic islet samples from living individuals and the limited availability of high-quality postmortem human tissue suitable for molecular analysis. These limitations hinder the advancement of functional and mechanistic studies directly in human tissues (Rheinheimer *et al*., 2015). In this context, animal models have been widely employed as a viable alternative for investigating the cellular and molecular mechanisms involved in endocrine pancreatic dysfunction, and the development and progression of T2DM. Animal models, particularly murine models, are the most widely utilized in studies of the pancreas and DM due to their genetic and physiological similarities to humans (Kleinert *et al*., 2018). Supporting this translational relevance, Baron *et al*. (2016) demonstrated that the molecular profiles of alpha, beta, and delta cells are highly comparable between humans and rodents

Although several studies are focusing on DM and the pancreas function, incidence, mortality, and costs associated with the disease remain exorbitant. This may be partly attributed to the challenges inherent in studying the endocrine portion of the pancreas, which limit the identification of reliable biomarkers. Additionally, there is lack of integrative studies that synthetize the evidence from both clinical and experimental researches. In this context, is essential to conduct a systematic review of the available evidence, integrating current knowledge to guide future intervention for diagnostic and therapeutic strategies. Therefore, this study aimed to systematically review and evaluate the evidence provided by experimental and clinical studies investigating the effects of diabetes on the transcriptomic profile of the endocrine pancreas.

## REFERENCES


Abbas, N. A. T.; El. Salem, A. Metformin, Sitagliptin, And Liraglutide Modulate Serum Retinol-Binding Protein-4 Level And Adipocytokine Production In Type 2 *Diabetes Mellitus* Rat Model. Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, v. 96, n. 12, p. 1226–1231, dez. 2018.

Alur, V. et al. Bioinformatics Analysis Of Next Generation Sequencing Data Identifies Molecular Biomarkers Associated With Type 2 *Diabetes mellitus*. Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes, v.16, jan. 2023.

Amisten, S. et al. An Atlas And Functional Analysis Of G-Protein Coupled Receptors In Human Islets Of Langerhans. Pharmacology & Therapeutics, V. 139, N. 3, P. 359–391, Set. 2013.

Amisten, S. et al. Anti-Diabetic Action Of All-Trans Retinoic Acid And The Orphan G Protein Coupled Receptor Gprc5c In Pancreatic Beta Cells. Endocrine Journal, V. 64, N. 3, P. 325–338, Mar. 2017.

Atkinson, M. A. et al. Organisation Of The Human Pancreas In Health And In Diabetes. Diabetologia, V. 63, N. 10, P. 1966–1973, Out. 2020.

Babaiedarzi, A. et al. Antidiabetic Effects Of Scrophularia Striata Ethanolic Extract Via Suppression Of Pdx1 And Ins1 Expression In Pancreatic Tissues Of Diabetic Rats. Scientific Reports, V. 12, N. 1, P. 9813, Jun. 2022.

Baron, M. et al. A Single-Cell Transcriptomic Map Of The Human And Mouse Pancreas Reveals Inter- And Intra-Cell Population Structure. Cell Systems, V. 3, N. 4, P. 346- 360.E4, Out. 2016.

Begley, C. G.; Ioannidis, J. P. A. Reproducibility In Science. Circulation Research, V. 116, N. 1, P. 116–126, Jan. 2015.

Bonner-Weir, S.; Sullivan, B. A.; Weir, G. C. Human Islet Morphology Revisited. Journal Of Histochemistry & Cytochemistry, V. 63, N. 8, P. 604–612, Ago. 2015.

Cabrera, O. et al. The Unique Cytoarchitecture Of Human Pancreatic Islets Has Implications For Islet Cell Function. Proceedings Of The National Academy Of Sciences, V. 103, N. 7, P. 2334–2339, Fev. 2006.

Campbell, M. et al. Synthesis Without Meta-Analysis (Swim) In Systematic Reviews: Reporting Guideline. Bmj, P. L6890, Jan. 2020.

Cao, S. et al. A Data Integration Approach Unveils A Transcriptional Signature Of Type 2 Diabetes Progression In Rat And Human Islets. Plos One, V. 18, N. 10, P. E0292579, Out. 2023.

Chatterjee, S.; Khunti, K.; Davies, M. J. Type 2 diabetes. The Lancet, v. 389, n. 10085, p. 2239–2251, jun. 2017.

Chen, Y. et al. Increased Retinol-Free Rbp4 Contributes To Insulin Resistance In Gestational *Diabetes Mellitus*. Archives Of Gynecology And Obstetrics, V. 296, N. 1, P. 53–61, Jul. 2017.

Chen, H. et al. Nf-Kb Signaling Pathway In The Progression Of Type 2 Diabetes And Its Complications: Therapeutic Targeting Strategies. Pharmacological Research, [S.L.], V. 196, 107776, 2025.

Cheruiyot, A. et al. Sustained Hyperglycemia Specifically Targets Translation Of Mrnas For Insulin Secretion. Journal Of Clinical Investigation, V. 134, N. 3, Nov. 2023.

Coleman, B. D. et al. Studies Of Surgical Outcome After Patellar Tendinopathy: Clinical Significance Of Methodological Deficiencies And Guidelines For Future Studies. Scandinavian Journal Of Medicine & Science In Sports, V. 10, N. 1, P. 2–11, Fev. 2000.

Corbin, K. L. et al. A Practical Guide To Rodent Islet Isolation And Assessment Revisited.

Biological Procedures Online, V. 23, N. 1, P. 7, Mar. 2021.

Da Silva, I. R. F.; Frontera, J. A. Worldwide Barriers To Organ Donation. Jama Neurology, V. 72, N. 1, P. 112, Jan. 2015.

Dakshinamurti, K. et al. Microarray Analysis Of Pancreatic Gene Expression During Biotin Repletion In Biotin-Deficient Rats. Canadian Journal Of Physiology And Pharmacology, V. 93, N. 12, P. 1103–1110, Dez. 2015.

Ebrahim, N.; Shakirova, K.; Dashinimaev, E. Pdx1 Is The Cornerstone Of Pancreatic B-Cell Functions And Identity. Frontiers In Molecular Biosciences, V. 9, Dez. 2022.

Fakhoury, H. M. A. et al. Gene Expression Profiling Of Peripheral Blood Mononuclear Cells In Type 2 Diabetes: An Exploratory Study. Medicina, V. 58, N. 12, P. 1829, Dez. 2022.

Fan, J. et al. Association Of Serum Retinol-Binding Protein 4 Levels And The Risk Of Incident Type 2 Diabetes In Subjects With Prediabetes. Diabetes Care, V. 42, N. 8, P. 1574–1581, Ago. 2019.

Fan, J.; Hu, J. Retinol Binding Protein 4 And Type 2 Diabetes: From Insulin Resistance To Pancreatic B-Cell Function. Endocrine, V. 85, N. 3, P. 1020–1034, Mar. 2024.

Festing, M. F. W. Design And Statistical Methods In Studies Using Animal Models Of Development. Ilar Journal, V. 47, N. 1, P. 5–14, Jan. 2006.

Freedman, L. P.; Cockburn, I. M.; Simcoe, T. S. Correction: The Economics Of Reproducibility In Preclinical Research. Plos Biology, V. 16, N. 4, P. E1002626, Abr. 2018.

Fujitani, Y. Transcriptional Regulation Of Pancreas Development And &Amp;Beta;-Cell Function [Review]. Endocrine Journal, V. 64, N. 5, P. 477–486, 2017.

Galicia-Garcia, U. et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 17, p. 6275, ago. 2020.

Hohmann, E. et al. Cadaveric Biomechanical Laboratory Research Can Be Quantitatively Scored For Quality With The Biomechanics Objective Basic Science Quality Assessment Tool: The Bobqat Score. Arthroscopy: The Journal Of Arthroscopic & Related Surgery, V. 40, N. 8, P. 2263- 2272.E1, Ago. 2024.

Holman, R. R.; Clark, A.; Rorsman, P. B-Cell Secretory Dysfunction: A Key Cause Of Type 2 Diabetes. The Lancet Diabetes & Endocrinology, V. 8, N. 5, P. 370, Maio 2020.

Hooijmans, C. R. et al. Syrcle's Risk Of Bias Tool For Animal Studies. Bmc Medical Research Methodology, V. 14, N. 1, P. 43, Dez. 2014.

Institute For Health Metrics And Evaluation – Ihme. Gbd Compare Data Visualization. Seattle: Ihme, University Of Washington, 2024. Disponível Em: Http://Vizhub.Healthdata.Org/Gbd-Compare.

International Diabetes Federation. Idf Diabetes Atlas. 11th Ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2025.

Kanehisa, M. et al. Kegg: Integrating Viruses And Cellular Organisms. Nucleic Acids Research, V. 49, N. D1, P. D545–D551, Jan. 2021.

Kleinert, M. et al. Animal Models Of Obesity And *Diabetes Mellitus*. Nature Reviews Endocrinology, V. 14, N. 3, P. 140–162, Mar. 2018.

Kulkarni, R. N. New-Found Brake Calibrates Insulin Action In B-Cells. Nature, V. 590, N. 7845, P. 221–223, Fev. 2021.

Larson, E. L.; Cortazal, M. Publication Guidelines Need Widespread Adoption. Journal Of Clinical Epidemiology, V. 65, N. 3, P. 239–246, Mar. 2012.

Li, G. et al. Childhood Retinol-Binding Protein 4 (Rbp4) Levels Predicting The 10-Year Risk Of Insulin Resistance And Metabolic Syndrome: The Bcams Study. Cardiovascular Diabetology, V. 17, N. 1, P. 69, Dez. 2018.

Liu, Y. et al. Mir-375: A Novel Multifunctional Regulator. Life Sciences, V. 275, P. 119323, Jun.

2021.

Mahdizadehdehosta, R. et al. Effects Of Salvia Mirzayanii Extract Administration On Hyperglycemia Improvement In Diabetic Rats: The Role Of Glut4, Pepck And G6pase Genes. Heliyon, V. 10, N. 3, P. E25256, Fev. 2024.

Mobeen, A. et al. Multi-Omics Analyses Reveal Genetic Regulatory Network And Potential Biomarkers Associated With Type 2 Diabetes. 3 Biotech, [S.L.], V. 14, N. 5, P. 1–12, 2024.

Munafò, M. R. et al. A Manifesto For Reproducible Science. Nature Human Behaviour, V. 1, N. 1, P. 0021, Jan. 2017.

Nazir, A. et al. Spirulina Unleashed: A Pancreatic Symphony To Restore Glycemic Balance And Improve Hyperlipidemia And Antioxidant Properties By Transcriptional Modulation Of Genes In A Rat Model. Foods, V. 13, N. 21, P. 3512, Nov. 2024.

Page, M. J. et al. The Prisma 2020 Statement: An Updated Guideline For Reporting Systematic Reviews. Bmj, P. N71, Mar. 2021.

Percie Du Sert, N. et al. Reporting Animal Research: Explanation And Elaboration For The Arrive Guidelines 2.0. Plos Biology, V. 18, N. 7, P. E3000411, Jul. 2020.

Ponte, G. M. Et Al. Toward Maximizing The Success Rates Of Human Islet Isolation: Influence Of Donor And Isolation Factors. Cell Transplantation, V. 16, N. 6, P. 595–607, Jul. 2007.

Rheinheimer, J. et al. Human Pancreatic Islet Transplantation: An Update And Description Of The Establishment Of A Pancreatic Islet Isolation Laboratory. Archives Of Endocrinology And Metabolism, V. 59, N. 2, P. 161–170, Abr. 2015.

Spaeth, J. M. et al. Defining A Novel Role For The Pdx1 Transcription Factor In Islet B-Cell Maturation And Proliferation During Weaning. Diabetes, V. 66, N. 11, P. 2830–2839, Nov. 2017.

Steinhoff, J. S.; Lass, A.; Schupp, M. Biological Functions Of Rbp4 And Its Relevance For Human Diseases. Frontiers In Physiology, V. 12, Mar. 2021.

Song, J. et al. Multi-Omics Approaches For Biomarker Discovery And Precision Diagnosis Of Prediabetes. Frontiers In Endocrinology, V. 16, Mar. 2025.

Segerstolpe, Å. et al. Single-Cell Transcriptome Profiling Of Human Pancreatic Islets In Health And Type 2 Diabetes. Cell Metabolism, V. 24, N. 4, P. 593–607, Out. 2016.

Szot, G. L.; Koudria, P.; Bluestone, J. A. Murine Pancreatic Islet Isolation. Journal Of Visualized Experiments, N. 7, Ago. 2007.

Tang, X. Et Al. The Single-Cell Sequencing: New Developments And Medical Applications. Cell & Bioscience, V. 9, N. 1, P. 53, Dez. 2019.

The Cochrane Collaboration. Review Manager (Revman): Versão 5.4.1. London: The Cochrane Collaboration, 2020. Software. Disponível Em: Https://Training.Cochrane.Org/Online-Learning/Core-Software/Revman.

Thorens, B. Glut2, Glucose Sensing And Glucose Homeostasis. Diabetologia, V. 58, N. 2, P. 221–232, Fev. 2015.

Tonyan, Z. N. et al. Overview Of Transcriptomic Research On Type 2 Diabetes: Challenges And Perspectives. Genes, V. 13, N. 7, P. 1176, Jun. 2022.

Verhave, P.; Van Eenige, R.; Tiebosch, I. Methods For Applying Blinding And Randomisation In Animal Experiments. Laboratory Animals, V. 58, N. 5, P. 419–426, 4 Out. 2024.

Weale, C. J. et al. Micrornas-1299, -126-3p And -30e-3p As Potential Diagnostic Biomarkers For Prediabetes. Diagnostics, V. 11, N. 6, P. 949, Maio 2021.

Weir, G. C.; Aguayo-Mazzucato, C.; Bonner-Weir, S. B-Cell Dedifferentiation In Diabetes Is Important, But What Is It? Islets, V. 5, N. 5, P. 233–237, Set. 2013.

Weir, G. C.; Bonner-Weir, S. Islet B Cell Mass In Diabetes And How It Relates To Function, Birth, And Death. Annals Of The New York Academy Of Sciences, V. 1281, N. 1, P. 92–105,

Abr. 2013.

Wen, L.; Tang, F. Boosting The Power Of Single-Cell Analysis. Nature Biotechnology, V. 36, N. 5, P. 408–409, Maio 2018.

Wilke, J. et al. Appraising The Methodological Quality Of Cadaveric Studies: Validation Of The <Scp>Quacs</Scp> Scale. Journal Of Anatomy, V. 226, N. 5, P. 440–446, Maio 2015.

Yamamoto, Y. et al. Preserving Expression Of Pdx1 Improves B-Cell Failure In Diabetic Mice. Biochemical And Biophysical Research Communications, V. 483, N. 1, P. 418–424, Jan. 2017.

Yao, X. et al. Tectorigenin Enhances Pdx1 Expression And Protects Pancreatic B-Cells By Activating Erk And Reducing Er Stress. Journal Of Biological Chemistry, V. 295, N. 37, P. 12975–12992, Set. 2020.

Yu, G. et al. Lessons And Applications Of Omics Research In Diabetes Epidemiology. Current Diabetes Reports, V. 24, N. 3, P. 27–44, Mar. 2024.

Zhang, L. et al. The Role Of Circulating Rbp4 In The Type 2 Diabetes Patients With Kidney Diseases: A Systematic Review And Meta-Analysis. Disease Markers, V. 2020, P. 1–12, Out. 2020.

Zhao, Y. et al. Long-Term High-Fat High-Fructose Diet Induces Type 2 Diabetes In Rats Through Oxidative Stress. Nutrients, V. 14, N. 11, P. 2181, Maio 2022.

Zhu, K. et al. Her2-Targeted Therapies In Cancer: A Systematic Review. Biomarker Research, V. 12, N. 1, P. 16, Fev. 2024.