

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 20/10/2023.



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

Eduardo Klöppel

**Impacto transgeracional do diabete materno sobre a morfofisiologia
mitocondrial e expressão proteica do
músculo esquelético de ratas fêmeas adultas**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor(a) em Tocoginecologia (Especialidade: Bioquímica).

Orientadora: Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno

**Botucatu
2021**

Eduardo Klöppel

Impacto transgeracional do diabetes materno sobre a morfofisiologia mitocondrial e expressão proteica do músculo esquelético de ratas fêmeas adultas

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Tocoginecologia (Especialidade: Bioquímica).

Orientadora: Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno

Botucatu
2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Klöppel, Eduardo.

Impacto transgeracional do diabetes materno sobre a morfofisiologia mitocondrial e expressão proteica do músculo esquelético de ratas fêmeas adultas : efeito transgeracional do diabetes / Eduardo Klöppel. - Botucatu, 2021

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Débora Cristina Damasceno
Capes: 40101150

1. Diabetes gestacional. 2. Membranas mitocondriais.
3. Programação fetal. 4. Músculo esquelético. 5. Ratos.

Palavras-chave: Diabetes; Mitocondria; Musculo sóleo; Programação fetal; Rato.



UNIVERSIDADE
ESTADUAL PAULISTA
Câmpus de Botucatu



ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE EDUARDO KLOPPEL, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM TOCOGINECOLOGIA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 18 dias do mês de outubro do ano de 2021, às 14:30 horas, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de EDUARDO KLOPPEL, intitulada **Impacto transgeracional do diabetes materno sobre a morfofisiologia mitocondrial e expressão proteica do músculo esquelético de ratas fêmeas adultas**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Profa. Dra. DEBORA CRISTINA DAMASCENO MEIRELLES DOS SANTOS (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Ginecologia e Obstetrícia / FM/Botucatu - Unesp, Profa. Dra. DANIELA CARVALHO DOS SANTOS (Participação Virtual) do (a) Depto de Biologia Estrutural e Funcional / IB/Botucatu - Unesp, Profa Dra CAMILA RENATA CORREA CAMACHO (Participação Virtual) do(a) Unidade de Pesquisa Experimental / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. TIAGO RODRIGUES (Participação Virtual) do(a) CCNH/Mogi das Cruzes / Universidade Federal do ABC, Profa. Dra, ANA IZABEL SILVA BALBIN VILLAVERDE (Participação Virtual) do(a) Universidade do Contestado - Campus de Mafra/SC. Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o 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.

Profa. Dra. DEBORA CRISTINA DAMASCENO MEIRELLES DOS SANTOS

Faculdade de Medicina - Câmpus de Botucatu -
Av.: Prof. Mário Rubens
Guimarães Montenegro,
s/nº, 18618687
<https://www.fmb.unesp.br/ggtocoCNPJ>:
48.031.918/0019-53.

ΕΠΪΓΡΑΦΕ

**“Não se conhece completamente
uma ciência enquanto não se
souber da sua história”.**

Auguste Comte

DEDICATÓRIAS

Dedico essa tese ao processo das coisas,
processo da vida.

Como diria o mestre **Paulo freire**:

“Não há transição que não implique um ponto
de partida, um processo e um ponto de chegada.
Todo amanhã se cria num ontem através de um
hoje.

De modo que o nosso futuro se baseia num
passado e se corporifica num presente.
Temos de saber o que fomos e o que somos para
sabermos o que seremos”.

AGRADECIMENTOS

Ao Criador, **YHWH** (transliterado do hebraico - יהוה), por sua eterna misericórdia, e que apesar de eu não merecer, me concede todo o bem.

Aos meus familiares, meus pais **Sr. Agostinho Klöppel e Sra. Soraia da Silva**, meus irmãos **Caio Alex Klöppel e Murilo Klöppel** pelo apoio e por sempre desejarem o meu sucesso.

Aos meus amigos que me apoiam, **Andrieli Hauschildt, Beatriz Magalhães, João Pedro Maia, Juliana de Carvalho, Carolina Abreu Miranda, Oto Schönholzer, Tatiele Schönholzer, Lucas Gabriel Venturini, Renato Henrique Ferreira, Raquel Cristina, Rosa Jacinto Volpato, Carolina Saullo, Thierres Hernani e Thamires Ballarini Gratão.**

Aos bons amigos que fiz durante o período de doutorado sanduiche e que me ensinaram e compartilharam momentos felizes e difíceis em meio a uma pandemia tão intensa e difícil como a que vivemos, especialmente a **Nathnael Mulatu, Joanna Pabichu, Maria Zielińska, Domenico Marrocu, Lara Sahin, Marcia Roquette, Bernardo Ferrara, Vu Phv, Halef Spencer, Anastasia Fanduberina** e muitos outras pessoas corajosas e incríveis as quais tive o prazer de conhecer.

À **Evdokia Papadopoulou**, pelo carinho, companheirismo e parceria que faz de nossos dias melhores e mais felizes.

Aos meus grandes amigos de tatame, presentes do Jiu-jitsu para a vida, ao meu querido **Mestre Felipe Bianchi, Helena Bianchi, Giovanna Rochel, Laís Hernandez, Jefferson (Jeff), Arthur Pafetti, João Correa, João Tinti, Suelen Rodrigues, Josué Santana e Caroline Geraldini.**

À equipe do Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina, especialmente ao **Prof. Dr. José Eduardo Corrente**, pelo auxílio no cálculo do delineamento experimental e nas análises estatísticas do estudo.

Ao **Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia** da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela oportunidade de realizar o experimento, realizar a dissertação e utilizar a estrutura da Instituição como um todo para minha formação.

Aos funcionários da Seção de Pós-graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, em particular à secretária do Programa de Pós-graduação em Tocoginecologia, **Sra. Solange Sako Cagliari**.

Aos funcionários da biblioteca da UNESP, pela confecção da ficha catalográfica.

Aos assistentes de suporte acadêmico (ASA) da Unidade de Pesquisa Experimental (UNIPEX) da Faculdade de Medicina de Botucatu, especialmente aos **Srs. Danilo Chaguri, Carlos Roberto Lima, José Márcio Cândido (Ari) e Jurandir Antonio**, pela manutenção dos biotérios, limpeza e cuidados com os animais.

À minha colega de doutorado **Larissa Lopes**, e equipe do **Prof. Dr Luís Antônio Justulin**, pelo auxílio e desenvolvimento da técnica de Western Blotting.

Ao **Adam Eckhardt, Phd** e **Profa Dra. Ana Izabel Villaverde**, pelo auxílio na interpretação inicial dos dados de proteômica.

À **Profa Dra. Daniela Carvalho dos Santos**, pelo auxílio na interpretação das fotos de microscopia eletrônica de transmissão.

Aos colegas do Laboratório de Pesquisa Experimental de Ginecologia e Obstetrícia, **Dra. Yuri Karen Sinzato, Prof. Dr. Gustavo Tadeu Volpato, Dra. Franciane Q. Gallego Souza, Mestra Larissa Lopes da Cruz, Vinícius S. Barco e Mestra Verônyca Gonçalves Paula**, pela amizade, boa convivência e por toda a ajuda durante esses anos de doutorado.

Aos participantes da banca de qualificação e de defesa de Doutorado, **Profa Dra. Ana Izabel Villaverde, Profa Dra. Daniela Carvalho dos Santos, Prof. Dr. Tiago Rodrigues, Profa Dra Camila Correa** e aos suplentes **Prof. Dr. Gustavo Tadeu**

Volpato, Dra. Franciane Q. Gallego Souza e Prof. Dr. Kleber Eduardo Campos pela disponibilidade, críticas e sugestões.

À minha orientadora, **Profa. Dra. Débora Cristina Damasceno**, primeiramente, pela orientação e confiança, mas também por toda paciência, pelos inúmeros ensinamentos e exemplo diário na liderança e condução de um grupo de pesquisa. Muito obrigado por todo suporte e ajuda, por acreditar nas minhas capacidades, por todas as oportunidades o qual a senhora se empenhou para que eu tivesse acesso e por toda a sua valiosa e contínua contribuição para a minha formação profissional e pessoal.

Aos meus supervisores e colaboradores da Segunda Faculdade de Medicina da *Karlova Univerzita* em Praga e da Academia Tcheca de Ciências, no Instituto de Fisiologia e Departamento de Metabolismo Translacional, pelo suporte, ajuda em momentos difíceis e por todo aprendizado científico que me permitiram crescer muito como pesquisador e ser humano durante essa experiência no exterior. Gostaria de destacar especialmente os **Prof. Václav Hampl PhD, Adam Eckhardt PhD, Prof. Premysl Jiruska PhD, Barbora Kaftanová PhD, Prof. Olga Vajnerová PhD and Marcela Minariková Msc.**

À **CAPES**, pela concessão das bolsas no país (DS) e no exterior (PDSE/CAPES-PrInt/Unesp), permitindo total dedicação à execução desse estudo.

Aos **animais**, que involuntariamente participaram desse estudo em prol da ciência.