

ANA CRISTINA MARTINEZ

**Avaliação de miRNAs circulantes e sua associação com
remissão de diabetes mellitus tipo 2 em mulheres com
obesidade submetidas à derivação gástrica em Y de Roux**

São Paulo

2023

ANA CRISTINA MARTINEZ

**Avaliação de miRNAs circulantes e sua associação com
remissão de diabetes mellitus tipo 2 em mulheres com
obesidade submetidas à derivação gástrica em Y de Roux**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutora em Ciências
Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientadora: Dra. Raquel Susana Matos de
Miranda Torrinhas

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Martinez, Ana Cristina

Avaliação de miRNAs circulantes e sua associação com remissão de diabetes mellitus tipo 2 em mulheres com obesidade submetidas à derivação gástrica em Y de Roux / Ana Cristina Martinez. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientadora: Raquel Susana Matos de Miranda Torrinhas.

Descritores: 1.Obesidade 2.Diabetes mellitus tipo 2 3.Derivação gástrica 4.Cirurgia bariátrica 5.MicroRNAs

USP/FM/DBD-521/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Dedico esse estudo aos pesquisadores em ciências da saúde. Minha modesta contribuição à incessante busca pelo conhecimento com o propósito final de contribuir para o bem-estar humano.

À minha saudosa mãe, Sylvia Stoufacker Martinez que, através de seu exemplo, me ensinou a não me curvar diante de adversidades. Mãe, obrigada pelo imenso amor que dedicou a mim durante toda a sua vida.

Ao meu pai Vanderlei Martinez, por me inspirar, desde muito pequena, a perseguir o caminho da Ciência. Gratidão pela lousa no primeiro ano de escola, pelos livros de física, pelas enciclopédias, livros de inglês e tantas outras ferramentas que estimularam minha busca pelo conhecimento e aprendizado.

Às minhas amadas filhas, Camila e Bruna Helena, por compreenderem minha decisão tardia de concretizar o sonho de seguir carreira na área da saúde. Se cheguei aqui, foi porque aceitaram conviver com minha constante ausência durante a infância e me apoiaram com seu amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Dra. Raquel S. M. M. Torrinhas e amiga-irmã Rá, companheira de todas as horas. Reconheço a oportunidade e orientação concedidas para realizar e concluir este estudo. Agradeço não apenas pela paciência, mas pela confiança depositada, apoio incondicional e por ser uma fonte constante de inspiração no meu amadurecimento científico. Sua orientação despertou em mim a busca incessante pelo conhecimento. Sou eternamente grata a Deus por sua amizade e por ter você como protagonista de um dos capítulos mais importantes da minha jornada acadêmica e pessoal.

Ao Dr. Dan L. Waitzberg, minha mais profunda gratidão por me receber em seu laboratório e por compartilhar não apenas seu vasto conhecimento científico, mas também preciosos ensinamentos que vão muito além da ciência. Reconheço cada momento de convívio como um presente precioso. Sua dedicação à ciência e comprometimento com a verdade são fontes contínuas de inspiração. Agradeço por seu valioso exemplo como cientista e ser humano.

À Dra. Danielle Cristina Fonseca Candian, pela amizade, pelo comprometimento e por ter me apresentado o desenho inicial desse estudo. Obrigada por ter acreditado em meu potencial, por me introduzir num mundo de descobertas e aprendizados e por ser exemplo de determinação e perseverança que nos incentiva, não somente a mim, a trilhar pelos caminhos da ciência.

À Dra. Natália Cruz e Melo, minha eterna amiga, fonte constante de encorajamento, força e socorro. Seu comprometimento com a ciência e seu auxílio didático foram fundamentais para o progresso desta pesquisa. Muito obrigada por sua valiosa contribuição.

À Dra. Aritânia Sousa Santos, pela amizade, encorajamento e esclarecimentos técnicos e científicos. Obrigada por compartilhar seu enorme conhecimento com generosidade, sabedoria e didática – um presente de Deus. Agradeço a Ele pela oportunidade de conhecê-la e estreitar laços que vão além do âmbito profissional.

À Dra. Ilanna Marques Gomes da Rocha, pela amizade, encorajamento, apoio e disponibilidade em compartilhar seu vasto conhecimento científico em microbiota.

A todos alunos e pesquisadores da família METANUTRI, companheiros de ciência e de vida, pela amizade, compartilhamento de conhecimentos, apoio e torcida. Em especial à Priscila Campos Sala, por seu comprometimento com o estudo temático que frutificou este trabalho; às queridíssimas Ana Prudêncio e Bianca Balmant, pela força e encorajamento, ajuda com os dados do temático e exemplo de comprometimento com a ciência; à Dra. Graziela Ravacci, por compartilhar seu vasto conhecimento durante nossas reuniões científicas; à Ana Carolina Costa e Lucas Santander pela amizade e constante disponibilidade em ajudar; e à Danielle Cristina Seva, pela amizade e calorosa acolhida.

Às enfermeiras Janete, Francisca e Maria, cuja prontidão em realizar as coletas de material biológico foi de fundamental importância para a realização do presente estudo. Minha sincera gratidão!

À Juciara da Costa Silva do Laboratório de Ginecologia Estrutural e Molecular-LIM 58, pelo carinho e auxílio para o desenvolvimento deste estudo.

À Dra. Daniele Santos Bezerra, pelos ensinamentos técnicos compartilhados e por todo auxílio no decorrer deste estudo.

À Dra. Fátima Pasini, pela orientação técnico-científica e disponibilização do workstation.

À Dra. Maria Sandra Hoshida e ao Sr. Isaías Vasconcelos Alves, do Laboratório de Obstetrícia e Ginecologia - LIM 57, pelo carinho, dedicação e valioso apoio técnico-científico fornecido durante a realização deste trabalho.

Ao Alex (SELA FMUSP), por dedicar seu tempo à análise de integridade de miRNA das amostras de plasma avaliadas no presente estudo.

Ao Sr. Francisco Balbino, pela ajuda na separação das amostras de plasma das pacientes do temático e constante disponibilidade.

Às notáveis equipes de Cirurgia Bariátrica e do Serviço de Endoscopia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, cuja colaboração foi fundamental em todas as etapas deste projeto.

A todos os professores e funcionários da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do HC-FMUSP por me receberem no programa de pós-graduação. Obrigada pelo acolhimento e compreensão, pela generosidade e atenção. Gratidão eterna à Vilma de Jesus Libério, nossa querida “Vilminha.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de Doutorado a mim concedida.

Às pacientes do estudo, por se disponibilizarem a participar do protocolo de pesquisa, com o intuito único de colaborar, sem qualquer recompensa financeira. O mundo precisa de mais pessoas assim.

“O importante é não deixar de questionar. A curiosidade tem sua própria razão de existir.”

Albert Einstein

RESUMO

Martinez AC. Avaliação de miRNAs circulantes e sua associação com remissão de diabetes mellitus tipo 2 em mulheres com obesidade submetidas à derivação gástrica em Y de Roux [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

O presente estudo avaliou micro-ácidos ribonucleicos (miRNAs) circulantes em mulheres obesas submetidas à derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) e sua associação com remissão pós-operatória de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Foram incluídas 28 mulheres adultas (18-60 anos), obesas (IMC>35 Kg/m²) e diabéticas (glicemia de jejum>126mg/dL, HbA1c>6.5%), submetidas à DGYR. Amostras plasmáticas foram coletadas antes e 3 meses pós-DGYR, para a análise da expressão de miRNAs. Um ano pós-DGYR as pacientes foram classificadas como responsivas (R; n=18) e não responsivas (NR; n=10) à remissão completa de DM2, de acordo com o critério ADA. O mesmo critério foi aplicado no pós-operatório de 5 anos, para classificação de pacientes R de acordo com a ausência (R-sr; n=10) ou presença (R-cr n=4) de recidiva de DM2. A expressão diferencial de miRNAs foi analisada entre períodos e grupos de pacientes (Wilcoxon e teste-T pareado) em duas fases: 1. rastreamento, desenvolvida em 17 das pacientes, utilizando-se o sistema TaqMan® Low Density Array (TLDA); 2. validação, desenvolvida nas 17 pacientes iniciais (interna) e nas demais 11 pacientes (externa), por RT-qPCR. Os miRNAs diferencialmente expressos foram caracterizados funcionalmente, com uso de diferentes plataformas analíticas (miRBase, String e Gene Ontology). A seleção e validação de miRNAs diferencialmente expressos envolveu a análise de seu desempenho em identificar pacientes R e NR (curva ROC) e sua associação com marcadores diretos e indiretos da homeostase glicêmica (correlações de Person e Spearman), nos períodos pré-operatório e pós-operatórios de 3, 12 e 60 meses. Em comparação ao período pré-operatório, 3 meses após DGYR observou-se menor expressão do miRNA 181a-5p em pacientes R (p=0,025). Comparando-se pontualmente pacientes R e NR, observaram-se expressões diferentes de miRNAs antes e 3 meses

após DGYR, o que incluiu menores níveis pré-operatórios de 144-3p em pacientes R ($p < 0,05$). Os miRNAs diferencialmente expressos entre R e NR exibiram potencial de regular funções moleculares e processos biológicos envolvidos no metabolismo lipídico e glicêmico. Parte desses miRNAs também apresentou boa acurácia e/ou correlações significativas com marcadores bioquímicos da homeostase glicêmica. Com base nessas observações, foram selecionados para validação os miRNAs 29b-3p, 24-3p, 144-3p, 126-3p, 181a-5p. Em pacientes R, a diminuição pós-operatória de miRNA 181-5p (vs. pré-operatório) e a menor expressão pré-operatória de miRNA 144-3p (vs. NR) foram validadas qualitativamente e quantitativamente ($p < 0,05$). Em adição, comparando-se pacientes R-sr e R-cr observou-se uma maior expressão pré-operatória de miRNA 144-3p em R-cr. Os demais miRNAs foram validados apenas qualitativamente nesses períodos. Em pacientes R, miRNA 181a-5p e miRNA 144-3p apresentaram relação com marcadores bioquímicos e moleculares da homeostase lipídica. O miRNA 144-3p mostrou boa acurácia para prever o tipo de resposta glicêmica alcançado no pós-operatório (0,771, $p = 0,023$). Em conclusão, mulheres submetidas à DGYR com remissão de DM2 apresentaram perfis de miRNA 181a-5p e miRNA 144-3p diferentes de mulheres que não alcançaram esse benefício metabólico, que se associaram com o metabolismo lipídico. Particularmente, miRNA 144-3p, diferencialmente expresso no pré-operatório, comportou-se como potencial biomarcador de remissão de DM2 em mulheres obesas candidatas à DGYR.

Palavras-chave: Obesidade. Diabetes mellitus tipo 2. Derivação gástrica. Cirurgia bariátrica. MicroRNAs.

ABSTRACT

Martinez AC. Evaluation of circulating miRNAs and their association with type 2 diabetes remission in women with obesity undergoing Roux-en-Y gastric bypass [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2023.

The present study evaluated micro-ribonucleic acids (miRNAs) in obese women undergoing Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and its association to post-operative remission of type 2 diabetes mellitus (T2D). A cohort of 28 adult women (18-60 years), with obesity (BMI>35Kg/m²) and DM2 (fasting blood glucose>126mg/dl, HbcA1>6.5%), who underwent RYGB, was evaluated. Plasma samples were collected before and 3 months post-RYGB, to assess the expression of miRNAs. One-year after RYGB, patients were classified as responsive (R) and non-responsive (NR) to complete remission of T2D, according to the ADA criteria. The same criteria was applied 5 years post-RYGB to classify R patients according to the absence (R-ra; n=10) or presence (R-rp; n=4) of T2D recidive. The differential expression of miRNAs was analyzed between periods and groups of patients (Wilcoxon and paired T-test) in two phases: 1. screening, developed in 17 of the patients, using the TaqMan® Low Density Array (TLDA) system; 2. validation, carried out in the initial 17 patients (internal) and in the remaining 11 patients (external), by RT-qPCR. The expression of miRNAs was analyzed in the general population and considering groups of R and NR patients, to identify their possible association with T2D remission (Wilcoxon and paired T-test). Functional characterization of differentially expressed miRNAs was performed using different analytical platforms (miRBase, String and Gene Ontology). The selection and validation of differentially expressed miRNAs involved analyzing their performance in identifying R and NR patients (ROC curve) and their association (*Person* and *Sperman* correlations) with markers of glycemic homeostasis measured 3, 12 and 60 months after RYGB. Compared to the preoperative period, a lower expression of miRNA 181a-5p was observed 3 months after DGYR in women from the R group (n=10; $p=0.025$). Comparing groups of R and NR women, different expressions of miRNAs were observed before and 3 months after DGYR ($p<0.05$), which included lower preoperative

levels of 144-3p in R patients. The miRNAs differentially expressed between R and NR women exhibited the potential to regulate molecular functions and biological processes involved in lipid and glycemic metabolism. Some of these miRNAs also showed good accuracy and/or significant correlations with biochemical markers of glycemic homeostasis. Based on these observations, the miRNAs 29b-3p, 24-3p, 144-3p, 126-3p, 181a-5p were selected for validation. In R patients, the postoperative decrease in miRNA 181-5p (vs. preoperative) and the lower preoperative expression of miRNA 144-3p (vs. NR) were qualitatively and quantitatively validated ($p < 0.05$). In addition, comparing R-ra and R-rp patients, a higher preoperative expression of miRNA 144-3p was observed in R-rp. The remaining miRNAs were only qualitatively validated during these periods. In R patients, miRNA 181a-5p and miRNA 144-3p showed a relationship with biochemical and molecular markers of lipid homeostasis. The 144-3p miRNA showed good accuracy in predicting the type of glycemic response achieved postoperatively (0.771, $p = 0.023$). In conclusion, women undergoing DGYR with T2D remission presented different miRNA 181a-5p and miRNA 144-3p profiles from women who did not achieve this metabolic benefit, which was associated with lipid metabolism. Particularly, miRNA 144-3p, differentially expressed preoperatively, behaved as a potential biomarker for T2D remission in obese women candidates for DGYR.

Keywords: Obesity. Diabetes mellitus type 2. Gastric bypass. Bariatric surgery. MicroRNAs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Via canônica de biogênese de miRNAs.	10
Figura 2. Diagrama consorte do fluxo das pacientes nas diferentes análises laboratoriais e estatísticas desenvolvidas nas fases de rastreamento (A) e validação (B)	28
Figura 3. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miR-181a-5p*	32
Figura 4. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes cuja expressão pode ser regulada por miR-144-3p... ..	33
Figura 5. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos, cuja expressão pode ser regulada por miR-15a-5p	35
Figura 6. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos, cuja expressão pode ser regulada por miR-20a-5p	37
Figura 7. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miR-126-3p	38
Figura 8. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes cuja expressão pode ser regulada por miR-191-5p... ..	40
Figura 9. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes cuja expressão pode ser regulada por miR-24-3p.....	42
Figura 10. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos, cuja expressão pode ser regulada por miR-29b-3p	43
Figura 11. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miR-148b-5p	45
Figura 12. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miR-425-5p	47
Figura 13. Acurácia dos miRNAs validados em prever remissão completa de diabetes tipo 2 após derivação gástrica em y de Roux, nos períodos pré-operatório (miRNA 144-3p; A) e pós-operatório de 3 meses (miRNA 181a-5p; B)	58

Figura 14. Vias potencialmente reguladas por miRNAs circulantes diferencialmente expressos no pré-operatório (a) e pós-operatório	70
Figura 15. Vias potencialmente reguladas por miRNAs circulantes diferencialmente expressos no pré-operatório (a) e pós-operatório (b) de mulheres obesas com remissão completa de diabetes tipo 2 após derivação gástrica a Y de Roux	71

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Variáveis descritivas de mulheres com diabetes mellitus tipo 2 associada à obesidade, estudadas quanto a resposta de seus miRNAs circulantes à derivação gástrica a y de Roux, na fase de rastreamento	29
Tabela 2. Rastreamento de miRNAs circulantes diferencialmente expressos em mulheres obesas submetidas à derivação gástrica a Y de Roux, de acordo com o período operatório avaliado e o desfecho glicêmico alcançado	30
Tabela 3. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 181a-5p	32
Tabela 4. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 144-3p	33
Tabela 5. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser silenciada por miR-15a-5p	35
Tabela 6. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 20a-5p	37
Tabela 7. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 126-3p	39
Tabela 8. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miRNA 191-5p.....	40
Tabela 9. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 24-3p	42
Tabela 10. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miRNA 29b-3p.....	44
Tabela 11. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 148b-5p	45
Tabela 12. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 425-5p	47
Tabela 13. Correlações entre miRNAs circulantes rastreados como diferencialmente expressos em mulheres obesas submetidas à derivação gástrica a Y de Roux e marcadores bioquímicos do metabolismo lipídico.....	52
Tabela 14. Correlações entre miRNAs circulantes rastreados como diferencialmente expressos em mulheres obesas submetidas à derivação gástrica a Y de Roux e marcadores bioquímicos do metabolismo glicêmico ...	53
Tabela 15. Variáveis descritivas de mulheres com diabetes mellitus tipo 2 associada à obesidade, estudadas quanto a resposta de seus miRNAs circulantes à derivação gástrica a y de Roux durante a fase de validação	55

Tabela 16. miRNAs circulantes validados como diferencialmente expressos em mulheres obesas submetidas à derivação gástrica a Y de Roux, de acordo com o período operatório avaliado e o desfecho glicêmico alcançado 57

Tabela 17. miRNAs circulantes validados como diferencialmente expressos em mulheres obesas com remissão de diabetes mellitus tipo 2 após derivação gástrica a Y de Roux, de acordo com a presença ou ausência de recidiva 59

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Alteração de miRNAs circulantes induzida por derivação gástrica a y de Roux em mulheres com remissão pós-operatória de diabetes mellitus tipo 2 associado à obesidade, na fase de rastreamento	31
Gráfico 2. Alterações de miRNAs circulantes que caracterizaram mulheres com remissão total de diabetes mellitus tipo 2 associado à obesidade antes de se submeterem à derivação gástrica a y de Roux	49
Gráfico 3. Alterações de miRNAs circulantes que caracterizaram mulheres com remissão total de diabetes mellitus tipo 2 associado à obesidade após se submeterem à derivação gástrica a y de Roux	50

LISTA DE ABREVIATURAS

3'UTR	<i>3' untranslated regions</i>
5'UTR	<i>5' untranslated regions</i>
ABCA1	<i>binding cassette transporter A-1</i>
Acetil-coa	acetilcoenzima A
ACSL1	<i>acyl-CoA synthetase long-chain family member 1</i>
AGO	argonauta
AGL	ácidos graxos livres
AGs	ácidos graxos
ALDOC	<i>aldolase, fructose-bisphosphate</i>
APOC3	apolipoproteína C3
ARG2	arginase 2
ASV	<i>amplicon sequence variant</i>
CDS	sequência codificadora
cDNA	<i>complementary Deoxyribonucleic acid</i>
c-HDL	<i>high density lipoprotein cholesterol</i>
c-LDL	<i>low density lipoprotein cholesterol</i>
c-VLVL	<i>very low density protein cholesterol</i>
CXCL10	<i>C-X-C Motif Chemokine ligand 10</i>
DEGs	<i>differentially expressed genes</i>
DGCR8	<i>DiGeorge CriticalRegion-8</i>
DGYR	Derivação Gástrica a Y de Roux
DHCR7	<i>7-dehydrocholesterol reductase</i>
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
dsRNA	<i>double-strand RNA</i>
ERE	estresse de retículo endoplasmático
FADS1	<i>fatty acid desaturase 1</i>
FDR	<i>false discovery rate</i>
FXR	<i>receptor farnesoide X</i>
GIP	<i>gastric inhibitory polypeptide</i>
GLP- 1	<i>glucagon-like peptide-1</i>
HbcA1	hemoglobina glicada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HMGR	<i>3-hidroxi-3metilglutaril-coenzimaA redutase</i>
IMC	índice de massa corporal
incRNA	<i>interference non-coding RNA</i>
IR	<i>Insulin receptor</i>
IRS-1	<i>Insulin receptor substrate 1</i>

INSIG1	<i>Insulin induced gene 1</i>
LDL	<i>low density lipoprotein</i>
LDLr	<i>low density lipoprotein receptor</i>
LIM	laboratório de investigação médica
LXR	liver X receptor
MSMO1	<i>methylsterol monooxygenase 1</i>
microRNA	<i>micro-ribonucleic acid</i>
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>
miRNA	<i>micro-ribonucleic acid</i>
<i>npcL1</i>	<i>niemann pick c-like-1 gene</i>
ncRNA	<i>non-coding ribonucleic acid</i>
NR	pacientes não respondedores
PPAR γ	<i>peroxisome-proliferator-activated receptor-γ</i>
pre-miRNA	<i>precursor microRNA</i>
pri-miRNA	<i>primary miRNA</i>
PTEN	<i>phosphatase and tensin homologue</i>
PYY	peptídeo YY
R	pacientes respondedores
R-cr	pacientes respondedores com remissão
R-sr	pacientes respondedores sem remissão
Ran/GTP	proteína G – transporte de moléculas
RLC	<i>ribonucleic acid-induced silencing -loading complex</i>
RISC	<i>ribonucleic acid-induced silencing complex</i>
RNA	<i>ribonucleic acid</i>
RT	<i>reverse transcriptase</i>
qRT-PCR	<i>Real-Time Quantitative Reverse Transcription PCR</i>
sncRNA	<i>small non-coding ribonucleic acid</i>
SQLE	<i>squalene epoxidase</i>
SREBP	<i>Sterol Regulatory Element-binding Protein</i>
TG	triglicérides
TGI	trato gastrointestinal
TGR5	receptor acoplado à proteína G-5
TLDA	<i>TaqMan Low Density Array</i>
TRBP	<i>TAR ribonucleic acid protein</i>
tRNA	<i>transfer RNA</i>
VLDr	<i>very low density protein receptor</i>
XPO5	<i>Exportin 5 Protein</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

μm	micrômetro(s)
μL	microlitro(s)
Δ	delta
<i>Log</i>	<i>logaritmo</i>
$^{\circ}\text{C}$	grau(s) centígrado(s)
%	por cento
\geq	maior ou igual
\leq	menor ou igual
$>$	maior
$<$	menor
=	igual
®	marca registrada nacional
cm	centímetro(s)
dL	decilitro
g	grama(s)
h	hora(s)
kcal	quilocalorias (s)
kg	quilograma(s)
L	litro(s)
m	metro(s)
mg	miligrama(s)
mL	mililitro
min	minuto(s)
mm	milímetro(s)
ng	nanogramas
p	valor de probabilidade de significância
rpm	rotações por minuto
seg	segundo(s)

LISTA DE SIGLAS

ADA	<i>American Diabetes Association</i>
CA	Califórnia
USA	Estados Unidos da América [<i>United States of América</i>]
GO	<i>Gene Ontology</i>
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IDF	Federação Internacional de Diabetes [<i>International Diabetes Federation</i>]
IPA	<i>Ingenuity Pathways Analysis</i>
MA	<i>Massachusetts</i>
mirBASE	Banco de Dados de miRNAs
SURMetaGIT	Estudo “Efeitos metabólicos induzidos cirurgicamente no trato gastrointestinal humano”

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	REVISÃO DA LITERATURA	5
2.1.	DM2 e obesidade	5
2.2.	Cirurgia bariátrica e tratamento de DM2 associado à obesidade	5
2.3.	miRNAs	7
2.4.	miRNAs e fisiopatologia de DM2 associado à obesidade.....	11
2.5.	Potencial envolvimento de miRNAs na remissão de DM2 após cirurgia bariátrica	13
3.	OBJETIVOS	14
3.1.	Objetivo Geral	14
3.2.	Objetivos específicos	14
4.	MÉTODOS	15
4.1.	Local de desenvolvimento do estudo	15
4.2.	Aspectos éticos	15
4.3.	Casuística	15
4.4.	Variáveis descritivas da amostra	16
4.5.	Extração de RNA total plasmático.....	16
4.6.	Obtenção de miRNA plasmático.....	17
4.7.	Análise de miRNA plasmático	18
4.7.1.	<i>Rastreamento dos miRNAs de interesse</i>	18
4.7.2.	<i>Seleção dos miRNAs de interesse</i>	19
4.7.3.	<i>Validação dos miRNAs de interesse</i>	20
4.8.	Correlação dos miRNAs validados com variáveis nutricionais, bioquímicas e moleculares envolvidas na remissão do DM2, de acordo com o estudo SURMetaGIT	21
4.8.1.	<i>Ingestão alimentar</i>	21
4.8.2.	<i>Microbiota intestinal</i>	22
4.8.3.	<i>Ácidos biliares circulantes</i>	23
4.8.4.	<i>Expressão gênica duodenal</i>	23
4.9.	Cálculo amostral e análise estatística	26
5.	RESULTADOS	28
5.1.	Rastreamento de miRNAs plasmáticos	28
5.1.1.	<i>Descrição da amostra de rastreamento</i>	28
5.1.2.	<i>Resposta de miRNAs plasmáticos à DGYR - Rastreamento</i>	30
5.2.	Seleção dos miRNAs plasmáticos rastreados como diferencialmente expressos, para validação	31
	Quadro 2. Caracterização de miRNAs circulantes rastreados como diferencialmente expressos (n = 10) em mulheres obesas submetidas à	

DGYR, de acordo com o período operatório avaliado e o desfecho clínico alcançado	54
5.3. Validação dos miRNAs plasmáticos diferencialmente expressos.....	54
5.3.1. <i>Descrição da amostra de validação</i>	54
5.3.2. <i>Validação da resposta de miRNAs plasmáticos à DGYR</i>	55
5.3.3. <i>Correlação de miRNAs validados como diferencialmente expressos com marcadores da homeostase glicêmica em pacientes do grupo R</i>	60
6. DISCUSSÃO	62
7 CONCLUSÕES	70
REFERÊNCIAS	71
ANEXOS	88
APÊNDICES	193

1.0 INTRODUÇÃO

O tratamento da obesidade e suas comorbidades com emprego de fármacos e de mudanças de estilo de vida tem pouca aderência e resultados geralmente efêmeros.¹⁻³ Nesse cenário, intervenções cirúrgicas bariátricas permanecem como a opção terapêutica mais eficaz para promover melhora metabólica precoce e perda de peso sustentável.⁴⁻⁶ A normalização da homeostase glicêmica em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (DM2) associada à obesidade pode ser observada 3 dias após técnicas cirúrgicas bariátricas mistas, que envolvem procedimentos de restrição da câmara gástrica e má absorção intestinal.

O controle glicêmico no pós-operatório precoce de cirurgias bariátricas mistas ocorre, portanto, independente de perda significativa de peso e pode evoluir para remissão completa do DM2.^{7;8} A remissão de DM2 após técnicas bariátricas mistas parece decorrer, ao menos em parte, de mecanismos pelos quais o intestino regula o metabolismo sistêmico.⁹ Preconiza-se que a nova anatomia intestinal possa ser responsável pelo efeito metabólico de cirurgias bariátricas mistas, através de mecanismos que incluem alterações da síntese de entero-hormônios, da composição da microbiota residente e da transcrição gênica intestinais.^{6;10;11}

O presente estudo faz parte de estudo clínico maior, que avaliou mecanismos moleculares envolvidos na remissão de DM2 em mulheres obesas submetidas à derivação gástrica em Y de Roux (DGYR) - o SURMetaGIT. Dados preliminares do SURMetaGIT sugerem que a homeostase glicêmica precoce após essa técnica bariátrica mista parece envolver alterações da expressão de genes duodenais envolvidos no metabolismo lipídico, majoritariamente do colesterol. Essas alterações ocorreram em paralelo à mudança do perfil quantitativo e qualitativo de ácidos biliares circulantes.¹²

Particularmente, no estudo SURMetaGIT observou-se que DGYR modificou a expressão de genes envolvidos na via modulada por receptores X do fígado (LXRs) apenas no duodeno de pacientes com remissão pós-operatória de DM2. Essa alteração foi caracterizada por redução preditiva de lipogênese, às custas de *SREBP* (do inglês, *sterol regulatory-element binding proteins*), e

aumento de efluxo de colesterol, via *ABCA1* (do inglês, *ATP-binding cassette transporter A1*). Além disso, se correlacionou significativamente com inibição de DM2 e parte dos genes diferencialmente expressos (DEGs) nela envolvidos tiveram correlação de forte a muito forte com níveis sistêmicos de glicose e hemoglobina glicada (HbA1c).¹²

O duodeno de indivíduos resistentes à insulina pode apresentar alta expressão do gene *SREBP* e baixa expressão do gene *ABCA1*, em comparação com o de indivíduos normoglicêmicos.^{13;14} Além disso, a lipogênese mostra-se elevada no duodeno de indivíduos com resistência à insulina, com aumento da síntese de lipídeos e lipoproteínas. Explantes duodenais de pacientes com resistência à insulina sintetizam mais lipídios, secretam mais lipoproteínas e expressam menores níveis de *ABCA1* do que explantes duodenais de pacientes sensíveis ao hormônio.¹⁵

Portanto, de acordo com os dados transcriptômicos do SURMetaGIT, a DGYR modificou o fenótipo metabólico lipídico duodenal característico de indivíduos com resistência à insulina, o que se associou com homeostase glicêmica pós-operatória.¹² Estudos clínicos apoiam um papel importante do duodeno na patogênese do DM2, a saber: 1) o duodeno de pacientes com resistência à insulina é mais lipogênico e tem menor capacidade de exportar colesterol associado à HDL do que o de pacientes sensíveis ao hormônio; 2) em pacientes com DM2, gastrectomias que envolvem reconstruções intestinais com desvio do duodeno se associam à remissão de diabetes, independentemente da perda de peso¹²; 3) em contraste, manipulações equivalentes do intestino proximal com desvio do duodeno produzem efeitos opostos na tolerância à glicose em pacientes sem DM2, podendo causar hiperglicemia pós-prandial precoce com potencial de glicosúria e, possivelmente, hipoglicemia pós-prandial tardia¹⁶; 4) gastrectomias com reconstruções intestinais que preservam o duodeno na continuidade digestiva exercem pouco ou nenhum efeito sobre a homeostase da glicose em pacientes com ou sem diabetes¹⁷.

O estudo SURMetaGIT também não encontrou diferenças significativas no consumo de energia e macronutrientes ou na intensidade de perda de peso pós-operatórios entre grupos de pacientes que atingiram (grupo R) e não atingiram (grupo NR) remissão de DM2. O tempo de DM2 pré-operatório também não foi

diferente entre pacientes R e NR.¹² Com base no conjunto dessas observações, algumas hipóteses atualmente sugeridas pela literatura como responsáveis pela rápida homeostase glicêmica após DGYR perdem força, frente aos mecanismos metabólicos induzidos pela alteração anatômica do trato gastrointestinal, particularmente o duodeno.

Por outro lado, no estudo SURMetaGIT, apenas pacientes do grupo R tiveram diminuição significativa de triglicérides. As pacientes dos grupos R e NR apresentaram menores níveis de lipoproteínas de alta densidade (HDL), mas as pacientes R começaram a ter aumento de HDL precocemente, após 60 dias da cirurgia.¹² Uma vez que lipídeos plasmáticos são regulados por uma interação entre o metabolismo hepático e intestinal, os benefícios sobre hipertrigliceridemia e níveis de HDL podem ter advindo de menor atividade lipogênica de SREBP-1 e aumento de efluxo de colesterol por ABCA-1, respectivamente.

ABCA-1 transfere o colesterol intracelular para partículas HDL que, posteriormente, o transferem para o fígado para síntese de ácidos biliares. A conversão de colesterol em ácidos biliares é fundamental para manter sua homeostase.¹⁸ No estudo SURMetaGIT, pacientes R apresentaram aumento de ácidos biliares sistêmicos agonistas de FXRs.¹² A ativação de FXR por ácidos biliares estimula a síntese de glicogênio, diminui a gliconeogênese, aumenta a glicólise, melhora a tolerância à glicose e sensibilidade à insulina e é crucial para promover função hepática eficiente.¹⁹ Em contraste, pacientes NR apresentaram aumento de ácidos biliares sistêmicos agonistas de TGR5.²⁰ A alteração de ácidos biliares ocorreu em paralelo a mudanças no perfil da microbiota intestinal entre pacientes R e NR, sabidamente influenciadora do perfil de ácidos biliares plasmáticos.²¹

Os achados preliminares do estudo SurMetGit apoiam, portanto, um envolvimento potencial do intestino na remissão pós-operatória de DM2, por vias moleculares aparentemente relacionadas ao metabolismo lipídico.¹² No momento, ainda falta compreender como as alterações no ambiente intestinal podem se associar com a homeostase glicêmica no ambiente sistêmico. Nessa perspectiva, pareceu consistente considerar o possível envolvimento de micro-RNAs (miRNAs) como mediadores da comunicação intestino e ambiente

sistêmico na remissão de DM2 após DGYR.

Os miRNAs são pequenas moléculas monocatenárias de ácidos ribonucleicos (RNAs) não-codificantes que podem influenciar o metabolismo de células vizinhas e distantes ao local em que foi produzido.^{22;23} Funcionalmente, os miRNAs são reconhecidos por sua capacidade de silenciar ou degradar diferentes porções moleculares de RNA mensageiro (mRNAs), por complementariedade.^{24;25} Essa propriedade biológica permite que miRNAs influenciem a regulação pós-translacional da expressão de genes que codificam moléculas proteicas envolvidas em todos os níveis da sinalização celular. Alterações epigenéticas induzidas por microRNAs podem, portanto, influenciar a sinalização de diferentes vias metabólicas.²⁵

Existem evidências que sustentam a influência de miRNAs na transcrição de proteínas reguladoras dos metabolismos glicêmico e lipídico, ambos envolvidos na fisiopatologia da DM2 associada à obesidade.^{26;27} Ademais, sabidamente, miRNAs participam da patogênese da obesidade e do desenvolvimento e progressão do DM2, por vias que incluem regulação do metabolismo lipídico e glicêmico.^{28;29} O presente estudo testou a hipótese de que a remissão de DM2 após DGYR se associa a modificações de miRNAs circulantes que influenciam o metabolismo lipídico e glicídico, em mulheres com obesidade.

2.0. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. DM2 e obesidade

O diabetes mellitus é um problema de saúde pública mundial que poderá acometer aproximadamente 23,3 milhões pessoas no Brasil e 784 milhões no mundo em 2045, segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF).³⁰ Pacientes diabéticos têm sua captação celular de glicose prejudicada, devido a distúrbios na secreção (diabetes tipo 1) ou resistência à insulina (DM2). A alta prevalência de diabetes está em consonância com a elevada prevalência de obesidade e é predominantemente representada pelo DM2 (90%), distúrbio metabólico complexo e heterogêneo.^{14;31}

O DM2 é primariamente caracterizado por resistência à insulina e hiperglicemia, mas pode ser acompanhado de alterações do perfil lipídico sistêmico. Pacientes obesos com DM2 frequentemente apresentam dislipidemias e podem evoluir com disfunção de células β decorrente da exposição prolongada a altas concentrações de ácidos graxos (AG) livres, com consequente prejuízo da secreção de insulina.³² Estas alterações podem advir tanto do excesso de AG ofertados pela dieta ou liberados do tecido adiposo, quanto de distúrbios no metabolismo lipídico, especialmente no tecido muscular³³⁻³⁵.

Evidências em humanos com obesidade e/ou DM2 sugerem associação entre conteúdo aumentado de lipídios e disfunção mitocondrial no tecido muscular, caracterizada por metabolismo oxidativo diminuído, em oposição ao glicolítico.³⁶ Estresse de retículo endoplasmático (ERE) constitui elo potencial entre dislipidemia e disfunção mitocondrial. Distúrbios do metabolismo lipídico são marcadores de ERE e têm sido considerados possíveis mecanismos celulares envolvidos na fisiopatologia do DM2.³³

2.2. Cirurgia bariátrica e tratamento de DM2 associado à obesidade

O tratamento mais eficaz para DM2 associado à obesidade grave é o cirúrgico, uma vez que intervenções conservadoras (farmacológicas e de mudança de estilo de vida) têm pouca aderência e efeitos transitórios.³⁷⁻³⁸

Resultados mais expressivos são relatados após técnicas cirúrgicas que incluem o desvio intestinal, como a DGYR.^{39;40} Cerca de 84-93% dos pacientes submetidos a DGYR alcançam homeostase glicêmica ainda na alta hospitalar, antes mesmo da perda de peso significativa. Em cirurgias sem desvio intestinal, como a banda gástrica ajustável, esse resultado é alcançado por cerca de 48% dos pacientes e, geralmente, em mais longo prazo.^{41;42}

Menor ingestão e absorção alimentares, em função de alterações anatômicas da DGYR, podem explicar a perda de peso corporal; mas não explicam, plenamente, seu efeito precoce na melhora de DM2. Benefícios metabólicos sistêmicos associados a técnicas bariátricas que envolvem desvio intestinal parecem envolver seu impacto na anatomia gastrintestinal. Particularmente, o intestino participa ativamente do metabolismo lipídico e do balanço energético geral, além de expressar mais de 30 genes que codificam hormônios envolvidos no controle da saciedade e da homeostase glicêmica.⁴³⁻⁴⁵ Nesse contexto, dentre as diversas hipóteses que tentam explicar o mecanismo envolvido na remissão de DM2 após cirurgias bariátricas, parecem mais consistentes aquelas que envolvem diretamente ou indiretamente o intestino.

Preconiza-se que a alteração do trânsito alimentar, com o desvio cirúrgico do duodeno e jejuno proximal, possa evitar a liberação de um ou mais sinais diabetogênicos (hipótese do intestino proximal) ou resultar no aumento da produção de sinais antidiabetogênicos (hipótese do intestino distal).¹⁷ Do outro lado, peptídeo YY (PYY) e o hormônio incretina peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) têm sido propostos como sinais antidiabetogênicos, uma vez que suas concentrações circulantes aumentam após cirurgias bariátricas que incluem desvio do intestino proximal.^{5;46}

O intestino delgado também participa da regulação da homeostase do colesterol corpóreo, substrato essencial para a síntese de ácidos biliares. Além de sua ação sobre a absorção de lipídeos dietéticos e regulação do metabolismo do colesterol, os ácidos biliares participam da regulação do metabolismo endógeno, como agonistas de receptor farnesoide X (FXR) e receptor 5 acoplado à proteína G Takeda (TGR5), elevadamente expressos em hepatócitos e enterócitos.^{47;48} Concentrações sistêmicas de ácidos biliares estão aumentadas

em pacientes submetidos à DGYR e se correlacionam positivamente com níveis circulantes de GLP-1.⁴⁹

O perfil sistêmico de ácidos biliares pode ser influenciado pela microbiota intestinal. Alterações da microbiota intestinal se associam a doenças metabólicas, que incluem obesidade e DM2.⁵⁰ Mecanismos relacionados parecem envolver inflamação crônica de baixo grau, característica de distúrbios metabólicos e aparentemente induzida por aumento de translocação bacteriana.⁵¹ Esse estado pró-inflamatório parece prejudicar ação e secreção de insulina, contribuindo para o desenvolvimento de DM2.^{51;52} Em função das modificações anatômicas intestinais da DGYR, a microbiota residente também se altera. Observa-se aumento da riqueza bacteriana, em paralelo a alterações na expressão gênica do tecido adiposo branco, sugerindo possível papel de bactérias intestinais sobre efeitos metabólicos pós-operatórios.⁵³

2.3. miRNAs

Aproximadamente 90% do nosso genoma é composto por RNAs não codificantes (ncRNAs) que, apesar de terem sido transcritos ativamente do genoma, não codificam peptídeos e apenas menos de 2% representam genes codificadores de proteínas.⁵⁴ O interesse em ncRNAs é recente e fruto da observação de que estes, há muito considerados RNAs “disfuncionais”, “matéria escura” e/ou “RNA lixo” do genoma humano, são, na verdade, importantes reguladores da expressão gênica.⁵⁵ Esse novo conceito impactou o dogma central da biologia molecular postulado por Francis Crick (1958) e despertou interesse sobre o potencial papel dos ncRNAs na fisiopatologia de doenças.⁵⁶

De acordo com sua função, os ncRNAs podem ser classificados como: 1) ncRNAs de manutenção - RNAs transportadores (tRNAs), RNAs ribossômicos (rRNAs), pequeno RNA nucleolar (snoRNA), pequeno RNA nuclear (snRNA) e RNA da telomerase (TER); e 2) ncRNAs regulatórios. Os ncRNAs regulatórios participam da regulação da expressão gênica e, de acordo com seu tamanho, são divididos em 2 classes: 1) RNAs longos não-codificantes (lncRNA, do inglês *long noncoding deoxyribonucleic acid*), com mais que 200 nucleotídeos - lncRNAs intergênicos, lncRNAs intrônicos, lncRNAs antisense, lncRNAs sense,

elncRNAs, palncRNA e RNAs circulares; e 2) RNAs pequenos não-codificantes (sncRNA, do inglês *Small noncoding deoxyribonucleic acid*), com 19 a 31 nucleotídeos - miRNA, RNA de interferência (siRNA), RNA de interação com piwi (piRNA).^{57;58}

Os miRNAs constituem, portanto, um subtipo de sncRNA, composto por aproximadamente 24 nucleotídeos. A descoberta dos miRNAs se deu em 1993, através da identificação do gene *Lin-4* (do inglês, *lineage-deficient-4*) por Ambros e colegas, enquanto estudavam alterações envolvidas no desenvolvimento pós-embrionário do nematódeo *Caenorhabditis elegans*.²³ O referido gene regulava, em nível pós-transcricional, a expressão de outro gene, o *Lin-14*, responsável por controlar o desenvolvimento fetal da larva nos estágios 1(L1) e 2(L2). Constatou-se que *Lin-4* não codificava uma proteína, mas dois microRNAs.²³

Posteriormente às observações de Ambros e colegas, os autores Reinhart & Slack (2000) identificaram outro miRNA, o *Let-7*, responsável pelo desenvolvimento do estágio larval tardio de *C. Elegans*.⁵⁹ Em 2002, outro grupo de pesquisadores identificou ainda miRNAs em plantas da espécie *Arabidopsis thaliana*.⁶⁰ Atualmente se tem conhecimento da existência de diversas famílias de miRNAs, bem como de sua expressão em vírus, bactérias e em todos os domínios de vida: Archaea, Bacteria e Eukarya.⁶¹⁻⁶³

A biogênese de miRNAs pode ocorrer por meio de duas vias: via canônica e não-canônica. A via canônica é dominante e encontra-se detalhada na **Figura 1**.²⁴ De acordo com sua biogênese, os miRNAs podem ser identificados como intergênicos e intragênicos (localizados em íntrons ou éxons).⁶⁴ Aproximadamente 60% de todos os mRNAs possuem pelo menos um sítio de ligação para miRNA, sugerindo potencial relevância no âmbito da regulação da expressão gênica.^{24;64}

Um único miRNA pode parear-se com mais de centenas de mRNAs alvos e/ou um mRNA pode sofrer regulação por mais de um miRNA.⁶⁰ Pareamentos de miRNAs com seu mRNA alvo nas regiões 3-linha não-traduzida (3'UTR) e 5-linha não-traduzida (5'UTR) regulam a expressão proteica; entretanto, evidências atuais sugerem que pareamentos com regiões promotoras do mRNA podem promover efeito oposto, aumentando a expressão gênica.⁶⁵ Portanto, a regulação da expressão gênica por miRNAs se revela tão evolutivamente

importante quanto funcionalmente complexa.

A regulação da expressão gênica por miRNAs pode ocorrer por mecanismos de repressão translacional, seguidos de deadenilação (remoção da haste poli A-3') e decapagem (remoção da alça m7GpppN-5' ou Cap 5').⁶⁶ O pareamento miRNA-mRNA pode ocorrer na própria célula em que o miRNA foi sintetizado ou no meio extracelular, que este atinge por exocitose. No meio extracelular o miRNA pode ser encontrado na forma de exossomos, microvesículas ou acoplados a lipoproteínas, para sua estabilidade.⁶⁵ Após exocitose, o miRNA poderá adentrar células vizinhas e se ligar a RNAm alvos ou, ainda, cair na circulação sanguínea ou outros fluídos biológicos e agir em outros órgãos.⁶⁵

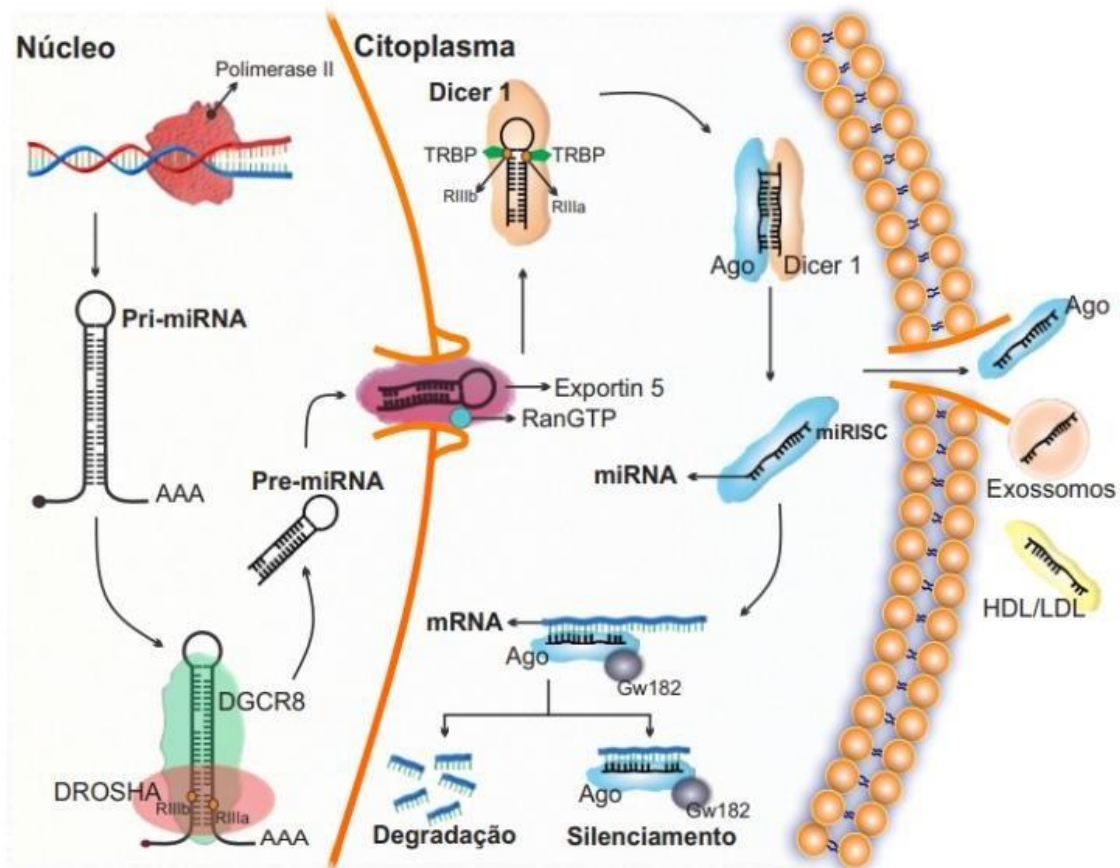


Figura 1. Via canônica de biogênese de miRNAs.

Legenda: **a)** No núcleo celular, miRNAs primários (Pri-miRNAs) são transcritos pela enzima RNA polimerase II (RNase II) e transcreve estruturas longas em formato haste-alça (*stem-loop*) contendo tanto a estrutura 5'-cap (7MGpppG) quanto as caudas poliadeniladas 3'-end (poly A).⁶³ **b)** O cofator enzimático *DiGeorge Syndrome Critical Region 8* (DGCR8) identifica a junção entre a haste e a alça do RNA e a ribonuclease III DROSHA (em núcleos) cliva o pri-miRNA em precursores de miRNA (pre-miRNA), constituídos de aproximadamente 70 a 100 nucleotídeos.⁶⁴ **c)** Este é transportado para o citoplasma pela proteína transportadora exportina 5 (XPO5), num processo que pode ser dependente de RanGTP.⁶⁵ **d)** No citoplasma as enzimas DICER e RNase III associada ao cofator *RNA binding protein* (TRBP) clivam o loop formando miRNA de dupla fita (fita vertente e fita passageira). O miRNA duplex é então desenovelado e clivado em miRNAs de fita simples.⁶⁶ A proteína Ago2 degrada a fita passageira definindo o tamanho do miRNA e sua maturação em aproximadamente 22 nucleotídeos. O miRNA maduro é então incorporado ao complexo silenciador induzido por RNA (RISC), sintetizando o miRISC (miRNA fita simples mais proteínas AGO₂₋₄) atuando como moléculas sinalizadoras para incorporação no mRNA alvo. O miRNA maduro (fita vertente) se liga a região 3' UTR do mRNA alvo por hibridização a sítios complementares.⁶⁷ Após ligação, a proteína AGO₂ liga proteínas efetoras, como GW182, para desestabilizar e reprimir de forma translacional os mRNAs alvos, induzindo seu decapeamento ou deadenilação.⁶⁸ Na via não-canônica, a biogênese de miRNAs inicia-se pelo mecanismo de *splicing* no íntron de transcritos (mirtrons) primário e segue as demais etapas da via canônica.⁵⁶

Perante as contínuas descobertas de novos miRNAs, a criação de uma base de dados foi necessária. Em 2002, a plataforma miRBASE foi criada e já acumula o catálogo de diversas sequências de miRNAs em 271 organismos distintos.⁶⁷ O avanço no conhecimento da biogênese e funções de miRNAs vem estimulando o desenvolvimento de estudos que buscam estabelecer mecanismos entre sua expressão, regulação pós-translacional da expressão gênica e desenvolvimento de doenças, bem como seu potencial como biomarcador dessas doenças.^{68;69}

2.4. miRNAs e fisiopatologia de DM2 associado à obesidade

Cerca de 2588 miRNAs regulam a expressão de, aproximadamente, 60% dos genes humanos.⁷⁰ Postula-se que os miRNAs sejam responsáveis por garantir características celulares particulares de cada tecido, além de influenciarem a diferenciação de células musculares e hematopoiéticas em mamíferos.⁷¹⁻⁷³ Funções regulatórias de miRNAs reconhecidas em nível celular incluem diferenciação, proliferação, desenvolvimento, crescimento e metabolismo, atividades que estes também podem exercer em células distantes daquelas de sua origem.⁷⁴

Dado o cenário complexo na regulação da expressão gênica, miRNAs podem modular vias metabólicas inteiras, através da ligação a genes alvo específicos. Essa atividade pode ser realizada em múltiplos níveis, desde a regulação pós-transcricional da expressão de genes que codificam receptores proteicos, passando por proteínas sinalizadoras intermediárias e finais, até fatores de transcrição gênica.⁷⁵ Essa propriedade é também a principal ligação entre miRNAs e desenvolvimento de doenças.⁷⁶

Obesidade, síndrome metabólica e DM2 estão entre as doenças que envolvem modificações celulares e sistêmicas de miRNAs.⁷⁷ Particularmente, Zampetaki e cols. (2010) foram pioneiros em identificar uma expressão distinta de miRNAs plasmáticos entre pacientes normoglicêmicos, limítrofes para hiperglicemia e portadores de DM2. Além disso, os autores encontraram relação inversa entre a expressão plasmática de miRNA-126-3p e a glicemia sistêmica.⁷⁸ A correlação entre miRNAs circulantes, desenvolvimento e progressão do DM2 em humanos foi confirmada, posteriormente, por outros autores.⁷⁹⁻⁸¹

Evidências majoritariamente experimentais associam a influência de miRNAs no desenvolvimento e progressão de distúrbios orgânicos à sua participação na regulação de vias envolvidas no metabolismo glicêmico e lipídico.^{82;83} Alguns miRNAs mostraram potencial em regular o metabolismo sistêmico da glicose, ao afetar a expressão, secreção e sinalização de insulina^{84;85}, metabolismo da glicose em resposta aos sinais de insulina^{86;87} e função das células β pancreáticas⁸⁸. Também são descritos efeitos regulatórios de miRNAs sobre a homeostase de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e HDL^{89;90} e o metabolismo hepático de lipídios⁹¹.

O acúmulo excessivo de gordura contribui para o desenvolvimento de resistência à insulina, ao prejudicar sua capacidade de regular o metabolismo hepático.⁹² É curioso que, experimentalmente, o excesso de gordura se associa à superexpressão de miRNAs no fígado e isso parece contribuir para a fisiopatologia da obesidade. Além de diversas linhas de evidência que associam miRNAs ao controle de peso, alguns miRNAs são anormalmente expressos em camundongos obesos e se correlacionam com resistência à insulina.⁹³⁻⁹⁵

Os mecanismos envolvidos entre miRNAs, obesidade e fisiopatologia do DM2 envolvem controle do metabolismo, por regulação de sinalização de vias, e podem ter a inflamação como gatilho. A inflamação do tecido adiposo se associa à obesidade, o que faz de seus macrófagos residentes fonte importante de miRNAs circulantes. Por exemplo, um miRNA secretado por macrófagos de tecido adiposo de camundongos obesos é o miR-155 e este se associa à inibição da sinalização da insulina, ao reprimir a expressão do PPAR γ em tecidos-alvo, como o fígado e o músculo.⁹⁶

Postula-se que a obesidade possa induzir a expressão anormal de miRNAs circulantes (por exemplo, via inflamação) e, assim, contribuir para a progressão do diabetes. Corroborando com essa hipótese está a observação experimental clássica de Ying e cols. (2017).⁹⁷ Esses autores demonstraram que a principal fonte de miRNAs circulantes é o tecido adiposo. De forma elegante, mostraram ainda que a transferência de miRNAs circulantes de camundongos obesos para camundongos magros causa resistência à insulina sistêmica nos hospedeiros magros, enquanto a injeção de miRNAs circulantes de camundongos magros em camundongos obesos alivia sua resistência à insulina.⁹⁷

2.5. Potencial envolvimento de miRNAs na remissão de DM2 após cirurgia bariátrica

O tecido adiposo disfuncional está amplamente associado ao desenvolvimento de DM2 e é a principal fonte de miRNAs circulantes.⁹⁸ A expressão diferencial de miRNAs circulantes antes e após DGYR foi relatada em alguns estudos clínicos.^{99;100} Entretanto, a relação dessas alterações com benefícios pós-operatórios é pouco explorada e foca majoritariamente a perda de peso como sucesso metabólico da cirurgia.^{101;102}

Existe evidência de que a resposta de miRNAs circulantes à DGYR é mais acentuada em pacientes previamente classificados como “baixo” IMC, em comparação a pacientes classificados como “alto” IMC, sugerindo que seu papel pode ir além da promoção de perda de peso.¹⁰³ Concordantemente, um estudo mostrou que miRNAs alterados por DGYR estavam relacionados com a via de sinalização da insulina e seus níveis se correlacionavam com a melhora da sinalização desse hormônio no pós-operatório.¹⁰⁴ Em outro estudo, miRNAs diferencialmente expressos 21 dias após DGYR se associaram putativamente a DM2, sugerindo possível papel na resposta glicêmica precoce à cirurgia.¹⁰⁰

Fica claro que o potencial envolvimento de miRNAs na homeostase glicêmica após DGYR precisa ser melhor explorado, com o objetivo principal de incluí-los como biomarcadores da resposta glicêmica pós-operatória e em novos tratamentos não invasivos de DM2. Particularmente, devido à sua estabilidade e método de coleta não invasivo, a identificação de miRNAs circulantes para a previsão de remissão de DM2 após DGYR é de grande interesse.

3.0. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Avaliar miRNAs circulantes de mulheres obesas antes e após derivação gástrica em Y de Roux e sua associação com remissão pós-operatória de diabetes mellitus tipo 2.

3.2. Objetivos específicos

- Comparar a expressão de miRNAs plasmáticos rastreada em mulheres obesas com remissão pós-operatória de DM2, entre os períodos pré- e pós- operatório de 3 meses de DGYR;
- Comparar a expressão de miRNAs plasmáticos rastreada antes e após 3 meses de DGYR, entre mulheres obesas com e sem remissão pós-operatória de DM2;
- Caracterizar miRNAs circulantes identificados como diferencialmente expressos nas comparações acima, para selecionar aqueles candidatos à validação;
- Validar os miRNAs diferencialmente expressos selecionados, por técnica alvo e em populações interna e externa;
- Correlacionar os miRNAs circulantes validados como diferencialmente expressos com marcadores diretos e indiretos (identificados no SURMetaGIT) da homeostase glicêmica;
- Avaliar o desempenho dos miRNAs circulantes validados como diferencialmente expressos em prever presença e ausência de remissão de DM2 após DGYR.

4.0. MÉTODOS

4.1. Local de desenvolvimento do estudo

Laboratório de Nutrição e Cirurgia Metabólica do Aparelho Digestivo (LIM-35) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), em parceria com o Centro de Investigação Translacional em Oncologia/Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (CTO-ICESP) / FMUSP e Laboratório de Carboidratos e Radioimunoensaios (LIM-18) da FMUSP.

4.2. Aspectos éticos

O presente estudo faz parte de estudo clínico maior, o SURMetaGIT, devidamente inscrito na Plataforma Brasil (19339913.0.0000.0068) e no www.clinicaltrials.gov (NCT01251016). Seu protocolo específico foi aprovado pela Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisas do Hospital das Clínicas da FMUSP (Parecer nº 3.008.635; Anexo A). Todos os procedimentos nele previstos foram desenvolvidos de acordo com a Declaração de Helsinki. Todos os pacientes nele incluídos assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.3. Casuística

Foram avaliadas amostras de plasma armazenadas à -80°C em microtubos acrescidos de RNase out ($40\text{U}/\mu\text{L}$), da coorte do SURMetaGIT, cuja adequação de sua qualidade para proceder análises de miRNAs foi determinada por estudo piloto previamente às análises (Apêndice). As amostras de sangue utilizadas para obtenção de plasma (centrifugação 2800 rpm, 10 min, 4°C) foram coletadas de 28 mulheres adultas (18-60 anos), obesas [índice de massa corporal (IMC) $> 35\text{ kg}/\text{m}^2$] e com diagnóstico comprovado de DM2 [glicemia de jejum $> 126\text{ mg}/\text{dL}$ e hemoglobina glicada (HbA1c) $> 6,5\%$]. Foram critérios de exclusão para as participantes: infecção por *Helicobacter pylori*, diagnóstico de doenças da tireoide ou hepáticas; uso de probióticos e/ou prebióticos e participação atual ou recente em outro protocolo de estudo intervencionista. A coleta de sangue foi feita em tubos contendo EDTA, sob condição de jejum (12

h) e suspensão prévia (3-5 dias) de medicamentos orais (com exceção dos anti-hipertensivos), antes e após 3 meses de DGYR, padronizada quanto ao tamanho das alças alimentar (100-120 cm) e bílio- pancreática (50-60 cm). Após 1 ano da DGYR, 17 mulheres da amostra apresentaram remissão de DM2 (grupo R), enquanto 11 delas não apresentaram remissão de DM2 (grupo NR). A remissão de DM2 foi determinada de acordo com o critério da American Diabetes Association (ADA): HbA1c < 6% e glicemia de jejum < 100mg/dL.¹⁴³ Apenas 20 das mulheres incluídas (12 delas do grupo R) foram selecionadas para a análise da expressão relativa de miRNAs; as 8 demais foram selecionadas para a validação de miRNAs diferencialmente expressos e para análises de sua correlação com marcadores da remissão completa de DM2 pós-DGYR. Adicionalmente, o grupo de mulheres R foi subdividido de acordo com a presença (R-CR) ou ausência (R-SR) de recidiva, diagnosticada pela aplicação do mesmo critério da ADA aos 60 meses pós-operatórios.

4.4. Variáveis descritivas da amostra

O peso corpóreo e marcadores bioquímicos da homeostase lipídica e glicêmica foram avaliados nos períodos pré-operatório e pós-operatórios de 3 e 60 meses. Na Divisão de Laboratório Central do HC-FMUSP, foram mensuradas concentrações plasmáticas de colesterol total, LDL-colesterol, VLDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicérides (TG) e glicose, por método enzimático; HbA1c, por cromatografia líquida; insulina e peptídeo C, por eletroquimioluminescência.

4.5. Extração de RNA total plasmático

O RNA total foi obtido com a utilização do mirRNeasy Serum/Plasma Kit® (Qiagen, USA, Chatsworth, WA), de acordo com as recomendações do seu fabricante. Em temperatura ambiente, cada amostra de plasma (200 µl) foi acrescida de 1 mL de Trizol (tiocianato de guanadina-fenol-clorofórmio), homogeneizada (vórtex e manualmente) e incubada por 5 minutos, para promover lise celular. Após centrifugação (15 min, à 12000 x g e 4°C), 600 µL do sobrenadante foi transferido para novo Eppendorf (2 mL), adicionado de 900 µL de Etanol 100% e homogeneizado 30 vezes, manualmente. Transferiu-se então

700 µL da amostra (incluindo o precipitado) para coluna de rotação RNeasy® MinElute®, em tubo de coleta de 2 mL, para proceder-se quatro centrifugações sequenciais (15 s, à 10,000 rpm e temperatura ambiente), com descarte do filtrado após cada uma delas: as duas primeiras sem adição de reagentes e as duas últimas com adição de Buffer RWT (700 µL) e Buffer RPE (500 µL), respectivamente. Procedeu-se nova centrifugação (2 min, à 10,000 rpm e temperatura ambiente), após adição de 500 µL de etanol 80%, para concluir a lavagem da membrana da coluna de rotação. Em seguida, retirou-se a coluna de rotação RNeasy® MinElute®, evitando o contato com o filtrado. Após descarte do tubo com o filtrado, esta foi posicionada em novo tubo de coleta (2 mL) e centrifugada com a tampa aberta (velocidade máxima e por 5 min), para secagem da membrana e posterior descarte do filtrado e tubo coletor. Após esse procedimento, a coluna de rotação RNeasy® MinElute®, foi posicionada em novo tubo coletor (1,5 mL), acrescida de água RNase-free (14 µL) e centrifugada com a tampa fechada (1 min, à velocidade máxima), para eluição do RNA. A pureza do total de RNA eluído (14 µL) foi avaliada em Nanodrop 2000® (Thermo Fisher Scientific, USA, Bonney Lake, CA). Sob raio de absorvância a 260/280 nm, obtivemos leitura do raio $\geq 2,0$ em todas as amostras analisadas. Este permaneceu armazenado a -80°C, para posterior extração de miRNA.

4.6. Obtenção de miRNA plasmático

Foi utilizado *input* de 2µL de amostra de RNA total para a obtenção de miRNA, realizada com uso do kit *TaqMan® Advanced miRNA Assays* para qPCR (Applied Biosystems, USA, Foster City, CA), seguindo 4 etapas: 1) Reação da cauda *Poly A* – em cada amostra adicionou-se 1,7µL de *RNase-free water*, 0,5µL de 10x *Poly(A) Buffer*, 0,5µL de ATP, 0,3µL de *Poly(A) Enzyme* (volume total de 5µL/tubo) e esta foi posicionada em termociclador *c/ gradiente* (Veriti 96-well *thermal cycler®*, Applied Biosystems, USA, Foster City, CA), seguindo configurações padrões para termociclagem de polideanilização (37°C/45min), seguida por reação de Parada (65°C/10min e segurança 4°C/stop); 2) Reação do Adaptador Ligante – transferiu-se 10µL de mix da reação (0,4µL *RNase-free water*, 3,0µL de 5x DNA Ligase *Buffer*, 4,5µL de 50% PEG 8000^[2], 0,6µL de 25x

Ligation Adaptor, 1,5µL RNA) para o tubo da Reação anterior, perfazendo um volume total de 15,0µL/tubo, e levou-se ao termociclador Veriti para as etapas padrões de termociclagem de ligação (16°C/60 min e segurança 4°C/stop); 3) Reação de Transcriptase Reversa - transferiu-se 15µL do mix da reação [3.3µL *RNase free water*, 6µL de 5X RT *Buffer*, 1.2µL dNTP Mix (25 mM cada), 1.5µL de 20X *Universal RT Primer*, 3µL de 10X RT *Enzyme Mix*] para o tubo anterior, perfazendo um volume total de 30µL, e levou-se ao termociclador para as etapas padrões de termociclagem para Transcriptase Reversa (42°C/ 15 min, Reação de Parada 85°/5 min e segurança 4°C/stop); 4) Reação de miR-Amp – transferiu-se 45,0µL do Mix de Reação miR-Amp (17.5µL de *RNase-free water*, 25,0µL de 2x *miR-Amp Master Mix*, 2,5µL de 20x *miR-Amp Primer Mix*) para novo tubo, adicionou-se 5,0µL da Reação anterior (volume total de 50,0µL/tubo) e levou-se ao termociclador Veriti para as etapas padrões de termociclagem para ativação da Enzima (95°C/5min, desnaturação 95°C/3 seg., anelamento/extensão 60°C/30 seg., reação de parada 99°C/10 min. e segurança 4°C/stop). Ao final de cada etapa, os tubos foram vortexados e centrifugados (*spin down*), para retirada de bolhas. O reagente PEG 8000 foi mantido à temperatura ambiente, antes de sua utilização, para evitar precipitação e prejudicar a qualidade da reação.

4.7. Análise de miRNA plasmático

A avaliação qualitativa e quantitativa da expressão relativa de miRNAs plasmáticos foi feita em três fases, a saber: rastreamento, seleção e validação.

4.7.1. Rastreamento dos miRNAs de interesse

Na fase de rastreamento, a análise da expressão relativa de miRNAs foi feita por microarray, com uso de placas *human/serum plasma Taqman Low Density Array*® (TLDA; Applied Biosystems, USA, Foster City, CA), confeccionadas para identificar 192 miRNAs comumente expressos no plasma humano (ANEXO máscaras). Esta iniciou-se com o preparo de reação em cadeia da polimerase (PCR), através do emprego do seguinte mix de reação: 22 µL de

ácido desoxirribonucleico complementar (cDNA) diluído 1:10 TE (0,1x), 440 µL *TaqMan Fast Advanced Master Mix* [2x], 220 µL de água livre de enzimas degradadoras de RNA e DNA (*H₂O RNase/DNase free*). Dessa mistura, 100 µL foram aplicados em cada reservatório do TLDA, em um total de 8 reservatórios. Cada placa TLDA foi protegida da luz e armazenada à -20°C, para posterior leitura em equipamento *7900 HT Fast Real Time PCR* (Applied Biosystems, USA, Foster City, CA). Valores de Ct (do inglês, *cycle threshold*) foram determinados com o auxílio da plataforma Thermo Fisher Cloud (Applied Biosystems). Na presença de captação de ruídos, o *threshold* foi alinhado manualmente. Curvas de amplificação em fase exponencial e com platô determinado foram consideradas para validação de RT-qPCR. Os miRNAs com valores de CT ≥ 36 (indeterminados) e/ou que não estavam presentes em pelo menos 65% das amostras foram excluídos das análises (**Apêndice 2**). Inicialmente, os ensaios foram normalizados por teste quartil no programa Expander (EXpression ANALyser and Display ER). A normalização foi feita a partir da expressão de ΔCt , que é a diferença entre o Ct do miRNA alvo e do Ct do miRNA normalizador. O miRNA normalizador selecionado foi aquele que se apresentou mais estável entre as amostras, identificado com auxílio do programa NormFinder. A expressão diferencial dos miRNAs foi obtida pela aplicação da seguinte fórmula: expressão = $2^{-(\Delta Ct)}$. Seu *fold-change* (FC) foi calculado pela fórmula $Y/X-1$, onde valores de FC positivos e negativos representaram aumento e diminuição da expressão relativa de miRNAs, respectivamente.

4.7.2. Seleção dos miRNAs de interesse

Os miRNAs que se apresentaram diferencialmente expressos na fase de rastreamento, entre R e NR (intergrupo) e entre os períodos pré- e pós-operatórios (intragrupo), foram caracterizados com foco principal no seu potencial impacto sobre o metabolismo lipídico e glicêmico. Para isso, criou-se uma lista de genes cuja expressão pode ser regulada por cada miRNA diferencialmente expresso, com o auxílio da plataforma *miRBase* versão 22.1 (<https://www.mirbase.org/>). Selecionaram-se apenas genes com score acima de 70 alvos. Posteriormente, a função de cada gene selecionado foi identificada,

com auxílio da plataforma *String* versão 11.5 (<https://string-db.org/>), e aqueles com funções envolvidas no metabolismo lipídico, metabolismo glicêmico, função mitocondrial e ERE foram selecionados. Adicionalmente, os processos biológicos e moleculares influenciados por genes com expressão regulada pelos miRNAs diferencialmente expressos foi identificada com uso do sistema de classificação Panther, disponível na plataforma de análise de enriquecimento de vias *Gene Ontology GO* (<http://geneontology.org/>). Foram considerados apenas processos biológicos e moleculares com proporção de falsa descoberta (FDR) com $p < 0,05$. Avaliou-se ainda o desempenho dos miRNAs diferencialmente expressos em discriminar pacientes R e NR (precisão) e sua associação com marcadores bioquímicos das homeostases lipídica e glicêmica (em pacientes R e NR). Em conjunto com consultas à literatura científica, essas informações nortearam a seleção de miRNAs diferencialmente expressos de interesse, para validação.

4.7.3. Validação dos miRNAs de interesse

Na fase de validação, foram avaliadas as amostras plasmáticas das pacientes utilizadas na fase de rastreamento do estudo (validação interna) e das 8 pacientes adicionais, acrescidas das amostras plasmáticas de pacientes eventualmente perdidas na fase de rastreamento, (validação externa). A análise da expressão relativa dos miRNAs de interesse foi feita por técnica de RT-qPCR. O mix de reação de RT-qPCR foi obtido com uso do Taqman® Fast Advanced Master Mix 2x (Thermo Fisher scientific) e TaqMan™ Advanced miRNA Assays 20 x (Thermo Fisher scientific) e água livre de RNA. O preparo da reação incluiu 7,0 µL desse mix e 3,0 µL de amostra de cDNA, obtido pelo mesmo método aplicado na fase de rastreamento e recém-diluído em TE1:10. A análise foi feita em aparelho StepOne Plus (Thermo Fisher scientific®), com as amostras em triplicata. Foram considerados para análise apenas as amostras com valores de diferença de expressão até 0,5 cts entre as triplicatas.

4.8. Correlação dos miRNAs validados com variáveis nutricionais, bioquímicas e moleculares envolvidas na remissão do DM2, de acordo com o estudo SURMetaGIT

A expressão relativa dos miRNAs validados também foi correlacionada com dados bioquímicos de marcadores das homeostases glicêmica e lipídica. Entretanto, 20 pacientes (12 R e 8 NR) que fizeram parte da amostra do grupo validação do presente estudo também possuíam dados completos de variáveis que mostraram algum efeito ou relação diretos ou indiretos com a remissão de DM2 após DGYR, no estudo SURMetaGIT. As referidas pacientes foram alvo de análises de correlação dos miRNAs validados com outras variáveis de interesse, a saber:

4.8.1. Ingestão alimentar

No SURMetaGIT, a ingestão de carne vermelha e fibras mostrou influenciar direta ou indiretamente a resposta glicêmica de mulheres com obesidade submetidas à DGYR.¹⁰⁵ A ingestão desses macronutrientes foi analisada através da aplicação de registros alimentares, realizados antes e após 3 meses da DGYR, utilizando-se um formulário de registro de 7 dias. Nesse formulário, as pacientes foram orientadas a documentar todos os alimentos e bebidas consumidos ao longo do dia, indicando as quantidades e porções em medidas caseiras, conforme orientação dos pesquisadores¹⁰⁶. Além disso, receberam um livro com ilustrações de tamanhos de utensílios e porções de alimentos, para facilitar o relato das informações em casa¹⁰⁷. As informações de ingestão alimentar foram convertidas para gramas ou mililitros, usando uma tabela de medidas caseiras para padronização¹⁰⁸. A estimativa do consumo de carne e fibras foi realizada utilizando-se o software Virtual Nutri® (São Paulo, Brasil).

4.8.2. *Microbiota intestinal*

No SURMetaGIT, o perfil bacteriano da microbiota intestinal foi preditor de homeostase glicêmica após DGYR e se mostrou sensível à cirurgia¹¹. Para análise do perfil bacteriano intestinal no SURMetaGIT, o DNA microbiano foi extraído de 200 mg de fezes congeladas, seguindo o procedimento operacional Bead Better (IHMS-SOP06). (ASSAL et al., 2020) e sequenciado pela amplificação da região V4 do gene 16S rRNA, conforme previamente descrito (PRUDÊNCIO et al., 2023). Os primers utilizados foram:

V4F (forward) – TCGTCCGGCAGCCCAGTGATGTGTATAAGAGACAGGTG
CCAGCMGCCGCGGTAA

V4R (reverse) – GTCTCGTGGGCTCGGAGATGTGTATAAGAGACAGGGA
CTACHVGGGTWTCTAAT

A concentração e qualidade do DNA extraído foram estimadas, e o sequenciamento shotgun do genoma bacteriano foi realizado em plataforma Illumina HiSeq 2000, por método de sequenciamento de extremidade pareada (2 × 100 base pairs - bp), nas dependências da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (São Paulo, Brasil). As leituras geradas foram controladas por qualidade, considerando-se apenas aquelas com corte de qualidade de 20 e comprimento mínimo de 30 bp. A análise bioinformática dos dados foi conduzida em variantes de sequência de amplicon (ASV), para melhor resolução na identificação de bactérias. Essa análise foi realizada na Plataforma de Bioinformática do Instituto Rene Rachou, Fiocruz Minas (Belo Horizonte, MG, Brasil). Leituras de sequência bruta da análise do gene 16S rRNA e de ASV foram realizadas usando o DADA2¹⁰⁹. Os primers utilizados na amplificação foram removidos, e sequências com mais de dois erros esperados foram descartadas. As sequências restantes foram usadas para treinar um modelo de identificação e correção de erros. As leituras forward e reverse foram então concatenadas para formar ASVs, removendo sequências quiméricas e quantificando ASVs. A classificação taxonômica de cada ASV foi atribuída pelo pacote TAG.ME, utilizando o modelo específico para o amplicon que corresponde à região V4, conforme o banco de dados de Beccati e colaboradores¹¹⁰. O índice de Jaccard, que quantifica variações da composição

entre amostras de microbiota (diversidade beta), foi calculado e correlacionado com os miRNAs validados.

4.8.3. Ácidos biliares circulantes

No SURMetaGIT, perfis sistêmicos de ácidos biliares primários e secundários diferiram entre pacientes R e pacientes NR. Em particular, os ácidos biliares primários glicochenodeoxicólico (GCDA) e taurochenodeoxicólico (TCDA) aumentaram em pacientes R, mas não em pacientes NR, após DGYR.¹¹¹ Esses ácidos biliares e a soma total de ácidos biliares primários e secundários circulantes foram correlacionados com os miRNAs validados. As concentrações plasmáticas desses ácidos biliares foram medidas no *West Coast Metabolomics Center* (metabolomics.ucdavis.edu, Davis, EUA), com o auxílio de sistema UPLC de cromatografia líquida (LC) Waters ACQUITY (Waters Corporation, Milford, MA, EUA), acoplado a um AB Sciex 4000 Q-Trap triplo quadrupolo-linear íon trap espectrômetro de massa híbrido (MS). Resumidamente, as amostras foram tratadas com antioxidantes e hidroxitolueno butilado / EDTA em metanol: água (1:1, v / v), seguido por adição de um coquetel padrão com deutério. Depois disso, o ácido 12 - [(ciclohexilcarbamoil) aminododecanóico (CUDA) e o ácido 1-fenil-3- hexadecanóico ureia (PHAU) foram adicionados como padrões externos, seguido por acetonitrila / metanol (1: 1, v / v), para precipitar as proteínas. A separação cromatográfica (18 min) foi obtida em coluna Waters Acquity Uplc Beh C18 (45 ° C com uma taxa de fluxo de 0,4 mL / min), utilizando-se 0,1% de ácido fórmico (A) e acetonitrila com 0,1% de ácido fórmico (B) como fases móveis. Realizou-se monitoramento de múltiplas reações (MRM) no modo de ionização por eletropulverização negativa. Os ácidos biliares foram injetados aleatoriamente e, em seguida, detectados e quantificados pela geração de curvas de calibração de intensidade para concentração de sete pontos.

4.8.4. Expressão gênica duodenal

No SURMetaGIT, a expressão duodenal dos genes descritos na **Quadro 1** foi diferente entre pacientes R e NR e se relacionaram com remissão de DM2.⁶ Essas análises transcriptômicas foram feitas na Divisão de Endoscopia do

Departamento de Gastroenterologia do HC-FMUSP, onde biópsias do duodeno (15-20mg) foram coletadas antes (até 2 semanas) e 3 dias após DGYR, por enteroscopia de duplo-balão (EN-450T5®, Fujifilm Corporation™, Tokyo-Japão), e armazenadas a -80°C até extração de RNA, pelo kit RNeasy Plus (Qiagen, Germantown, MD). Os locais de coleta das biópsias no pré operatório foram marcados com tinta nanquim (SPOT™) para nortear a coleta de biópsias no pós-operatório no mesmo local. Procedeu-se análise de expressão gênica global por *microarray*, a partir de 100 ng / µL de RNA (número de integridade de RNA > 7). A qualidade do array foi verificada usando boxplots, análise de correlação e análise de componentes principais (PCA). A significância dos métodos de *microarrays* e de *rank product* (RP) foi analisada para selecionar genes diferencialmente expressos, usando o critério de $p < 0,05$ (corrigido para taxa de descoberta falsa). Foram considerados apenas dados obtidos de biópsias pré e pós-operatórias pareadas por paciente. Os DEGs identificados por RP foram inicialmente submetidos à Ingenuity Pathways Analysis (IPA) programa (QIAGENTM, <http://www.ingenuity.com>). Da lista de funções da base “Doenças e Biofunções” do programa IPA, foram selecionadas 5 funções de interesse, em termos de relevância na fisiopatologia do DM2: 1) Metabolismo dos Carboidratos; 2) Metabolismo lipídico; 3) Metabolismo de Aminoácidos; 4) Doenças Metabólicas e 5) Desordem do Sistema Endócrino. Os genes relacionados a essas cinco funções foram submetidos à análise de agrupamento hierárquico, classificação funcional da ontologia gênica (GO) e análise de enriquecimento funcional. DEGs de interesse foram validados por RT-qPCR, conduzido por ensaios de expressão gênica TaqMan (Thermo Fisher Scientific, Waltam, MA), usando beta-actina como gene de referência.

Quadro 1 - Lista dos genes diferencialmente expressos no duodeno de mulheres obesas que se correlacionaram com remissão de diabetes tipo 2 no estudo SURMetaGIT

Gene	Nome (do inglês)	Função da proteína que codifica
ABCA1	ATP binding cassette subfamily A member 1	Funciona como uma bomba de efluxo do colesterol, na via de remoção de lipídios celulares.
ARG2	Arginase 2	Localizada na mitocôndria, parece participar do metabolismo do óxido nítrico e da poliamina.

LDLR	Low density lipoprotein receptor	Receptor de superfície celular envolvido na endocitose de lipoproteína de baixa densidade/colesterol.
SQLE	Squalene epoxidase	Catalisa a primeira etapa de oxigenação na biossíntese de esteróis e é considerada uma das enzimas limitantes dessa via.
DHCR7	7-dehydrocholesterol reductase	Codifica uma enzima que converte o 7-desidrocolesterol em colesterol.
MSMO1	Methylsterol monooxygenase 1	Localizada na membrana do retículo endoplasmático, parece participar na biossíntese do colesterol.
INSIG1	Insulin induced gene 1	Localizada na membrana do retículo endoplasmático, regula o metabolismo do colesterol, a lipogênese e a homeostase da glicose.
FADS1	Fatty acid desaturase 1	Regulam a insaturação de ácidos graxos através da introdução de ligações duplas entre carbonos definidos da sua cadeia.
NCP1L1	NPC1 like intracellular cholesterol transporter 1	Transporta o colesterol livre para as células através da endocitose vesicular e desempenha um papel crítico na absorção do colesterol intestinal.
ALDOC	Aldolase, fructose-bisphosphate C	Enzima glicolítica que participa da via glicólise/gliconeogênese ao catalizar a clivagem aldólica reversível de frutose- 1,6-bifosfato e frutose 1-fosfato em diidroxiacetona fosfato e gliceraldeído-3-fosfato ou gliceraldeído. No fígado, mostrou regular a conversão de carboidratos na biossíntese <i>de novo</i> de colesterol.
ACSL1	Acyl-CoA synthetase long chain family member 1	Converte ácidos graxos livres de cadeia longa em ésteres de acil-CoA, com papel fundamental na biossíntese lipídica e na degradação de ácidos graxos.
GCG	Glucagon	Pré-pró-proteína clivada em quatro peptídeos maduros distintos (um deles, o glucagon), podendo neutralizar a ação hipoglicemiante da insulina ao estimular a glicogenólise e a gliconeogênese.
SHBG	Sex hormone binding globulin	Proteína de ligação a esteroides que acredita-se participar da regulação das respostas aos esteroides, com envolvimento na fisiopatologia do diabetes Mellitus tipo 2.

4.9. Cálculo amostral e análise estatística

Para o desenvolvimento do estudo SURMetaGIT, uma amostra mínima de 20 participantes foi estimada por testes paramétrico (ANOVA) e não paramétrico (Wilcoxon signed-rank teste), para a detecção de efeitos teciduais e sistêmicos da DGYR com poder de 80% e um valor alfa estimado de 0,05. Dada a elevada sensibilidade do método TLDA, uma amostra mínima de 7 pacientes tem poder de 80%, com nível de significância de 5%, para detectar diferença de 0,756 de fold change de expressão de miRNAs, considerando desvio padrão de 0,556, segundo teste de Wilcoxon.

Os testes de Anderson-Darling, D'Agostino & Pearson, Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnova foram usados para determinar a normalidade da distribuição dos dados contínuos e de expressão relativa de miRNAs, para seleção do teste estatístico. Quando não houve diferença significativa da distribuição gaussiana em pelo menos um dos testes estes foram classificados como paramétricos. Na fase de rastreamento, a comparação das médias de expressão relativa de miRNAs entre R e NR foi testada por teste-t (distribuição normal) ou teste de Mann-Whitney (ausência de normalidade). A comparação intragrupos dessas médias entre os períodos pré- e pós-operatórios foi testada por teste t pareado (distribuição normal) ou teste de Wilcoxon (ausência de normalidade). A partir do cálculo de *fold-change* (pós-operatório / pré-operatório), testaram-se correlações de marcadores bioquímicos da homeostase glicêmica com miRNAs diferencialmente expressos, pelos testes de correlação de *Pearson* (distribuição normal) ou de *Spearman* (ausência de normalidade). Na fase de validação, dados não paramétricos sofreram transformação numérica para aproximação da distribuição normal, enquanto dados paramétricos foram representados por média aritmética, desvio padrão da amostra e intervalos de confiança superior e inferior de 95%. Os referidos dados foram transformados através dos seguintes argumentos: Log_{100} ou $101/2$. Optou-se pela transformação com melhor aproximação a curva Normal. Também foi realizada a comparação entre os mesmos indivíduos em diferentes tempos de exposição, para tanto utilizou-se a Análise de Variância de duas vias para medidas repetidas (Repeated Measures Two-Way ANOVA - RAMONA). Em caso de diferença entre grupos na Análise de Variância realizou-se pós-teste de DMS (Fisher

modificado). Foram considerados os valores de efeito do tratamento (variação intergrupo) o efeito individual (variação intragrupo), bem como o resíduo do modelo quanto à sua variação randômica, Estes três parâmetros foram os estimadores da aderência dos dados ao modelo estatístico proposto. Os dados categóricos foram representados por frequência absoluta (n) e relativa (%) e análise estatística foi feita utilizando o Teste de Qui-quadrado de Pearson e Exato de Fisher, conforme o tamanho amostral. As análises de correlação entre os miRNAs validados e marcadores diretos e indiretos da homeostase glicêmica em diferentes períodos foram feitas por teste de correlação de Person, utilizando-se as variáveis transformadas - quando não paramétricas. Em ambas as fases, o desempenho da expressão diferencial de miRNAs em discriminar pacientes R e NR foi calculado a partir da área sob a curva ROC de previsão do evento de resposta à cirurgia e seus valores de sensibilidade e especificidade. O índice de Youden de maior valor foi utilizado para determinar o melhor ponto de corte discriminatório [ponto de corte discriminatório = (sensibilidade + especificidade) – 1].¹⁴⁴ Para todo o estudo, foi considerado risco $\alpha \leq$ de 5% (0,05) de cometer eR-CRo tipo I ou de 1ª espécie e risco $\beta \leq$ 20% de cometer eR-CRo tipo II ou de 2ª espécie. Os programas SPSS (Chicago, EUA) e *GraphPad Prism* 5.0 (Califórnia, EUA) foram utilizados para as análises estatísticas da fase de rastreamento, enquanto os softwares IBM Corp. (Released 2011, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp) e *GraphPad Prism* (version 10.0.0.2 for Windows, GraphPad Software, San Diego, California USA) foram utilizados para as análises estatísticas da fase de validação. Para todas as análises considerou-se nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

5.0. RESULTADOS

5.1. Rastreamento de miRNAs plasmáticos

5.1.1. Descrição da amostra de rastreamento

A **Figura 2 A** ilustra o fluxo de seleção de pacientes para a fase de rastreamento, validação e correlação. Das 20 pacientes selecionadas para o rastreamento de miRNAs diferencialmente expressos, 3 pacientes foram excluídas, por ausência de leitura no pós-operatório ($n = 2$) e ausência de expressão de miRNAs em ambos os períodos pré- e pós-operatórios ($n = 1$). Foram avaliadas amostras de 17 pacientes (10 R e 7 NR) para a expressão relativa de miRNAs, com idade média de $46,2 \pm 7,3$. Após 3 meses de DGYR, as pacientes apresentaram diminuição significativa de peso, em paralelo com diminuição de glicose, insulina, HbA1c, peptídeo-C, colesterol total e c-LDL (**Tabela 1**).

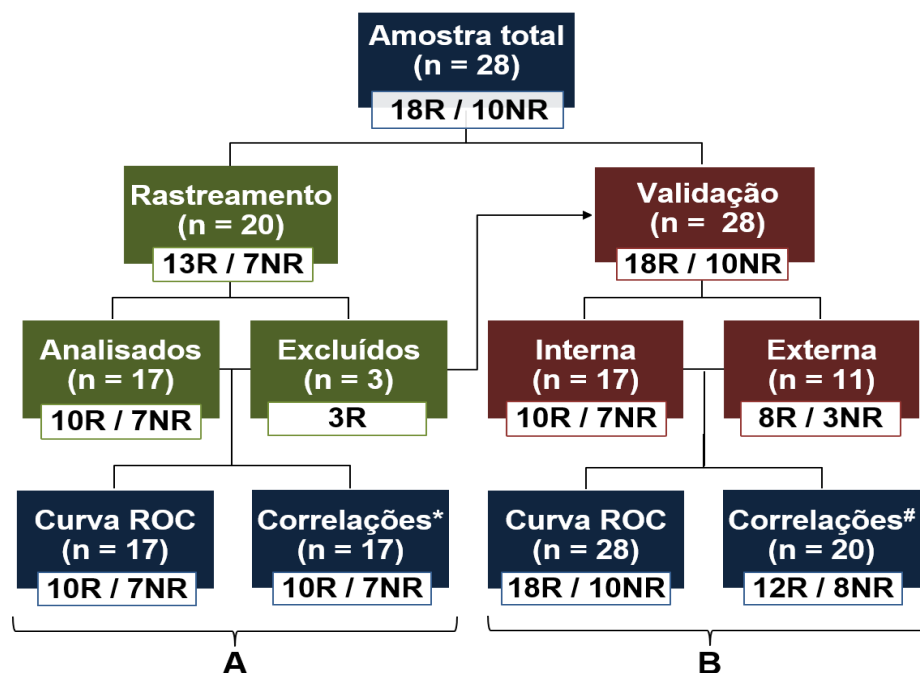


Figura 2. Diagrama consorte do fluxo das pacientes nas diferentes análises laboratoriais e estatísticas desenvolvidas nas fases de rastreamento (A) e validação (B)

Legenda: *Marcadores bioquímicos da homeostase lipídica e glicêmica.
 #Marcadores bioquímicos, nutricionais e moleculares relacionados com remissão de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) após derivação gástrica em y de Roux (DGYR),

no estudo SURMetaGIT. R: com remissão de DM2 após DGYR; NR: sem remissão de DM2 após DGYR.

Tabela 1. Variáveis descritivas de mulheres com diabetes mellitus tipo 2 associada à obesidade, estudadas quanto a resposta de seus miRNAs circulantes à derivação gástrica a y de Roux, na fase de rastreamento

Variáveis	Pré-operatório	Pós-operatório	Valor de p
Peso corpóreo (kg)	113,0 ± 15,9	93,1 ± 13,2	<0,000*
Glicose (mg/dL)	237,2 ± 79,8	109,8 ± 25,3	<0,001#
Insulina (µU/mL)	18,3 ± 11,6	8,0 ± 3,6	0,002#
%HbA1c	9,6 ± 1,8	6,2 ± 0,6	0,001#
Peptídeo C (ng/mL)	4,1 ± 1,4	2,6 ± 0,6	0,004#
Colesterol total (mg/dL)	192,4 ± 36,3	162,3 ± 37,7	0,011*
HDL (mg/dL)	44,7 ± 10,2	43,5 ± 10,2	0,599*
LDL (mg/dL)	121,1 ± 34,3	96,3 ± 29,5	0,027*
VLDL (mg/dL)	26,7 ± 7,3	22,1 ± 8,8	0,084#
Triglicerídeos (mg/dL)	146,8 ± 65,7	112,8 ± 43,4	0,054*

Legenda: Dados expressos como média±desvio padrão (n =17). *Teste T pareado; #Teste de Wilcoxon. Comparação pré-operatório vs. pós-operatório de três meses. HbA1c: hemoglobina glicada; c-HDL: lipoproteína de densidade alta; c-LDL: lipoproteína de densidade baixa; c-VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa

5.1.2. Resposta de miRNAs plasmáticos à DGYR - Rastreamento

Na fase de rastreamento, os miRNA 16-5p, miRNA 423-5p e miRNA 451a foram identificados em 100% das amostras. O miRNA 451a foi o miRNA que apresentou o melhor score de estabilidade (0,121) e foi utilizado como normalizador, para o cálculo de ΔCt . Foram rastreados um total de 72 miRNAs em nossas amostras, onde 10 foram diferencialmente expressos nas comparações intragrupo de R (n = 1), intergrupo no pré-operatório (n = 5) e intergrupo no pós-operatório (n = 4) – Anexo B. A **Tabela 2** resume os miRNAs diferencialmente expressos nas diferentes comparações estudadas.

Tabela 2. Rastreamento de miRNAs circulantes diferencialmente expressos em mulheres obesas submetidas à derivação gástrica a Y de Roux, de acordo com o período operatório avaliado e o desfecho glicêmico alcançado

miRNA	Comparações	FC	Valor p
miRNA 15a-5p	Pré R vs. NR	-0,481	0,041
miRNA 20a-5p	Pré R vs. NR	-0,601	0,048
miRNA 24-3p	Pós R vs. NR	-0,732	0,028
miRNA 29b-3p	Pós R vs. NR	-0,722	0,047
miRNA 126-3p	Pré R vs. NR	-0,748	0,021
miRNA 144-3p	Pré R vs. NR	+1,167	0,033
miRNA 148b-5p	Pós R vs. NR	-0,699	0,032
miRNA 181a-5p	R pré vs. Pós	-0,530	0,025
miRNA 191-5p	Pré R vs. NR	-0,704	0,012
miRNA 425-5p	Pós R vs. NR	-0,766	0,032

Legenda: Valores positivos de *fold-change* (FC) indicam maior expressão relativa e valores negativos de FC indicam menor expressão; Pré: Pré-operatório; Pós: pós-operatório de 3 meses; R: remissão total de diabetes tipo 2; NR: remissão parcial.

Em relação ao período pré-operatório, a resposta de pacientes R à DGYR foi caracterizada pela diminuição significativa de miRNA 181a-5p pós-operatório (**Gráfico 1**). No período pré-operatório pacientes do grupo R foram caracterizadas por maior expressão de miRNA 144-3p e menor expressão de miRNA 15a-5p, miRNA 20a-5p, miRNA 126-3p e miRNA 191-5p do que

pacientes do grupo NR. No período pós-operatório, pacientes do grupo R foram caracterizadas por menor expressão de miRNA 24-3p, miRNA 29b-3p, hsa- miR-148b-3p e miRNA 425-5p do que pacientes do grupo NR.

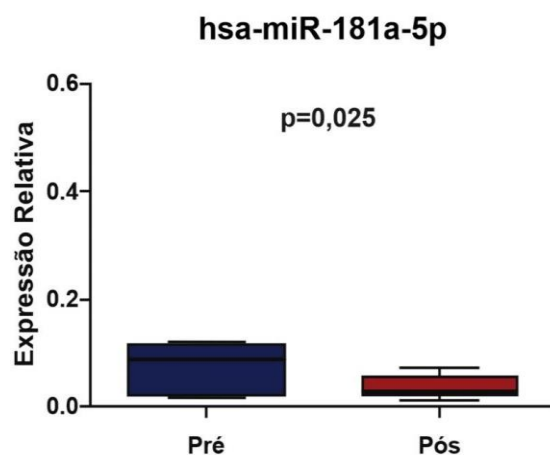


Gráfico 1. Alteração de miRNAs circulantes induzida por derivação gástrica a y de Roux em mulheres com remissão pós-operatória de diabetes mellitus tipo 2 associado à obesidade, na fase de rastreamento

Legenda: miRNAs circulantes significativamente alterados em mulheres obesas após derivação gástrica a y de Roux (*versus* pré-operatório; teste T-pareado). O diagnóstico de remissão de diabetes mellitus tipo 2 foi feito a partir do critério da Sociedade Americana de Diabetes.¹⁴³

5.2. Seleção dos miRNAs plasmáticos rastreados como diferencialmente expressos, para validação

5.2.1. Caracterização funcional dos miRNAs rastreados como diferencialmente expressos

- miRNA 181a-5p

Foram identificados 862 genes regulados por miRNA 181a-5p que participam, conjuntamente, de diversas funções moleculares e processos biológicos. As matrizes principais dessas funções e processos encontram-se ilustradas na **Figura 3**. Dentre as funções moleculares, foi possível observar a função de ligação de carboidratos e lipídios (esterol) e atividade de fatores de transcrição (FDR $p < 0,05$). Os processos biológicos identificados incluíram 5 vias que podem influenciar a homeostase glicêmica, descritas na **Tabela 3**.

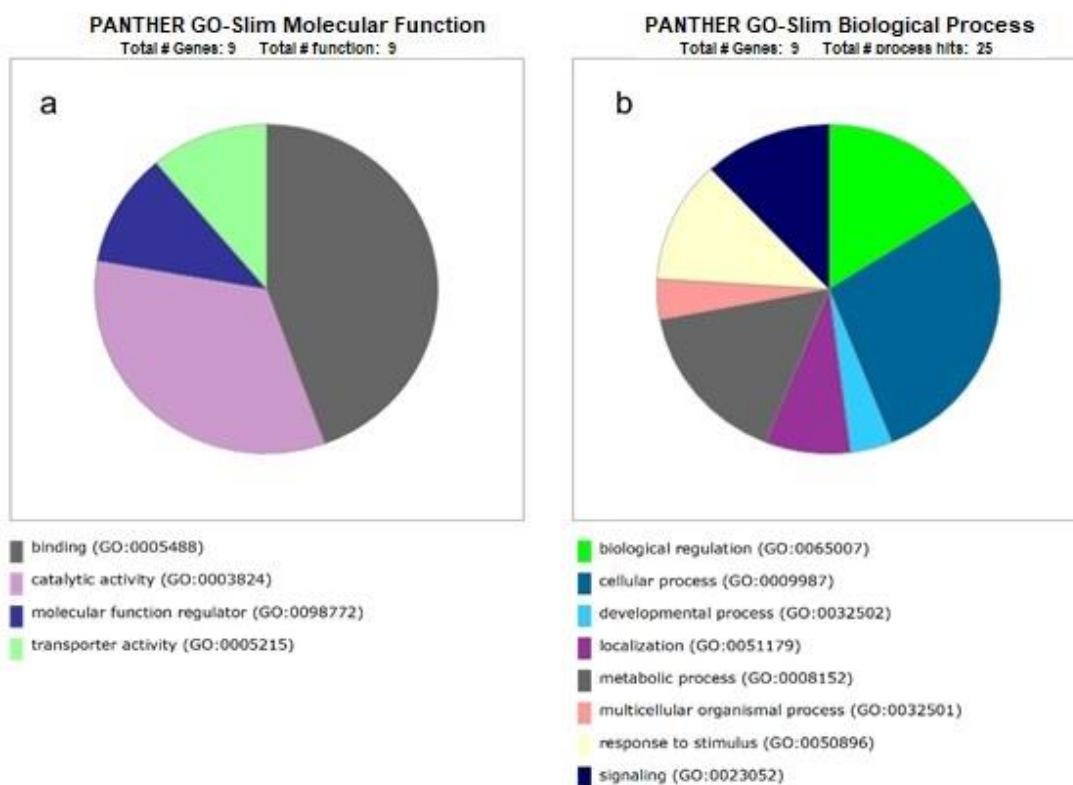


Figura 3. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miR-181a-5p*

Tabela 3. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 181a-5p

Processo biológico GO concluído	Genes envolvidos (n)	Valor p bruto	FDR
Fosforilação de peptidil-treonina	12	1,91E-04	2,26E-02
Fosforilação de peptidilserina	22	4,27E-05	6,58E-03
Fosforilação de proteínas	58	2,65E-06	5,34E-04
Regulação negativa da transcrição pela RNA polimerase II	83	1,65E-09	4,48E-07
Resposta ao hormônio	58	7,25E-05	9,83E-03

Legenda: Vias de interesse para o contexto do diabetes mellitus tipo 2, com resultados que apresentaram proporção de falsa descoberta (FDR) com $p < 0,05$.

- miRNA 144-3p

Foram identificados 727 genes regulados por miRNA 144-3p que participam, conjuntamente, de diversas funções moleculares e processos biológicos. As matrizes principais dessas funções e processos encontram-se ilustradas na **Figura 4**. Dentre as funções moleculares, foi possível observar a de ligação de derivados de carboidratos e lipídios (fosfolipídeos) e atividade de fator de transcrição deligação a DNA (FDR $p < 0,05$). Os processos biológicos identificados incluíram 4 vias que podem influenciar a homeostase glicêmica, descritas na **Tabela 4**.

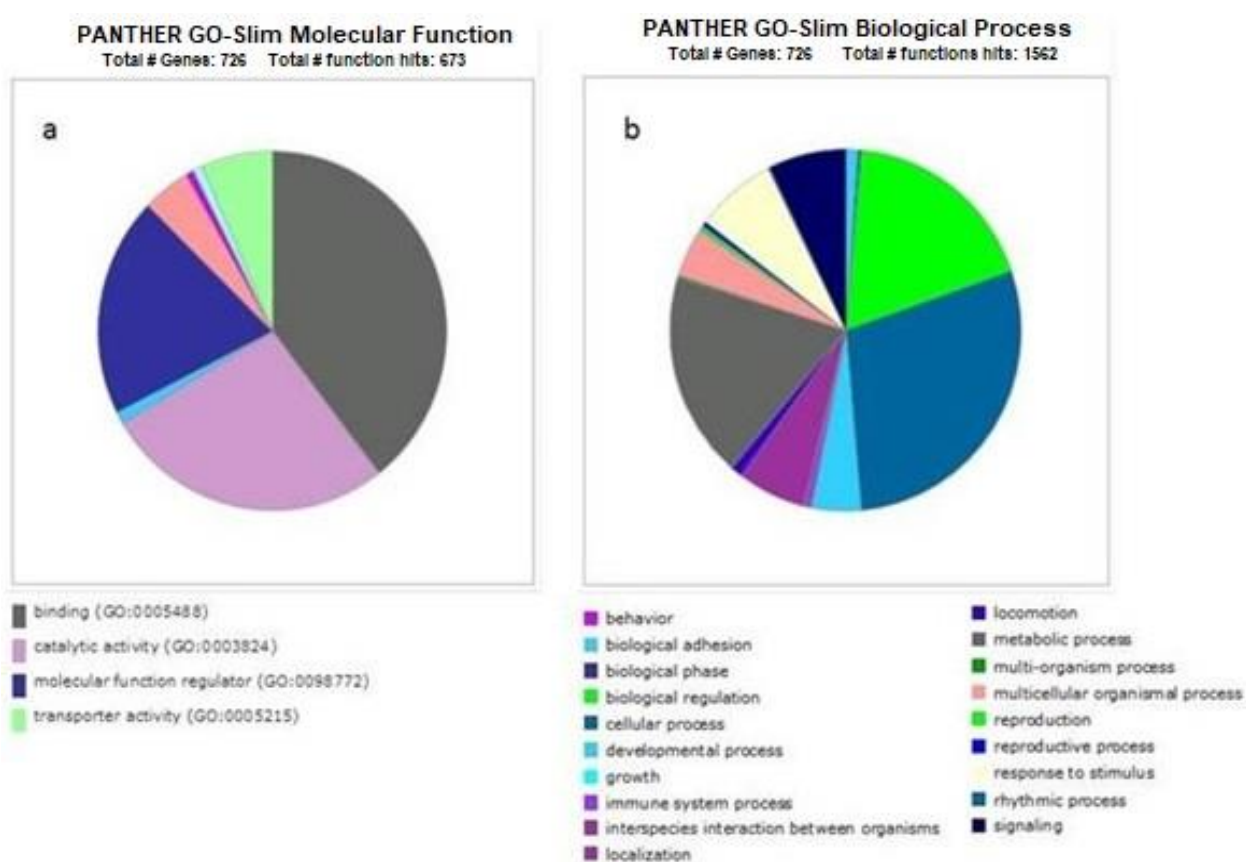


Figura 4. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes cuja expressão pode ser regulada por miR-144-3p.

Tabela 4. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja

expressão pode ser regulada por miRNA 144-3p

Processo biológico GO concluído	Genes envolvidos (n)	Valor p bruto	FDR
Resposta ao estímulo hormonal	38	1.62E-05	1.30E-03
Regulação da Fosforilação	60	1.88E-04	1,70E-02
Regulação da atividade da proteína serina / treonina quinase	30	5.01E-05	3,39E-03
Via de sinalização da proteína tirosina quinase do receptor transmembrana	33	3.06E-05	2.22E-03

Legenda: Vias de interesse para o contexto do diabetes mellitus tipo 2, com resultados que apresentaram proporção de falsa descoberta (FDR) com $p < 0,05$.

- miRNA 15a-5p

Foram identificados 835 genes regulados por miRNA 15a-5p que participam, conjuntamente, de diversas funções moleculares e processos biológicos. As matrizes principais dessas funções e processos encontram-se ilustradas na **Figura 5**. Dentre as funções moleculares, foi possível observar a ligação de ATP e reguladora do receptor e transcrição (FDR $p < 0,05$). Os processos biológicos identificados incluíram 8 vias que podem influenciar a homeostase glicêmica, descritas na **Tabela 5**.

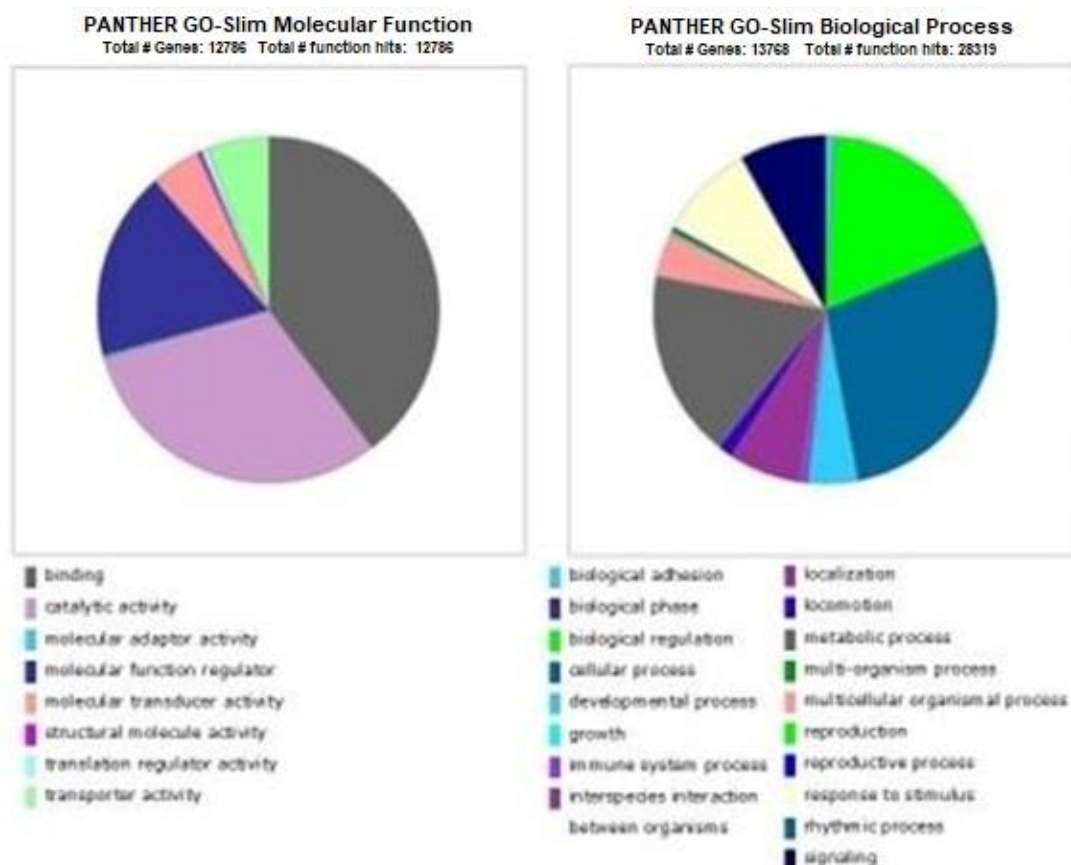


Figura 5. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos, cuja expressão pode ser regulada por miR-15a-5p

Tabela 5. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser silenciada por miR-15a-5p

Processo biológico GO concluído	Genes envolvidos (n)	Valor de p bruto	FDR
Via de sinalização do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina	6	9,04E-05	5,76E-03
Via de sinalização da proteína tirosina quinase do receptor transmembrana	36	5,58E-05	3,76E-03
Regulação da importação de glicose	9	9,95E-04	4,27E-02
Regulação da resposta ao estímulo	247	1,00E-11	4,03E-09

Regulação negativa da resposta ao estímulo	110	9,9E-08	1,46E-05
Regulação de sinalização	233	4,47E-17	1.40E-13
Regulação do processo metabólico de ATP	12	4,41E-04	2,18E-02
Regulação da fosforilação de proteínas	81	8,75E-07	9,11E-05

Legenda: Vias de interesse para o contexto do diabetes mellitus tipo 2, com resultados que apresentaram proporção de falsa descoberta (FDR) com $p < 0,05$.

- miRNA 20a-5p

Foram identificados 923 genes regulados por miRNA 20a-5p que participam, conjuntamente, de diversas funções moleculares e processos biológicos. As matrizes principais dessas funções e processos encontram-se ilustradas na **Figura 6**. Dentre as funções moleculares identificadas, foi possível observar a ligação de carboidratos e lipídeos (fosfolipídeos e esteroides) - FDR $p < 0,05$. Os processos biológicos identificados incluíram 4 vias que podem influenciar a homeostase glicêmica, descritas na **Tabela 6**.

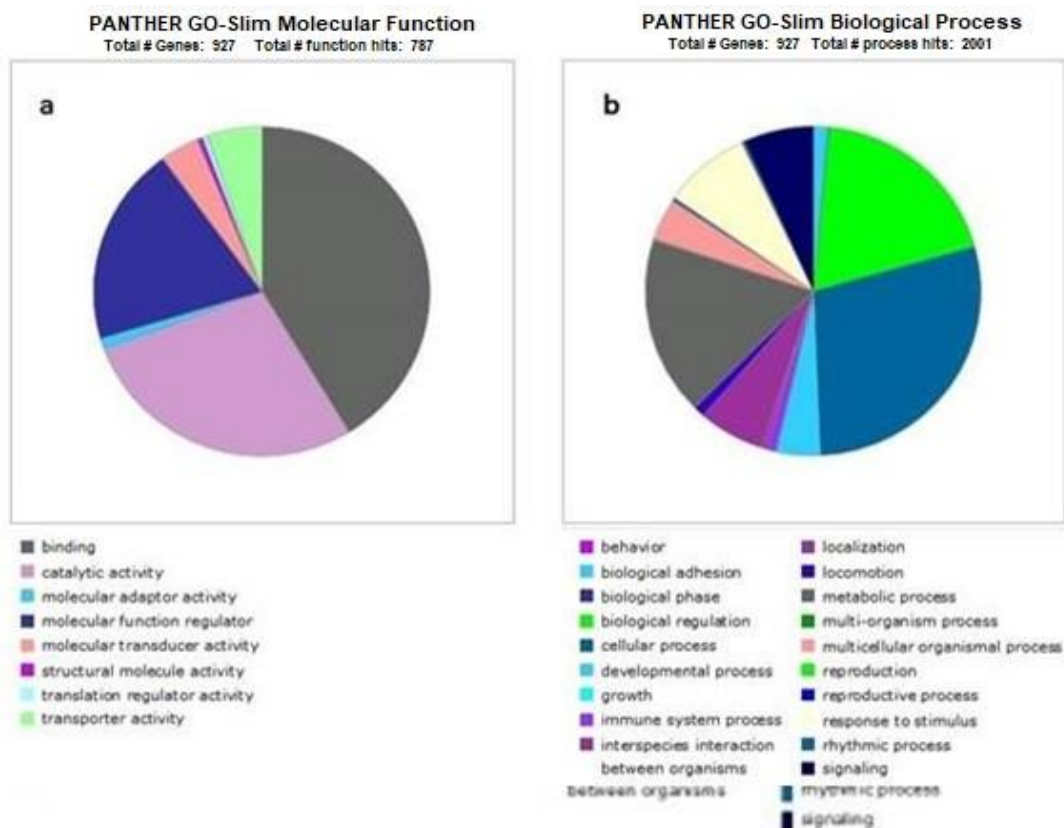


Figura 6. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos, cuja expressão pode ser regulada por miR-20a- 5p

Tabela 6. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 20a-5p

Processo biológico GO concluído	Genes envolvidos (n)	Valor de p bruto	FDR
Importação de proteínas - localização de macromoléculas	154	3,70E-06	3,95E-04
Regulação negativa da transcrição pela RNA polimerase II	84	1.63E-08	3.21E-06
Regulação positiva da transdução de sinal intracelular	69	4.08E-04	2.29E-02
Regulação da atividade do lipídio quinase	11	9,50E-04	4.39E-02

Legenda: Vias de interesse para o contexto do diabetes mellitus tipo 2, com resultados que apresentaram proporção de falsa descoberta (FDR) com $p < 0,05$.

- miRNA 126-3p

Foram identificados 9 genes regulados por miRNA 126-3p que participam, conjuntamente, de diversas funções moleculares e processos biológicos. As matrizes principais dessas funções e processos encontram-se ilustradas na **Figura 7**. Dentre as funções moleculares, foi possível observar a atividade de transportadores transmembrânicos (FDR $p < 0,05$). Os processos biológicos identificados incluíram 4 vias que podem influenciar a homeostase glicêmica, descritas na **Tabela 7**.

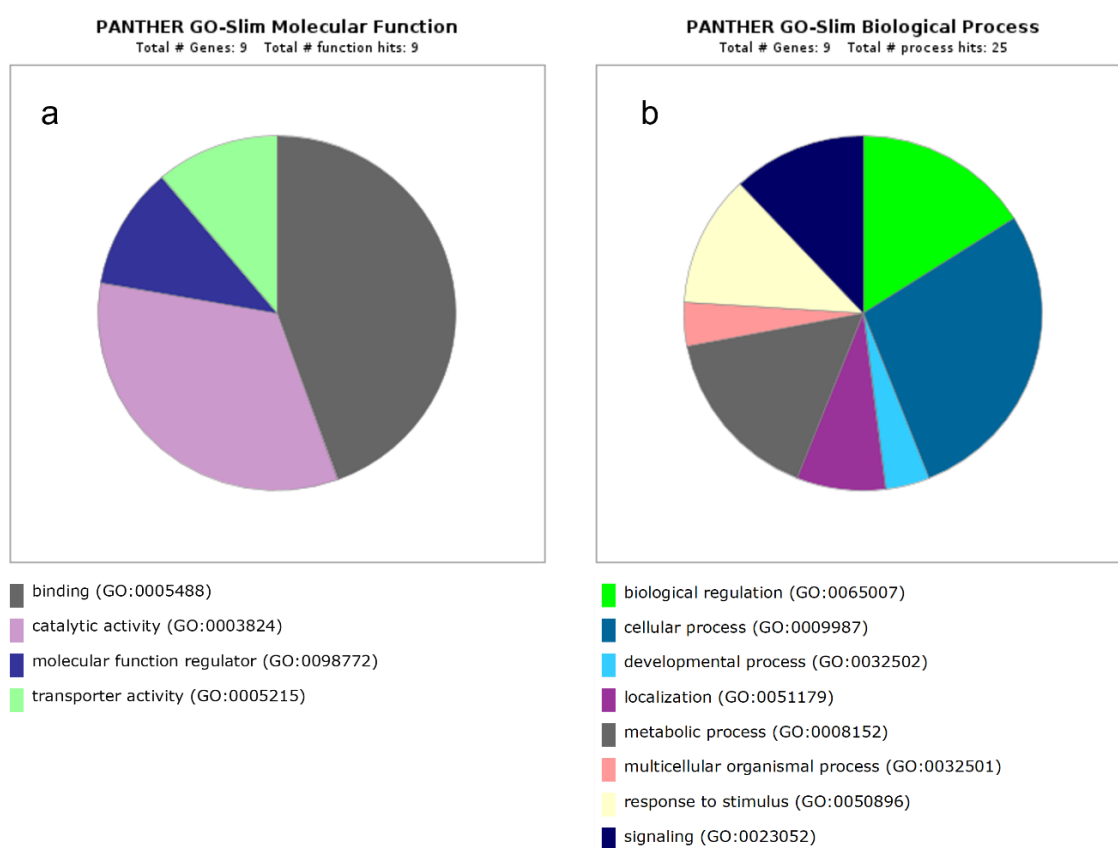


Figura 7. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miR-126-3p

Tabela 7. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 126-3p

Processo biológico GO concluído	Genes envolvidos (n)	FC	valor de p bruto
Regulação negativa do processo celular	6	2,87	6,83E-03
Regulação do processo metabólico	6	2,08	3,47E-02
Regulamento de localização	6	5,07	3,06E-04
Regulação do processo metabólico da macromolécula	6	2,26	2,34E-02

Legenda: Vias de interesse para o contexto do diabetes mellitus tipo 2, com resultados de $p < 0,05$, sem fator de correção.

- miRNA 191-5p

Foram identificados 727 genes regulados por miRNA 191-5p que participam, conjuntamente, de diversas funções moleculares e processos biológicos. As matrizes principais dessas funções e processos encontram-se ilustradas na **Figura 8**. Dentre as funções moleculares, foi possível observar ligação de lipídios e atividade reguladora da transcrição (FDR $p < 0,05$). Os processos biológicos identificados incluíram 9 vias que podem influenciar a homeostase glicêmica, descritas na **Tabela 8**.

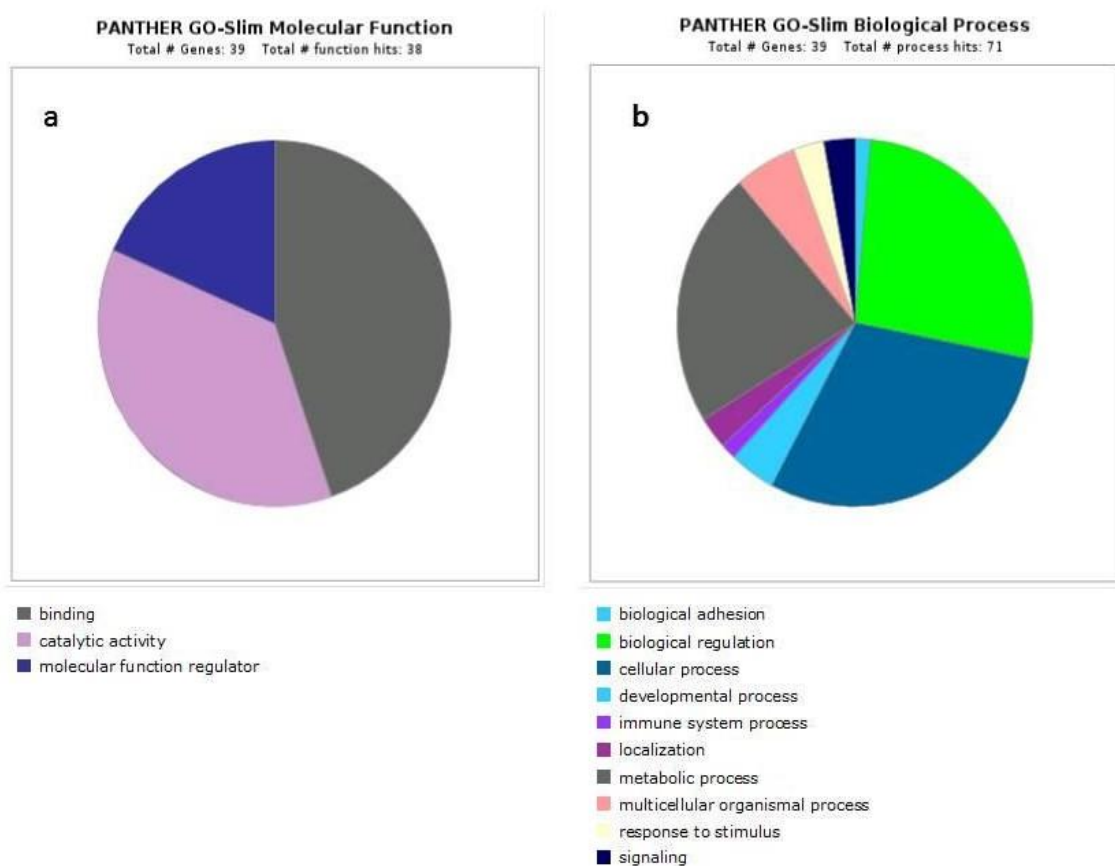


Figura 8. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes cuja expressão pode ser regulada por miR-191-5p

Tabela 8. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miRNA 191-5p

Processo biológico GO concluído	Genes envolvidos (n)	FC	valor de p bruto
Processo metabólico da macromolécula	24	2,05	8.51E-05
Regulação positiva do processo biológico	20	1,62	1,63E-02
Processo de desenvolvimento celular – células Beta pancreáticas	14	1,98	1,10E-02
Regulação do processo metabólico da macromolécula	21	1,69	6,04E-03
Regulação do processo metabólico do composto de	13	2,13	6,60E-03

nitrogênio					
Regulação positiva do processo de desenvolvimento de células Beta pancreáticas	10	3,87	1,89E-04		
Regulação da expressão gênica da tradução citoplasmática	17	1,76	1,54E-02		
Regulação negativa da transcrição, pela RNA polimerase II, modelada por DNA	8	2,97	4.82E-03		

Legenda: Vias de interesse para o contexto do diabetes mellitus tipo 2, com resultados de $p < 0,05$, sem fator de correção.

- miRNA 24-3p

Foram identificados 452 genes regulados por miRNA 24-3p que participam, conjuntamente, de diversas funções moleculares e processos biológicos. As matrizes principais dessas funções e processos encontram-se ilustradas na **Figura 9**. Dentre as funções moleculares, foi possível observar a ligação de fosfolipídeos (FDR $p < 0,05$). Os processos biológicos identificados incluíram 3 vias que podem influenciar a homeostase glicêmica, descritas na **Tabela 9**.

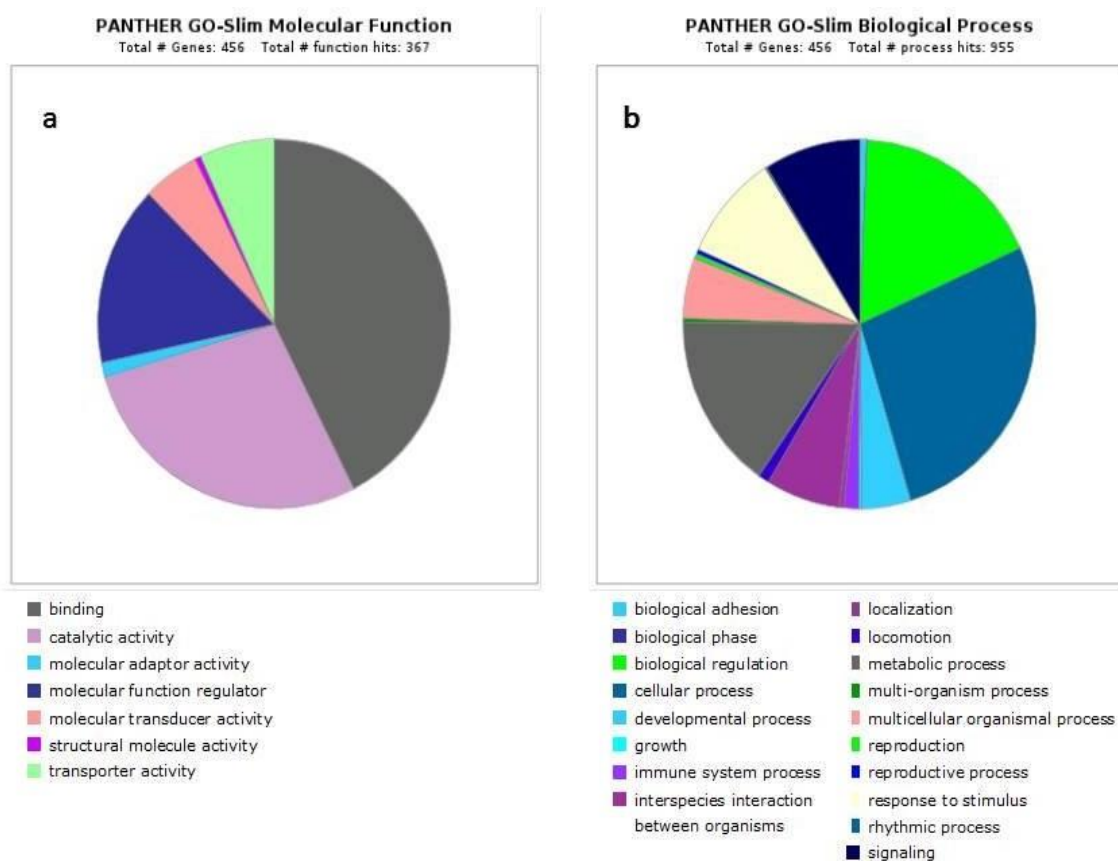


Figura 9. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes cuja expressão pode ser regulada por miR-24-3p

Tabela 9. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 24-3p

Processo biológico GO concluído	Genes envolvidos (n)	Valor de p bruto	FDR
Regulação da transdução de sinal intracelular	65	2,30E-05	8,51E-05
Processo de modificação de proteína celular	96	2,28E-06	5,12E-03
Regulação negativa do processo celular	147	5,10E-05	4,01E-02

Legenda: Vias de interesse para o contexto do diabetes mellitus tipo 2, com resultados que apresentaram proporção de falsa descoberta (FDR) com $p < 0,05$.

- miRNA 29b-3p

Foram identificados 638 genes regulados por miRNA 29b-3p que participam, conjuntamente, de diversas funções moleculares e processos biológicos. As matrizes principais dessas funções e processos encontram-se ilustradas na **Figura 10**. Dentre as funções moleculares, foi possível observar ligação de carboidrato, de fosfolipídio, de esterol e ligação de fator de transcrição (FDR $p < 0,05$). Os processos biológicos identificados incluíram 8 vias que podem influenciar a homeostase glicêmica, descritas na **Tabela 10**.

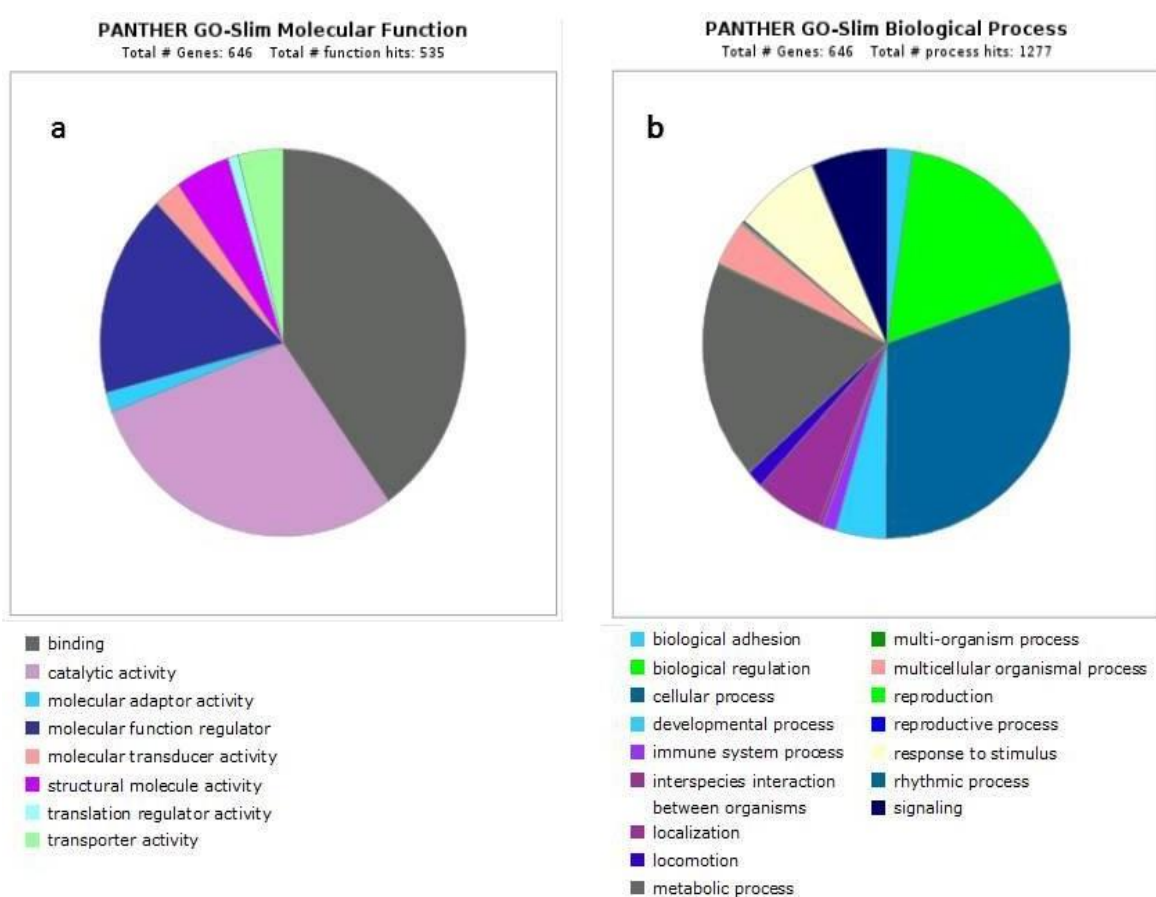


Figura 10. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos, cuja expressão pode ser regulada por miR-29b-3p

Tabela 10. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miRNA 29b-3p

Processo biológico GO concluído	Genes envolvidos (n)	Valor de p bruto	FDR
Regulação positiva da transdução de sinal da proteína Ras	10	1,33E-04	2.55E-02
Regulação da expressão gênica, epigenética	14	1.43E-04	2.65E-02
Regulação da atividade quinase	43	3,24E-04	4.18E-02
Regulação negativa do processo de desenvolvimento	50	1,23E-04	2,40E-02
Regulação do processo de modificação de proteínas	74	1,70E-04	2,90E-02
Regulação negativa do processo biossintético de macromoléculas celulares	75	4,00E-04	4,91E-02
Regulação positiva da transcrição, modelada por DNA	78	2,92E-04	4,00E-02
Regulação da transcrição por RNA polimerase II	113	2,90E-04	4,03E-02

Legenda: Vias de interesse para o contexto do diabetes mellitus tipo 2, com resultados que apresentaram proporção de falsa descoberta (FDR) com $p < 0,05$.

- miRNA 148b-5p

Foram identificados 190 genes regulados por miRNA 148b-5p que participam, conjuntamente, de diversas funções moleculares e processos biológicos. As matrizes principais dessas funções e processos encontram-se ilustradas na **Figura 11**. Dentre as funções moleculares, foi possível observar ligação de ácido nucleico, de sinalização de ligação de receptor serina/treonina quinase e ligação de fator de transcrição (FDR $p < 0,05$). Os processos biológicos identificados incluíram 8 vias que podem influenciar a homeostase glicêmica, descritas na **Tabela 11**.

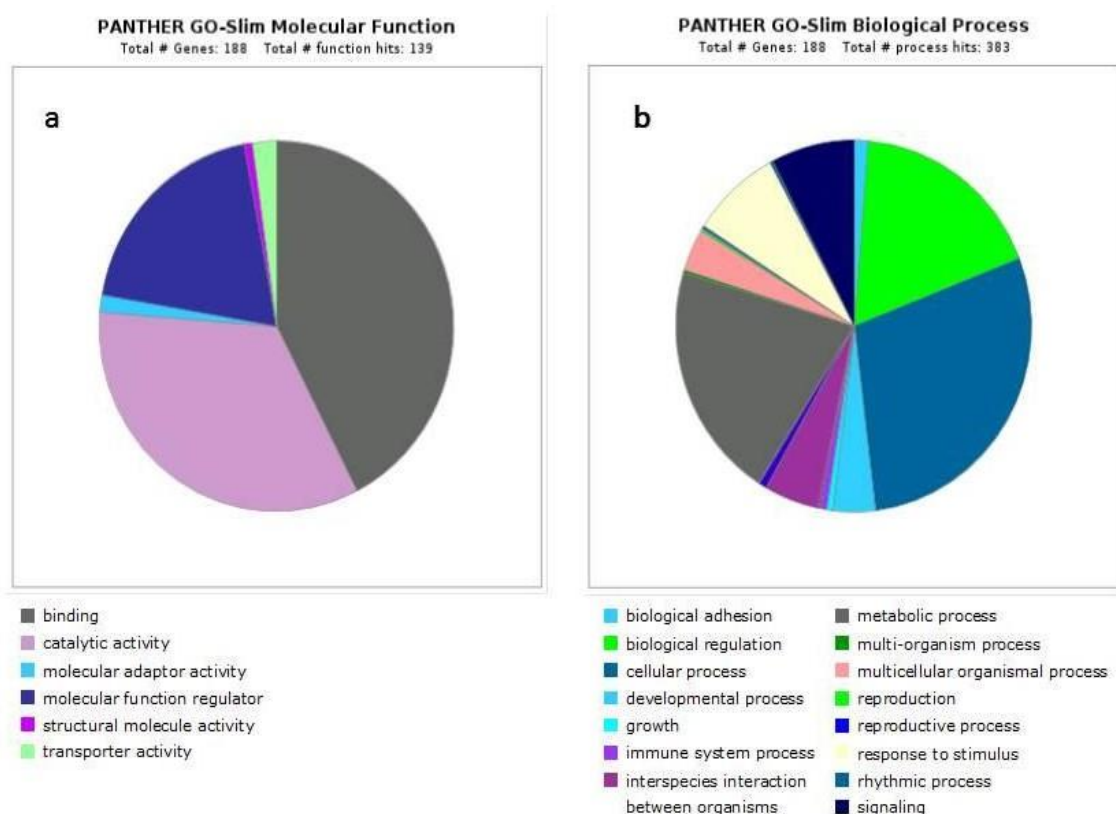


Figura 11. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miR-148b-5p

Tabela 11. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 148b-5p

Processo biológico GO concluído	Genes envolvidos (n)	Valor de p bruto	FDR
Regulação negativa da transcrição, modelada por DNA	29	2,10E-05	1,84E-02
Regulação negativa da biossíntese de macromoléculas celulares	33	1,21E-05	1,27E-02
Regulação da transcrição, modelada por DNA	54	8,34E-05	3,86E-02
Regulação negativa do processo	30	4,33E-05	2,43E-02

metabólico de RNA

Regulação positiva do processo metabólico do composto de nitrogênio	53	2,81E-06	6,32E-03
Regulação positiva do processo metabólico	60	7,06E-06	1,01E-02
Regulação positiva do processo biológico	87	4,77E-06	8,33E-03
Regulação positiva do processo metabólico da macromolécula	56	1,33E-05	1,31E-02

Legenda: Vias de interesse para o contexto do diabetes mellitus tipo 2, com resultados que apresentaram proporção de falsa descoberta (FDR) com $p < 0,05$.

- hsa- miR-425-5p

Foram identificados 172 genes regulados por miRNA 425-5p que participam, conjuntamente, de diversas funções moleculares e processos biológicos. As matrizes principais dessas funções e processos encontram-se ilustradas na **Figura 12**. Dentre as funções moleculares, foi possível observar ligação de carboidratos, de fosfolipídios, atividade reguladora de fator de transcrição e sinalização da atividade da ligação do receptor tirosina quinase (FDR $p < 0,05$). Os processos biológicos identificados incluíram 10 vias que podem influenciar a homeostase glicêmica, descritas na **Tabela 12**.

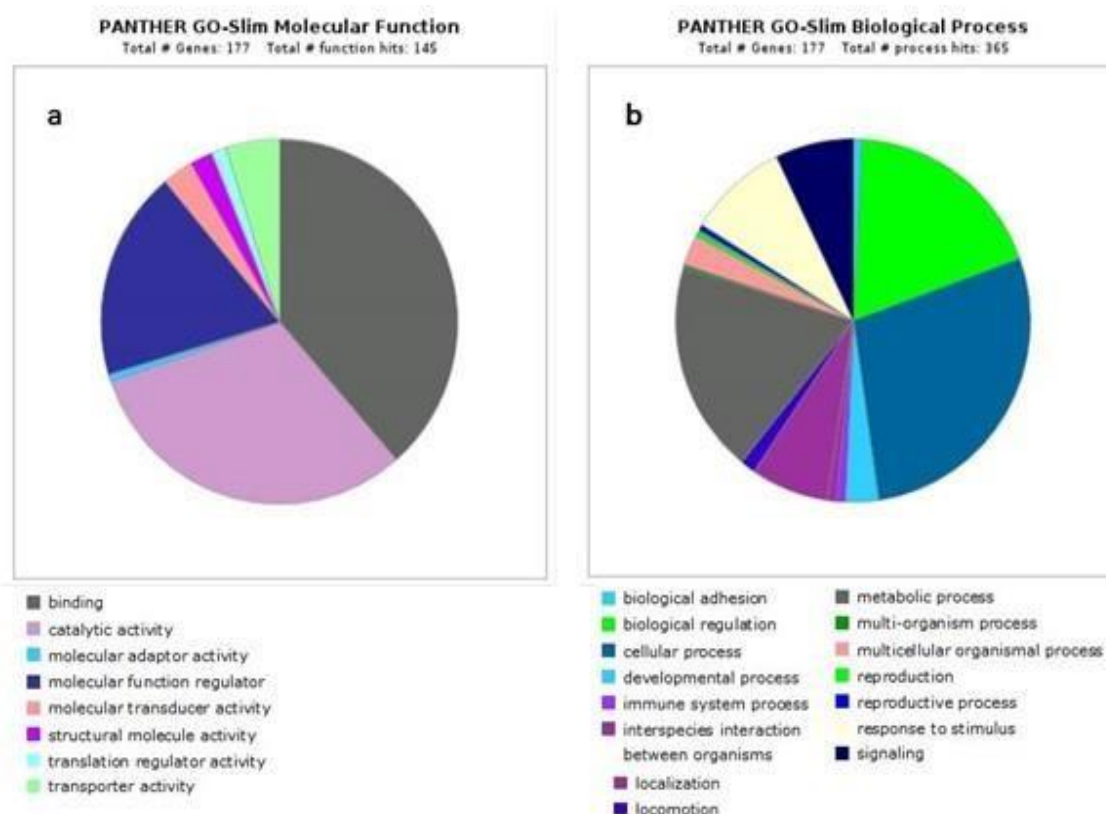


Figura 12. Funções moleculares (a) e processos biológicos (b) potencialmente influenciadas por genes alvos cuja expressão pode ser regulada por miR-425-5p

Tabela 12. Processos biológicos que podem ser influenciados por genes cuja expressão pode ser regulada por miRNA 425-5p

Processo biológico GO concluído	Genes envolvidos (n)	FC	Valor de p bruto
Regulação negativa da expressão gênica	15	1,96	1,40E-02
Regulação do processo metabólico da macromolécula	73	1,38	1,69E-03
Regulação da expressão gênica	60	1,45	1,73E-03
Regulação pós-transcricional da expressão gênica	9	2,05	4,53E-02
Resposta ao lipídio	13	1,80	3,58E-02
Transdução de sinal intracelular	20	1,57	4,10E-02
Regulação do processo metabólico do mRNA	6	2,37	4,41E-02

Regulação da transcrição por RNA polimerase II	33	1,50	1,66E-02
Regulação positiva da cascata MAPK	10	2,44	9,04E-03
Resposta celular a lipídios	9	2,12	4,15E-02

Legenda: Vias de interesse para o contexto do diabetes mellitus tipo 2, com resultados que apresentaram proporção de falsa descoberta (FDR) com $p < 0,05$.

A descrição dos genes diretamente envolvidos com funções de interesse (metabolismo lipídico e glicídico e funções mitocondriais e de retículo endoplasmático) regulados por cada miRNA diferencialmente expresso encontra-se no Apêndice C.

5.2.2. Desempenho dos miRNAs rastreados como diferencialmente expressos em predizer grupos R e NR

Dentre os miRNAs diferencialmente expressos entre os grupos R e NR no período pré-operatório, as análises por curva ROC (**Gráfico 2**) mostraram capacidade de predizer o grau de remissão pós-operatória com precisão significativa excelente para expressão relativa de miRNA 126-3p e com grau de precisão significativa muito boa para expressões de miRNA 144-3p e miRNA 20a-5p. Ambas as expressões de miRNA 126-3p e miRNA 144-3p apresentaram sensibilidade e especificidade $\geq 80\%$ para essa predição. A expressão de miRNA 15a-5p apresentou boa precisão, mas sem significância estatística.

Dentre os miRNAs diferencialmente expressos entre os grupos R e NR no período pós-operatório, as análises por curva ROC (**Gráfico 3**) mostraram capacidade de predizer o grau de remissão pós-operatória com grau de precisão muito boa para expressões relativas de miRNA 24-3p e miRNA 29b-3p. Apenas a expressão de miRNA 24-3p apresentou sensibilidade e especificidade $\geq 80\%$ para essa predição. A expressão relativa de miRNA 425- 5p também apresentou muito boa precisão e a expressão de hsa-148b-3p teve boa precisão, mas ambas sem significância estatística.

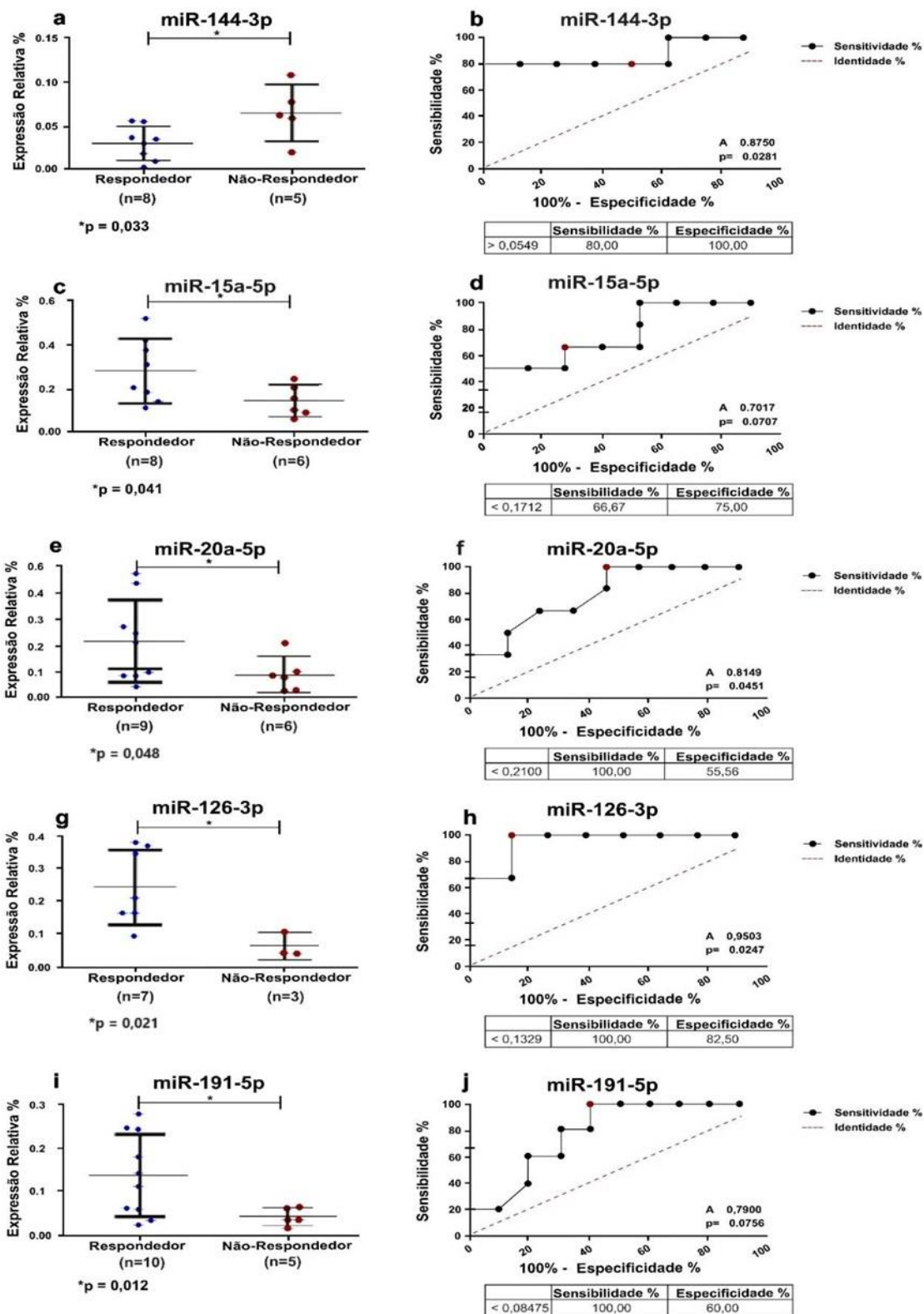


Gráfico 2. Alterações de miRNAs circulantes que caracterizaram mulheres com remissão total de diabetes mellitus tipo 2 associado à obesidade antes de se submeterem à derivação gástrica a y de Roux

Legenda. Expressão relativa / curvas ROC (sensibilidade e especificidade) de miR-144- 3p (a / b), miR-15a-5p (c / d), miR-20-3p (e / f), miR-126-3p (g / h) e miR-191-p (i / j).

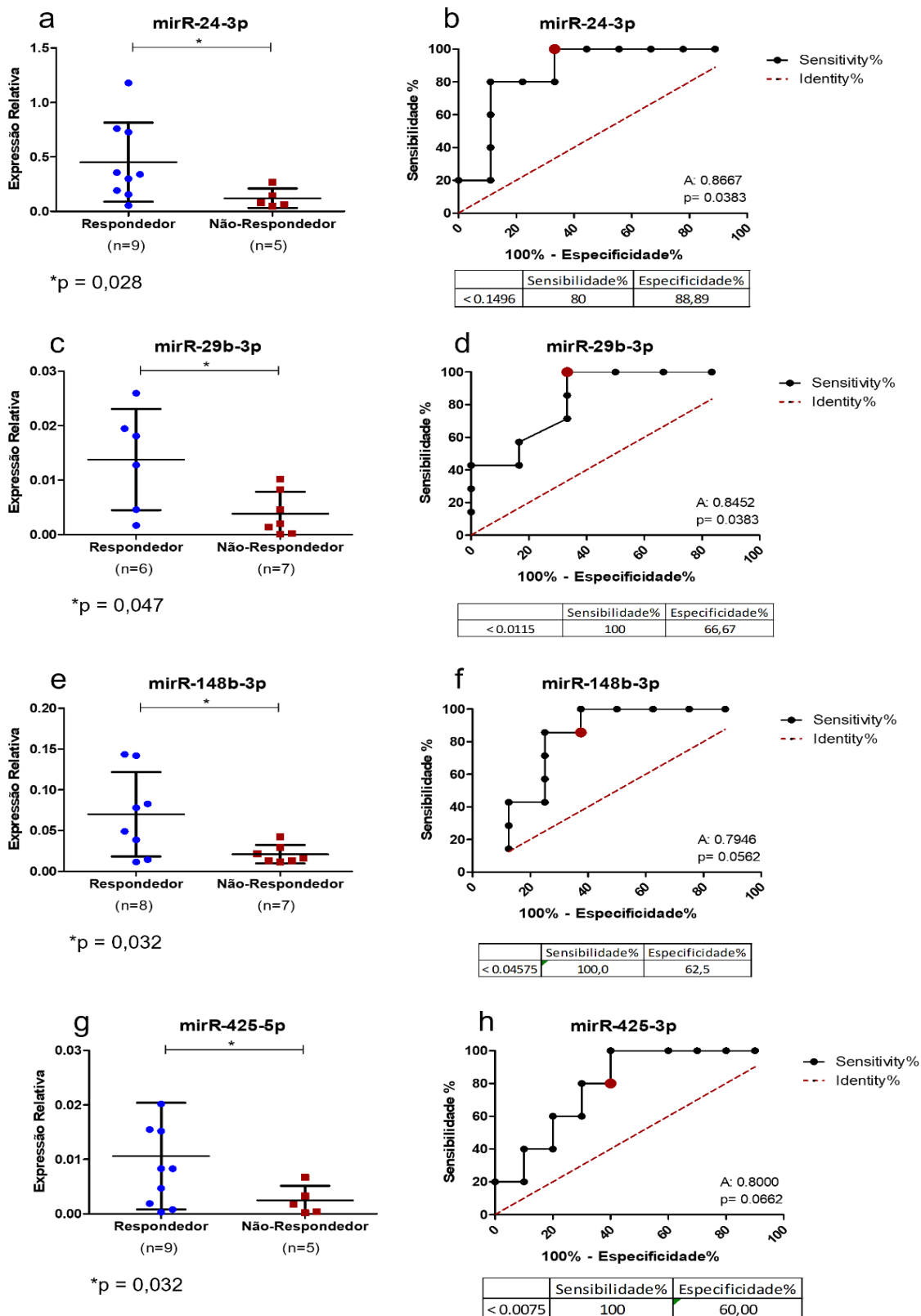


Gráfico 3. Alterações de miRNAs circulantes que caracterizaram mulheres com remissão total de diabetes mellitus tipo 2 associado à obesidade após se submeterem à derivação gástrica a y de Roux

Legenda: Expressão relativa / curvas ROC (sensibilidade e especificidade) de miR-24- 3p (a / b), miR-29-3p (c / d), miR-148-3p (e / f) e miR-425-5p (g / h).

5.2.3. *Correlação de miRNAs rastreados como diferencialmente expressos com marcadores bioquímicos da homeostase lipídica e glicêmica*

Os dados de correlação de miRNAs rastreados como diferencialmente expressos com marcadores bioquímicos da homeostase lipídica e glicêmica encontram-se descritos na **Tabela 13** e **Tabela 14**, respectivamente. Alterações na expressão de miRNA 144-3p se correlacionaram com concentrações plasmáticas de insulina (inversamente), colesterol total (diretamente) e lipoproteína de baixa densidade (diretamente). Alterações na expressão dos miRNAs 191-5p, 20a-5p e 24-3p também se associaram diretamente com concentrações plasmáticas de lipoproteína de alta densidade (HDL).

As principais observações que nortearam a seleção dos miRNAs rastreados como diferencialmente expressos para validação encontram-se no **Quadro 2**. Com base no conjunto dessas observações, foram selecionados para validação os miRNAs miRNA 29b-3p, miRNA 24-3p, miRNA 144-3p, miRNA 126-3p, miRNA 181a-5p. Apesar de não ter se correlacionado com nenhuma variável estudada, o miRNA 181a-5p foi escolhido para validação por ser o único que a DGYR modificou no grupo de pacientes R.

Tabela 13. Correlações entre miRNAs circulantes rastreados como diferencialmente expressos em mulheres obesas submetidas à derivação gástrica a Y de Roux e marcadores bioquímicos do metabolismo lipídico

miRNA	CT		c-HDL		c-LDL		c-VLDL		TG	
	r	p	R	p	r	p	r	p	r	p
miRNA 126-3p	0,047	0,834 [#]	-0,004	0,984 [#]	0,010	0,964 [#]	0,300	0,186*	-0,057	0,800 [#]
miRNA 144-3p	0,434	0,043[#]	-0,026	0,909 [#]	0,550	0,008[#]	-0,182	0,416*	-0,134	0,552 [#]
miRNA 148b-3p	0,079	0,685 [#]	0,133	0,493 [#]	0,026	0,895 [#]	0,145	0,454*	0,103	0,595 [#]
miRNA 15a-5p	0,124	0,537 [#]	0,168	0,402 [#]	0,091	0,653 [#]	-0,06	0,772*	-0,144	0,472 [#]
miRNA 181a-5p	-0,104	0,585 [#]	-0,063	0,743 [#]	-0,153	0,418 [#]	0,207	0,281*	0,017	0,930 [#]
miRNA 191-5p	0,118	0,542*	0,428	0,021*	0,012	0,950*	-0,054	0,785*	-0,087	0,654*
miRNA 20a-5p	0,033	0,864*	0,475	0,009*	-0,068	0,728*	-0,028	0,889*	-0,125	0,517*
miRNA 223-3p	-0,042	0,831 [#]	0,358	0,057 [#]	-0,181	0,348 [#]	0,070	0,725*	-0,055	0,779 [#]
miRNA 24-3p	-0,116	0,548 [#]	0,404*	0,030[#]	-0,232	0,227 [#]	0,023	0,907*	-0,162	0,400 [#]
miRNA 25-3p	-0,128	0,552 [#]	0,325	0,122 [#]	-0,268	0,205 [#]	0,108	0,625*	-0,064	0,767 [#]
miRNA 29b-3p	-0,011	0,957 [#]	-0,342	0,075 [#]	-0,015	0,939 [#]	0,245	0,217*	0,258	0,186 [#]
miRNA 425-5p	0,042	0,831*	-0,125	0,525*	0,044	0,824*	0,357	0,067*	0,352	0,066*
miRNA 485-3p	0,051	0,826*	-0,143	0,536*	0,02	0,933*	0,482*	0,032*	0,306	0,177*

Legenda: Correlações testadas por teste de correlação de Pearson[#] ou Spearman*, de acordo com a natureza dos dados. Dados expressos como Rho (r) e valor de p (p). [#]Correlação de Pearson; *Correlação de Spearman. Resultados significativos encontram-se destacados em negrito. CT: Colesterol total; c-HDL: lipoproteína de densidade alta; c-LDL: lipoproteína de densidade baixa; c-VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa; TG: triglicérides.

Tabela 14. Correlações entre miRNAs circulantes rastreados como diferencialmente expressos em mulheres obesas submetidas à derivação gástrica a Y de Roux e marcadores bioquímicos do metabolismo glicêmico

miRNA	Glicose		Insulina		HbA1c		Peptídeo-C	
	r	p	r	p	r	p	r	p
miRNA 126-3p	0,233	0,297	0,342	0,130	0,069	0,772	0,255	0,265*
miRNA 144-3p	0,289	0,193	-0,522	0,018	0,075	0,753	-0,394	0,085*
miRNA 148b-3p	-0,004	0,985	-0,002	0,991	0,078	0,700	0,065	0,754*
miRNA 15a-5p	-0,178	0,376	-0,258	0,234	-0,291	0,159	-0,308	0,153*
miRNA 181a-5p	0,09	0,636	-0,012	0,953	0,072	0,722	-0,083	0,679*
miRNA 191-5p	0,034	0,860	0,174	0,406	-0,037	0,853	0,067	0,749*
miRNA 20a-5p	0,23	0,229	0,369	0,064	0,115	0,569	0,067	0,746*
miRNA 223-3p	0,173	0,369	0,249	0,211	0,186	0,352	0,042	0,836*
miRNA 24-3p	-0,11	0,570	0,095	0,643	0,134	0,507	0,054	0,795*
miRNA 25-3p	-0,139	0,518	-0,411	0,090	-0,183	0,405	-0,166	0,473*
miRNA 29b-3p	0,007	0,971	-0,261	0,219	0,050	0,809	-0,162	0,449*
miRNA 425-5p	0,02	0,920	-0,109	0,612	0,135	0,512	-0,002	0,991*

Legenda: Correlações testadas por teste de correlação de Spearman*. Dados expressos como Rho (r) e valor de p (p). HbA1c: hemoglobina glicada. Resultado significativo encontra-se destacado em negrito

Quadro 2. Caracterização de miRNAs circulantes rastreados como diferencialmente expressos (n = 10) em mulheres obesas submetidas à DGYR, de acordo com o período operatório avaliado e o desfecho clínico alcançado

miRNA	Comparação	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Correlações ($p \leq 0,050$)
144-3p	PRE R vs. PRE NR	80,0	100,0	Colesterol Total; c-LDL; Insulina
15a-5p	PRE R vs. PRE NR	66,7	75,0	-
20a-5p	PRE R vs. PRE NR	100,0	55,6	c-HDL
126-3p	PRE R vs. PRE NR	100,0	87,0	-
191-5p	PRE R vs. PRE NR	100,0	60,0	c-HDL
24-3p	POS R vs. POS NR	80,0	88,9	c-HDL
29b-3p	POS R vs. POS NR	100,0	66,7	-
148b-5p	POS R vs. POS NR	100,0	62,5	-
425-5p	POS R vs. POS NR	100,0	60,0	-
181a-5p	PRE R vs. POS R	-	-	-

PRE: pré-operatório; POS: pós-operatório de 3 meses

5.3. Validação dos miRNAs plasmáticos diferencialmente expressos

5.3.1. Descrição da amostra de validação

As análises de miRNAs de todas as pacientes analisadas (n = 17) e perdidas (n = 3) na fase de rastreamento, bem como as pacientes externas (n = 8) e foram avaliadas, compondo um total de 28 pacientes (18 R e 10 NR) com idade média de $47,4 \pm 1,8$ (**Figura 2 B**). Após 3 meses de DGYR, as pacientes apresentaram diminuição significativa de peso, em paralelo com diminuição de glicose, insulina, HbA1c, peptídeo-C, colesterol total e c-LDL, c-VLDL e

triglicerídeos (**Tabela 15**). Dados de recidiva no pós-operatório de 5 anos foram obtidos em 78% das pacientes R avaliadas. Dessas pacientes R, 10 não apresentaram recidiva (R-sr) e 4 apresentaram recidiva (R-cr).

Tabela 15. Variáveis descritivas de mulheres com diabetes mellitus tipo 2 associada à obesidade, estudadas quanto a resposta de seus miRNAs circulantes à derivação gástrica a y de Roux durante a fase de validação

Variáveis	Pré-operatório	Pós-operatório	Valor p
Peso corpóreo (kg)	112,8 ± 15,6	91,8 ± 12,2	<0,000*
Glicose (mg/dL)	215,9 ± 72,5	104,0 ± 21,7	<0,000#
Insulina (μU/mL)	21,7 ± 14,7	11,2 ± 9,3	<0,000#
%HbA1c	8,9 ± 1,7	6,0 ± 0,5	<0,000#
Peptídeo C (ng/mL)	4,0 ± 1,3	2,9 ± 0,9	<0,000#
Colesterol total (mg/dL)	193,7 ± 35,7	162,4 ± 48,4	0,001*
HDL (mg/dL)	43,8 ± 9,8	42,1 ± 9,5	0,185*
LDL (mg/dL)	117,3 ± 33,9	97,3 ± 37,9	0,015*
VLDL (mg/dL)	30,0 ± 9,6	23,0 ± 9,4	0,003#
Triglicerídeos (mg/dL)	169,1 ± 90,6	115,3 ± 46,9	0,001*

Legenda: Dados expressos como média±desvio padrão (n =28). *Teste T pareado; #Teste de Wilcoxon. Comparação pré-operatório vs. pós-operatório de três meses. HbA1c: hemoglobina glicada; c-HDL: lipoproteína de densidade alta; c-LDL: lipoproteína de densidade baixa; c-VLDL: lipoproteína de densidade muito baixa

5.3.2. Validação da resposta de miRNAs plasmáticos à DGYR

A menor expressão pré-operatória de miRNA 144-3p em pacientes R (vs. NR) foi validada qualitativamente e quantitativamente nas populações interna e externa (**Tabela 16**), mantendo uma boa acurácia (0,77) em predizer o tipo de resposta glicêmica à DGYR (R ou NR) no período pré-operatório (**Figura 13A**). Adicionalmente, em pacientes R, o miRNA 144-3p aumentou entre os períodos pré-operatório e pós-operatório de 3 meses (0,062 ± 0,097 vs. 0,181 ± 0,195, $p = 0,0003$). Comparando-se pacientes R-sr e R-cr observou-se uma maior expressão de miRNA 144-3p em R-cr (**Tabela 17**)

A diminuição pós-operatória de miRNA 181-5p em pacientes R (vs. pré-

operatório) também foi validada qualitativamente e quantitativamente nas populações interna e externa ($0,281 \pm 0,302$ vs. $0,150 \pm 0,103$, $p = 0,028$). Adicionalmente, o miRNA 181-5p apresentou ainda menor expressão em pacientes R do que pacientes NR no período pós-operatório (**Tabela 16**), exibindo uma boa acurácia (0,75) em predizer o tipo de resposta glicêmica à DGYR (R ou NR) no período pós-operatório precoce (3 meses; **Figura 13B**). Não houve diferença na expressão de miRNA 181a-5p entre pacientes R-sr e R-cr.

Os demais miRNAs foram validados apenas qualitativamente (**Tabela 16**).

Tabela 16. miRNAs circulantes validados como diferencialmente expressos em mulheres obesas submetidas à derivação gástrica a Y de Roux, de acordo com o período operatório avaliado e o desfecho glicêmico alcançado

miRNA	Pré-operatório			Pós-operatório de 3 meses		
	R	NR	Valor p	R	NR	Valor p
miRNA 29b-3p	0,018 ± 0,013	0,017 ± 0,018	0,649	0,023 ± 0,015	0,062 ± 0,131	0,900
miRNA 24-3p	1,937 ± 2,188	1,681 ± 1,245	0,943	2,102 ± 2,042	2,664 ± 2,527	0,240
miRNA 144-3p	0,032 ± 0,024	0,091 ± 0,104	0,033	0,171 ± 0,216	0,199 ± 0,160	0,517
miRNA 126-3p	0,225 ± 0,297	0,172 ± 0,155	0,275	0,186 ± 0,157	0,261 ± 0,290	0,430
miRNA 181a-5p	0,256 ± 0,309	0,326 ± 0,298	0,157	0,124 ± 0,096	0,235 ± 0,143	0,033

Dados expressos como média ± desvio padrão e comparados por teste de Mann Whitney entre pacientes com remissão de diabetes tipo 2 (R) e pacientes sem remissão de diabetes tipo 2 (NR). Diferenças significativas estão destacadas em negrito. miRNA: micro-ácido desoxirribonucleico

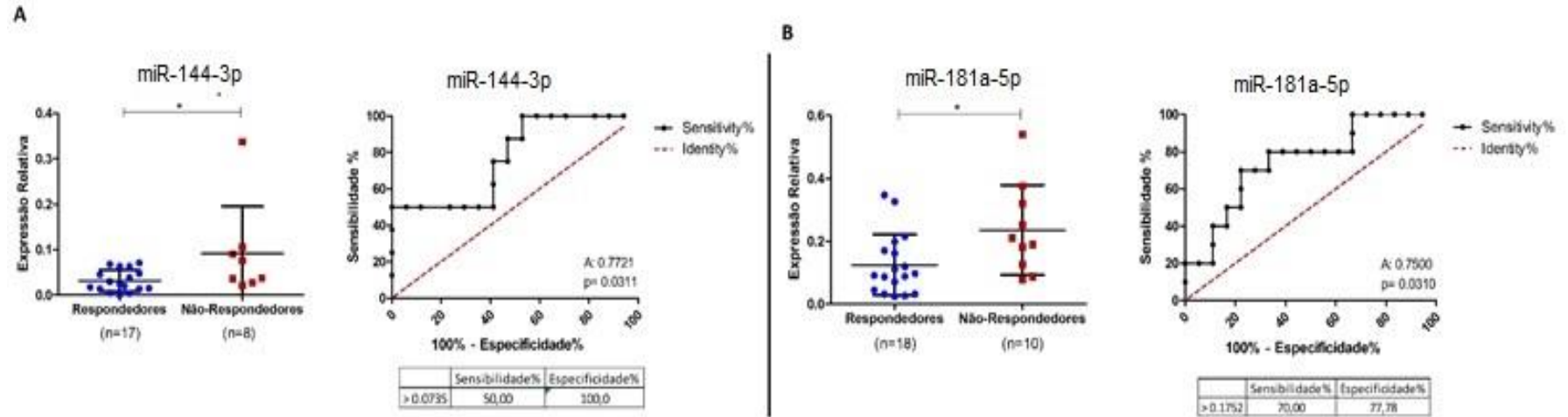


Figura 13. Acurácia dos miRNAs validados em prever remissão completa de diabetes tipo 2 após derivação gástrica em y de Roux, nos períodos pré-operatório (miRNA 144-3p; A) e pós-operatório de 3 meses (miRNA 181a-5p; B)

Tabela 17. miRNAs circulantes validados como diferencialmente expressos em mulheres obesas com remissão de diabetes mellitus tipo 2 após derivação gástrica a Y de Roux, de acordo com a presença ou ausência de recidiva

miRNA	R-sr	R-cr	Valor de p
miR-29b-3p (%)	6,17 ± 41,94	12,62 ± 111,27	0,880
miR-24b-3p (%)	-17,57 ± 47,83	-11,72 ± 42,38	0,891
miR-144-3p (%)	36,00 ± 101,54	313,21 ± 179,98	<0,0001
miR-126-3p %)	-3,26 ± 47,55	-5,75 ± 46,07	0,954
miR-181a-5p (%)	-41,56 ± 29,01	-19,48 ± 54,88	0,607

Legenda: Dados expressos em base de log como média ± desvio padrão da porcentagem de expressão de miRNAs e comparados por teste de T de Student pareado entre pacientes com remissão de diabetes tipo 2 sem recidiva (R-sr) e com recidiva (R-cr) da doença, no pós-operatório de 5 anos. Diferenças significativas estão destacadas em negrito.

5.3.3. Correlação de miRNAs validados como diferencialmente expressos com marcadores da homeostase glicêmica em pacientes do grupo R

Valores e significâncias estatísticas de marcadores bioquímicos da homeostase glicêmica em pacientes R e NR, ao longo dos períodos avaliados, encontram-se no **Anexo D**. No pré-operatório, pacientes R apresentaram níveis de insulina maiores do que pacientes NR. No pós-operatório, pacientes R alcançaram benefícios mais significativos ou similares do que NR nos níveis de marcadores de homeostase glicêmica nos pós-operatórios de 3, 12 e 60 meses. Além disso, alterações individuais significativas, precoces e/ou persistentes desses marcadores entre os períodos pré-operatório e pós-operatórios estudados foram majoritariamente observadas em pacientes R. Comportamento similar dessas variáveis foi observado na comparação entre pacientes R-sr e pacientes R-cr (**Anexo E**).

Valores e significâncias estatísticas de marcadores bioquímicos da homeostase lipídica em pacientes R e NR, ao longo dos períodos avaliados, encontram-se no **Anexo F**. Pacientes R apresentaram níveis pré-operatórios de marcadores da homeostase lipídica similares a pacientes NR. No pós-operatório, pacientes R e NR tiveram alguma melhora de todos os marcadores de homeostase lipídica nos pós-operatórios de 3, 12 e 60 meses (RAMONA, $p \leq 0,050$ vs. pré-operatório). Esse benefício foi similar entre pacientes R e NR, embora alterações individuais desses marcadores entre os períodos pré-operatório e pós-operatórios estudados tenham sido mais significativas, precoces e/ou persistentes em pacientes R do que em pacientes NR. O mesmo comportamento dessas variáveis foi observado na comparação entre pacientes R-sr e pacientes R-cr (**Anexo G**).

- **hs144-3p**

Em pacientes R, a expressão de miRNA 144-3p se correlacionou inversamente com concentrações pré-operatórias de c-VLDL (Rho = -0,61; $p = 0,046$) e diretamente com concentrações pré-operatórias de ácidos biliares primários conjugados (Rho = -0,61; $p = 0,047$) e a expressão pré-operatória dos genes *abca1* (Rho = 0,78*; $p = 0,004$), *aldoc* (Rho = 0,95; $p < 0,001$) e *npc111*

($Rho = 0,75$; $p < 0,030$). Já em pacientes NR, a expressão de miRNA 144-3p apresentou correlação forte direta com concentrações pré-operatórias da soma total de ácidos biliares secundários conjugados ($Rho = -0,96$; $p = 0,003$). Não foram encontradas correlações entre miRNA 144-3p e as variáveis estudadas de ingestão alimentar ou microbiota (Jaccard).

- ***hs181a-5p***

Em pacientes R, a expressão de miRNA 181a-5p se correlacionou diretamente com concentrações de c-VLDL ($Rho = -0,61$; $p = 0,046$) e triglicérides ($Rho = -0,61$; $p = 0,047$) no período pós-operatório de 60 meses, bem como a expressão pré-operatória do gene *aldoc* no duodeno ($Rho = 0,86$; $p = 0,006$) e expressão pós-operatória do gene *cycl10* (. Já em pacientes NR a expressão de miRNA 181a-5p se correlacionou inversamente com concentrações de c-LDL ($Rho = -0,84$; $p = 0,018$), c-VLDL ($Rho = -0,85$; $p = 0,014$), colesterol total ($Rho = -0,83$; $p = 0,021$) e triglicérides ($Rho = -0,84$; $p = 0,018$) no período pós-operatório de 12 meses. Não foram encontradas correlações entre miRNA 181a-5p e as variáveis estudadas de ingestão alimentar, concentrações de ácidos biliares ou microbiota (Jaccard).

6.0. DISCUSSÃO

O desenvolvimento do presente estudo foi motivado pelas observações do estudo SURMetaGIT que, em conjunto, indicam alterações no metabolismo lipídico intestinal como potencial mecanismo propulsor da remissão sistêmica de DM2 após DGYR. Experimentalmente, miRNAs circulantes podem mediar a comunicação intercelular e servir como indicadores de alterações em tecidos.^{111;112} Em particular, uma associação entre a expressão de miRNAs circulantes e a expressão de miRNAs no pâncreas e em tecidos-alvo da insulina já foi observada, sugerindo que mudanças na expressão de miRNAs circulantes podem estar envolvidas na fisiopatologia do DM2.¹¹³

Estudos anteriores reportam diferenças na expressão de miRNAs entre indivíduos com obesidade e indivíduos saudáveis^{114;115} e entre indivíduos com DM2 e indivíduos normoglicêmicos⁷⁸. Alterações da expressão de miRNAs após DGYR^{99,116} e sua correlação com marcadores do metabolismo sistêmico^{116;117} também são reportadas. Entretanto, nenhum dos estudos disponíveis avaliou a correlação entre miRNAs circulantes e remissão de DM2 após DGYR e a heterogeneidade dos dados reportados até o momento ainda dificulta sua aplicação clínica no âmbito da cirurgia bariátrica.

No presente estudo, mulheres com obesidade e DM2 apresentaram expressões sistêmicas distintas de miRNAs 144-3p e 181a-5p, de acordo com o desfecho glicêmico alcançado 1 ano após DGYR. Ambos os miRNAs apresentaram boa acurácia em prever remissão completa de DM2 nos períodos pré-operatório e pós-operatório de 3 meses, respectivamente; o que indica seu potencial uso como biomarcadores precoces desse benefício metabólico. Além disso, observaram-se correlações entre esses miRNAs e variáveis intestinais e sistêmicas que sugerem um papel mediador da comunicação entre esses diferentes nichos após a cirurgia, possivelmente através da influência na expressão translacional de genes envolvidos no metabolismo lipídico.

Inicialmente, na fase de rastreamento do presente estudo, níveis plasmáticos pré-operatórios dos miRNAs 15a-5p, 20a-5p, 126-3p, 144-3p e 191-5p se associaram à remissão completa de DM2 após DGYR. Essas observações

sugeriram a potencial aplicação desses miRNAs como biomarcadores para prever remissão de DM2 em pacientes candidatas a essa técnica cirúrgica bariátrica. Adicionalmente, pacientes com remissão de DM2 apresentaram diminuição da expressão do miRNA-181a-5p após DGYR (vs. pré-operatório), bem como maior expressão pós-operatória dos miRNAs 24-3p, 29b3p, 149b-3p, 148b-3p e 425-5p do que pacientes sem esse benefício metabólico. Essas observações sugeriram potencial envolvimento mecanicista desses miRNAs na resposta glicêmica à DGYR, em especial o miRNA 181a-5p.

Entretanto, o presente estudo não dispôs de auxílio financeiro para a validação dos miRNAs rastreados como diferencialmente expressos. Nesse sentido, foi necessária a seleção dos miRNAs de maior interesse. O principal critério aplicado para norteá-la foi o desempenho individual de cada miRNA rastreado em prever o tipo de resposta glicêmica das participantes. O perfil de genes e vias fisiológicas de interesse por ele regulados, bem como sua correlação com variáveis bioquímicas marcadoras do metabolismo lipídico e glicêmico também foram considerados.

A expressão relativa dos miRNAs 126-3p e 144-3p (no pré-operatório) e os miRNAs 24-3p e 29b-3p (no pós-operatório) apresentaram boa acurácia em prever o tipo de resposta glicêmica das participantes (R ou NR) e/ou correlações significativas com marcadores da homeostase lipídica e glicêmica e foram selecionados para validação. O miRNA-181a-5p também foi selecionado para validação, por ter sido o único que a DGYR modificou no grupo de pacientes R. Uma análise de enriquecimento de vias das proteínas codificadas pelos genes de interesse que podem ser regulados conjuntamente pelos referidos miRNAs encontrou PTEN (fosfatase e homólogo de tensina) como proteína intermediária de uma conexão entre processos metabólicos lipídicos e a resposta à insulina (**Figura 14**).

A menor expressão pré-operatória do miRNA-144-3p em pacientes R (vs. NR) e a maior expressão pós-operatória do miRNA-181a-5p em pacientes R (vs. pré-operatório) foram validadas, por técnica analítica alvo (qRT-PCR). Dois efeitos adicionais foram observados: o miRNA-144-3p aumentou significativamente entre o pré-operatório e pós-operatório apenas em pacientes R, ficando sua expressão relativa semelhante a pacientes NR no pós-

operatório; já a expressão relativa do miRNA-181a-5p ficou significativamente menor em pacientes R no pós-operatório (vs. NR), sugerindo que a diminuição de sua expressão relativa é importante para se alcançar a homeostase glicêmica após DGYR.

À primeira vista, o aumento do miRNA-144-3p em pacientes R a níveis similares de pacientes NR sugeriu o enfraquecimento da potencial relação desse miRNA com a homeostase glicêmica, observada na fase de rastreamento. Entretanto, o miRNA-144-3p manteve uma boa acurácia em prever remissão pós-operatória de DM2 na fase de validação, com uma especificidade de 100% para esse fim. Adicionalmente, a maior expressão relativa de miRNA-144-3p em pacientes R foi associada à recidiva de DM2 no pós-operatório de 5 anos. Em conjunto, essas observações sugerem que quanto maior a expressão relativa circulante de miRNA-144-3p, maior o risco da paciente candidata à DGYR não atingir remissão completa de DM2 ou de sofrer recidiva da doença.

A relevância de miRNAs na regulação do metabolismo lipídico e glicêmico é amplamente documentada na literatura científica¹¹⁷⁻¹²⁴. Especificamente, o miRNA-144-3p mostra atividade epigenética na sinalização da insulina, metabolismo lipídico e adipogênese¹²⁵⁻¹²⁷. De seu lado, o miRNA-181a-5p se associa com a regulação de ambos os metabolismos lipídico e glicídico, que podem melhorar ou piorar de acordo com a superexpressão ou inibição desse miRNA, respectivamente^{128;129}.

No contexto das observações do SURMetaGIT, os dados disponíveis na literatura científica sugerem, portanto, possível influência mecanicista de miRNAs nos resultados metabólicos de cirurgias bariátricas. Nesse sentido, o presente estudo testou correlações da expressão dos miRNAs 144-3p e 181a-5p com achados bioquímicos, nutricionais, moleculares e de microbiota do estudo SURMetaGIT, que se mostraram direta ou indiretamente relacionados à remissão de DM2 após DGYR. Ambos esses miRNAs apresentaram correlações significativas com marcadores bioquímicos e moleculares da homeostase glicêmica em pacientes R, tanto no pré-operatório (miRNA 144-3p) quanto no pós-operatório de 60 meses (miRNA 181a-5p).

Em particular, em pacientes R, a expressão relativa de ambos os miRNAs

144-3p e 181a-5p apresentou correlação inversa ou direta com níveis circulantes de c-VLDL, respectivamente. Adicionalmente, em pacientes R, apenas o miRNA-144-3p se correlacionou diretamente com concentrações pré-operatórias de ácidos biliares primários conjugados; enquanto apenas o miRNA-181a-5p se correlacionou diretamente com triglicérides, no período pós-operatório de 60 meses. Esses dados sugerem possível relação dos miRNAs 144-3p e 181a-5p com alterações no transporte e/ou armazenamento de lipídios que podem influenciar a homeostase glicêmica, após DGYR.

Concordantemente, no presente estudo, o miRNA 144-3p se correlacionou ainda com a expressão duodenal de genes associados ao metabolismo de colesterol, lipídios e ácidos biliares, a saber: *ABCA1* e *NPC1*. O *abca1* codifica o transportador de cassette de ligação a ATP A1 (ABCA1), proteína crítica para o transporte de lipídios, principalmente efluxo celular de colesterol, cuja expressão é regulada pelo receptor nuclear X hepático (LXR)¹³⁰⁻¹³³. A proteína codificada por *NPC1* (do inglês, *Niemann–Pick type C1* - NPC1) também regula o transporte celular de colesterol e ácidos graxos, influenciando a síntese de hormônios esteroides e a homeostase lipídica. Alterações dessa proteína podem contribuir para o desenvolvimento de obesidade e complicações metabólicas, incluindo DM2.¹³⁴

Experimentalmente, Vallim e cols. demonstraram um papel da ativação do FXR na expressão do miR-144, que se comportou como um alvo direto desse receptor nuclear. Ao contrário do que nossas observações sugerem, a superexpressão do miR-144 em resposta ao FXR diminuiu a proteína ABCA1 hepática e o HDL plasmático, enquanto o silenciamento do miR-144 teve o efeito oposto.¹³⁵ Por outro lado, em resposta à ativação de LXR, há evidência de que a expressão de miR-144 ajude a tamponar a ativação descontrolada de ABCA1, em resposta a estados elevados de esterol.¹³⁶

Uma vez que a relação direta entre o miRNA-144-3p e *ABCA1* foi presentemente observada apenas no período pré-operatório, é possível que a maior expressão de miRNA-144-3p em nossas pacientes indique uma tentativa de compensar condições de alto teor de esterol, possivelmente advindos de desequilíbrios no seu metabolismo e relacionados com a fisiopatologia da DM2 associada à obesidade. Nesse contexto, quanto maior o desequilíbrio no

metabolismo lipídico, maior o risco dele não ser cirurgicamente revertido. Considerando-se que níveis aumentados de colesterol celular ativam FXR para promover a secreção de ácidos biliares,¹³⁷ a correlação direta de miRNA-144-3p com a soma pré-operatória de ácidos biliares primários conjugados em R e de ácidos biliares secundários conjugados em NR, presentemente observada, corrobora com essa hipótese.

Ácidos biliares conjugados são formados à partir da adição de moléculas de glicina ou taurina, um processo que os torna impermeáveis às membranas celulares e permite que altas concentrações persistam na bile e no conteúdo intestinal.¹³⁸ Além de desempenharem um papel crucial na emulsificação e absorção de lipídios no trato digestivo, os ácidos biliares estão envolvidos em diversas vias metabólicas, na dependência de sua interação com receptores específicos. Notadamente, ácidos biliares primários são os principais agonistas de FXR,¹³⁹ enquanto ácidos biliares secundários têm comparativamente maior afinidade com TGR5.¹⁴⁰ Em conjunto, essas observações sugerem que o processo de remissão de DM2 após DGYR possa envolver mecanismos que incluem a ativação da via FXR.

Ambos miRNAs 144-3p e 181a-5p se correlacionaram com a expressão duodenal pré-operatória de *ALDOC*. A proteína codificada por esse gene, aldolase C (*ALDOC*), pertence a uma família de enzimas aldolases glicolíticas que desempenham uma etapa crítica e reversível no catabolismo da glicose e da frutose. Através do catabolismo da glicose e da frutose, a *ALDOC* contribui para a produção de piruvato e, em última instância, de acetil-CoA, o bloco básico de construção do colesterol. Embora não esteja envolvida diretamente com o metabolismo lipídico, há evidências que *ALDOC* é regulada transcricionalmente por *Srebp2*, um regulador-chave do metabolismo do colesterol, e o catabolismo de carboidratos por essa enzima pode contribuir para a biossíntese de colesterol de novo.¹⁴¹

O miRNA-181a-5p se correlacionou ainda diretamente com a expressão relativa de *CXCL10*, no pós-operatório. A regulação positiva da transcrição de *CXCL10* é observada em condições de lipotoxicidade, o que reforça a hipótese do envolvimento de distúrbios no metabolismo lipídico na fisiopatologia do fenótipo do DM2 que pode ser revertido pela DGYR.¹⁴² A **Figura 15** ilustra o

enriquecimento de vias das proteínas que podem ser codificadas pelos genes de interesse codificados por miRNAs 144-3p e 181a-5p, onde se observa a inclusão das proteínas codificadas por *ABCA1*. Entretanto, a proteína PTEN é mantida, bem como proteínas marcadoras importantes do metabolismo do colesterol, incluindo HMGR (do inglês, *3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A redutase* e receptores de lipoproteínas de baixa densidade (LDLr).

PTEN é uma fosfatase dupla com atividades de fosfatase proteica e lipídica, inicialmente identificada como um supressor de tumor com funções reguladoras de crescimento e sobrevivência. Atualmente se especula que esses efeitos podem ser decorrentes do importante papel de PTEN na regulação da glicólise, gliconeogênese, síntese de glicogênio, metabolismo lipídico, bem como metabolismo mitocondrial.¹⁴³ Experimentalmente, a expressão ectópica de pten é acompanhada por redução do tamanho corporal, aumento do gasto de energia e baixo teor de gordura corporal^{143;144;146}, enquanto sua depleção no tecido adiposo, fígado, células β pancreáticas e músculos se associa a um aumento da sensibilidade à insulina, bem como à resistência ao diabetes induzido por dietas ricas em gordura¹⁴⁶.

A manutenção da homeostase do colesterol inclui sua biossíntese, captação, liberação de lipoproteínas no sangue, armazenamento por esterificação, degradação e conversão em ácidos biliares.¹⁴⁷ Tanto HMGR quanto LDLr participam ativamente nos processos de biossíntese e absorção de colesterol.¹⁴⁸ Notadamente, ambas essas proteínas são transcritas em função da quantidade de esteróis celulares, por uma família de fatores de transcrição chamados proteínas de ligação ao elemento regulador de esterol.¹⁴⁹

O presente estudo apresenta limitações que merecem ser discutidas. Estas incluem uma amostra razoavelmente pequena de pacientes que, embora tenha sido adequada para detectar diferenças na expressão relativa de miRNAs, pode ter dificultado encontrar relações dessas moléculas com variáveis nutricionais e de microbiota intestinal, por exemplo. Fatores nutricionais têm mostrado regular a expressão de miRNA em diferentes células/tecidos relacionados à obesidade, DM2 e outras doenças crônicas, com impacto no metabolismo¹⁵⁰ já a microbiota intestinal pode interagir com miRNAs e desempenhar um papel intrincado na regulação de doenças metabólicas.¹⁵¹ Em particular, pacientes com DM2 já

mostraram correlação negativa entre miR-122-5p e bactérias intestinais *Bacteriodes uniformis* e *Phascolarctobacterium*.¹⁵² No presente estudo, o número de amostras com espécies bacterianas específicas foi limitado e não permitiu a realização de uma análise de correlação. Foi possível calcular e comparar o índice de Jaccard, mas não observou-se significância estatística. Por outro lado, a amostra do presente estudo foi clinicamente e demograficamente homogênea, o que evitou, por exemplo, a interferência de fatores hormonais sexuais; entretanto, limitou a extrapolação de seus achados para pacientes do sexo masculino. Ademais, o rastreamento de miRNA não foi feito de forma *untarget*, mas em plataforma contendo um painel de miRNAs comumente detectados no plasma. Portanto, é possível que outros miRNAs não avaliados estejam envolvidos na regulação da homeostase glicêmica após DGYR.

Um desafio de alta complexidade técnica e científica foi a extração de miRNAs de amostras de plasma preservadas a -80°C, com poucos recursos financeiros. A estabilidade de miRNAs plasmáticos está diretamente relacionada ao grau de hemólise da amostra e o tipo de anticoagulante utilizado¹⁵³. Nesse sentido, o grau de hemólise das amostras foi analisado em espectrofotômetro ND2000® (®) (Thermo Fisher Scientific, USA, Bonney Lake, CA), onde 100% delas apresentaram baixa hemólise - absorbância inferior a 0,2, em comprimento de onda a 414nm. Além disso, houve cuidados particulares para o isolamento dos miRNAs das amostras: o uso do reagente TRIzol™ foi embasado em estudos comparativos que demonstraram sua eficiência no isolamento proteico¹⁵⁴ enquanto a seleção específica do *miRNeasy Serum/Plasma kit*, para a extração de miRNAs, foi motivada pela superioridade no rendimento, conforme evidenciado e documentado por investigações comparativas entre diversos kits comerciais para extração de miRNAs¹⁵⁵. A pré-amplificação do miRNA buscou ainda melhorar o rendimento da amostra e a sensibilidade analítica de array.¹⁵⁶

Por outro lado, o presente estudo se destacou da bibliografia corrente ao avaliar a expressão diferencial de miRNAs circulantes no pré-operatório de DGYR em mulheres obesas portadoras de DM2 com diferentes desfechos glicêmicos pós-operatórios. O principal critério para selecionar miRNAs diferencialmente expressos para validação foi seu desempenho em predizer o tipo de resposta glicêmica das participantes, a saber: com e sem remissão de

DM2. Para isso, o diagnóstico de remissão de DM2 foi determinado por critério referência, 1 ano após a cirurgia.¹⁵⁷ Ademais, além das 17 pacientes já avaliadas, a referida validação incluiu uma amostra externa de 11 mulheres obesas, selecionadas a partir dos mesmos critérios que as primeiras. O referido desenho metodológico constitui o ponto de maior força do presente estudo e nos permitiu identificar miRNA-144-3p como biomarcador de remissão de DM2 após DGYR.

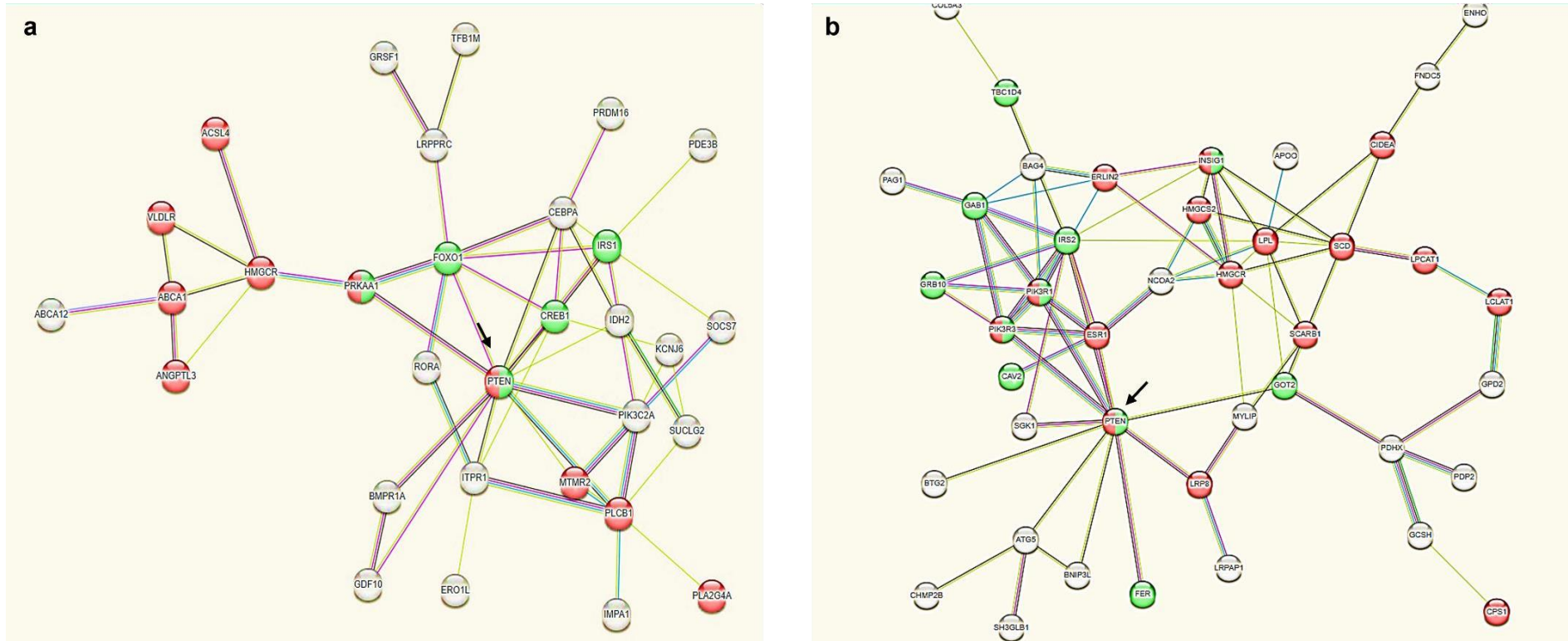


Figura 14. Vias potencialmente reguladas por miRNAs circulantes diferencialmente expressos no pré-operatório (a) e pós-operatório (b).
 Legenda. Genes de interesse codificados por miRNAs diferencialmente expressos, envolvidos no metabolismo lipídico (em vermelho) e na resistência/resposta à insulina (verde). Figura gerada automaticamente pela base de dados String (<https://string-db.org/>)

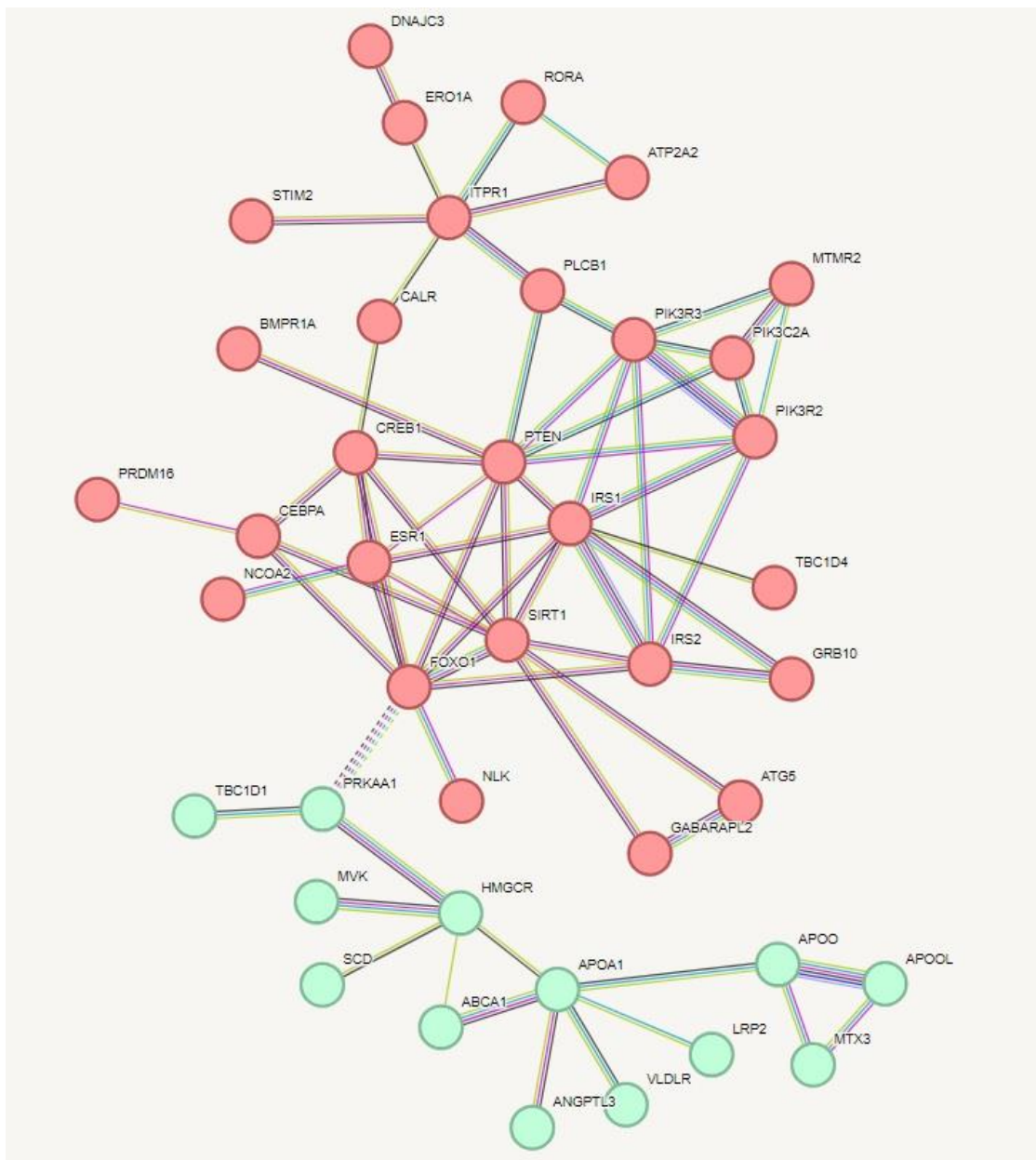


Figura 15. Vias potencialmente reguladas por miRNAs circulantes diferencialmente expressos no pré-operatório (a) e pós-operatório (b) de mulheres obesas com remissão completa de diabetes tipo 2 após derivação gástrica a Y de Roux

Legenda. Genes de interesse codificados por miRNAs diferencialmente expressos, envolvidos no metabolismo lipídico (em verde) e na resistência/resposta à insulina (vermelho). Figura gerada automaticamente pela base de dados String (<https://string-db.org/>), intervalo de confiança de 70%

7.0 CONCLUSÕES

Mulheres obesas submetidas à DGYR apresentaram diferentes expressões relativas plasmáticas de miRNA 144-3p e miRNA 181a-5p, na dependência da resposta glicêmica alcançada no pós-operatório de 1 ano. No pré-operatório, concentrações plasmáticas de miRNA 144-3p apresentaram boa acurácia para prever o tipo de resposta glicêmica alcançado no pós-operatório, sugerindo potencial aplicação como biomarcador não invasivo de remissão em mulheres obesas candidatas à DGYR. No pós-operatório, uma diminuição do miRNA 181a-5p após DGYR também foi marcadora da resposta glicêmica à cirurgia, sugerindo sua participação em vias bioquímicas envolvidas na remissão cirúrgica da doença. Adicionalmente, a expressão relativa plasmática de ambos miRNA 144-3p e miRNA 181a-5p se correlacionaram com marcadores do metabolismo lipídico previamente associados à remissão de DM2 após DGYR, reforçando a hipótese de que o metabolismo lipídico, especialmente metabolismo de colesterol, está relacionado com esse benefício metabólico.

REFERÊNCIAS

1. Sombra LRS, Anastasopoulou C. Pharmacologic Therapy For Obesity. [Updated 2022 Aug 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562269>.
2. Kirwan JP, Courcoulas AP, Cummings DE, Goldfine AB, Kashyap SR, Simonson DC, Arterburn DE, Gourash WF, Vernon AH, Jakicic JM, Patti ME, Wolski K, Schauer PR. Diabetes Remission in the Alliance of Randomized Trials of Medicine Versus Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes (ARMMS-T2D). *Diabetes Care*. 2022;45(7):1574-83.
3. Luesma MJ, Fernando J, Cantarero I, Lucea P, Santander S. Surgical Treatment of Obesity. Special Mention to Roux-en-Y Gastric Bypass and
4. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery. *Diabetes Care*. 2016;39(6):893-901.
5. Sala P, Torrinhas RSMM, Giannella-Neto D, Waitzberg DL. Relationship between gut hormones and glucose homeostasis after bariatric surgery. *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):87
6. Sala P, Machado NM, Torrinhas RSMM, Fonseca DC, Ferreira BA, Ishida RK, Guarda IFMS, de Moura EGH, Sakai P, Santo MA, Heymsfield SB, Corrêa-Giannella ML, Waitzberg DL. Genetic reprogramming of remnant duodenum may contribute to type 2 diabetes improvement after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*. 2022;99-100:111631
7. Duca FA, Waise TMZ, Pepler WT, Lam TKT. The metabolic impact of small intestinal nutrient sensing. *Nat Commun*. 2021;12(1):903
8. Sten Madsbad S, Dirksen C, Holst J. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *The Lancet*. 2014;2(2):152-64.
9. Okikawa, S., Kashihara, H., Shimada, M. et al. Effect of duodenal-jejunal bypass on diabetes in the early postoperative period. *Sci Rep*. 2023; 13,:1856
10. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic

- mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *Endocrinology*. 2009;150(6):2518-25
11. Al Assal K, Prifti E, Belda E, Sala P, Clément K, Dao MC, Doré J, Levenez F, Taddei CR, Fonseca DC, Rocha IM, Balmant BD, Thomas AM, Santo MA, Dias-Neto E, Setubal JC, Zucker JD, Belarmino G, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Gut Microbiota Profile of Obese Diabetic Women Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass and Its Association with Food Intake and Postoperative Diabetes Remission. *Nutrients*. 2020;12(2):278
 12. Sala P, Belarmino G, Machado NM, Cardinelli CS, Al Assal K, Silva MM, Fonseca DC, Ishida RK, Santo MA, de Moura EG, Sakai P, Guarda IF, da Silva ID, Rodrigues AS, Pereira CA, Heymsfield S, Doré J, Torrinhas RS, Giannella-Neto D, Waitzberg DL. The SURMetaGIT study: Design and rationale for a prospective pan-omics examination of the gastrointestinal response to Roux-en-Y gastric bypass surgery. *J Int Med Res*. 2016;44(6):1359-75.
 13. Taskinen, MR. Diabetic dyslipidaemia: from basic research to clinical practice*. *Diabetologia*. 2003; 46:733–49.
 14. Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, Ostolaza H, Martín C. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21(17):6275
 15. Hussain MM. Intestinal lipid absorption and lipoprotein formation. *Curr Opin Lipidol*. 2014;25(3):200-6.
 16. Cohen RV, Rubino F, Schiavon C, Cummings DE. Diabetes remission without weight loss after duodenal bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2012;8(5):e66-8.
 17. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. The mechanism of diabetes control after gastrointestinal bypass surgery reveals a role of the proximal small intestine in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Ann Surg*. 2006; 244(5):741-9.
 18. uhl AD, Wüstner D. Pathways and Mechanisms of Cellular Cholesterol Efflux-Insight From Imaging. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:83440.

19. Wang B, Tontonoz P. Liver X receptors in lipid signalling and membrane homeostasis. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(8):452-63.
20. Sala P, Machado NM, Torrinhas RSMM, Fonseca DC, Ferreira BA, Ishida RK, Guarda IFMS, de Moura EGH, Sakai P, Santo MA, Heymsfield SB, Corrêa-Giannella ML, Waitzberg DL. Genetic reprogramming of remnant duodenum may contribute to type 2 diabetes improvement after Roux-en-Y gastric bypass. *Nutrition*. 2022;99-100:111631.
21. Al Assal K, Prifti E, Belda E, Sala P, Clément K, Dao MC, Doré J, Levenez F, Taddei CR, Fonseca DC, Rocha IM, Balmant BD, Thomas AM, Santo MA, Dias-Neto E, Setubal JC, Zucker JD, Belarmino G, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Gut Microbiota Profile of Obese Diabetic Women Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass and Its Association with Food Intake and Postoperative Diabetes Remission. *Nutrients*. 2020 Jan 21;12(2):278.
22. Ambros V, Bartel B, Bartel DP, Burge CB, Carrington JC, Chen X, Dreyfuss G, Eddy SR, Griffiths-Jones S, Marshall M, Matzke M, Ruvkun G, Tuschl T. A uniform system for microRNA annotation. *RNA*. 2003;9(3):277-9.
23. Wightman B, Ha I, Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell*. 1993;75(5):855-62.
24. O'Brien J, Hayder H, Zayed Y, Peng C. Overview of MicroRNA Biogenesis, Mechanisms of Actions, and Circulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; A:9:402.
25. Agbu P, Carthew RW. MicroRNA-mediated regulation of glucose and lipid metabolism. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;22(6):425-438.
26. Catanzaro G, Besharat ZM, Chiacchiarini M, Abballe L, Sabato C, Vacca A, Borgiani P, Dotta F, Tesauro M, Po A, Ferretti E. Circulating MicroRNAs in Elderly Type 2 Diabetic Patients. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:6872635.
27. Pheiffer C, Dias S, Mendham AE, Jack B, Willmer T, Eshibona N et al. Changes in subcutaneous adipose tissue microRNA expression in response to exercise training in African women with obesity. *Sci Rep*.

- 2022;12:18408.
28. Zeinali F, Aghaei Zarch SM, Jahan-Mihan A, Kalantar SM, Vahidi Mehrjardi MY, Fallahzadeh H, Hosseinzadeh M, Rahmanian M, Mozaffari-Khosravi H. Circulating microRNA-122, microRNA-126-3p and microRNA-146a are associated with inflammation in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus: A case control study. *PLoS One*. 2021;16(6):e0251697
 29. Taylor HJ, Hung YH, Narisu N, Erdos MR, Kanke M, Yan T, Grenko CM, Swift AJ, Bonnycastle LL, Sethupathy P, Collins FS, Taylor DL. Human pancreatic islet microRNAs implicated in diabetes and related traits by large-scale genetic analysis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2023;14:120(7)e:2206797120.
 30. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [online]. 10th ed. Bruxelles: International Diabetes Federation; 2021. Available from: <https://diabetesatlas.org>.
 31. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet*. 2014;383(9911):69-82.
 32. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022;399(10322):394-405.
 33. Zhu W, Niu X, Wang M, Li Z, Jiang HK, Li C, Caton SJ, Bai Y. Endoplasmic reticulum stress may be involved in insulin resistance and lipid metabolism disorders of the white adipose tissues induced by high-fat diet containing industrial trans-fatty acids. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1625-38
 34. Couture P, Tremblay AJ, Kelly I, Lemelin V, Droit A, Lamarche B. Key intestinal genes involved in lipoprotein metabolism are downregulated in dyslipidemic men with insulin resistance. *J Lipid Res*. 2014;55(1):128-37.
 35. He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity. *Diabetes*. 2001;50(4):817-23.

36. Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2004;350(7):664-71.
37. Kirwan JP, Courcoulas AP, Cummings DE, Goldfine AB, Kashyap SR, Simonson DC, Arterburn DE, Gourash WF, Vernon AH, Jakicic JM, Patti ME, Wolski K, Schauer PR. Diabetes Remission in the Alliance of Randomized Trials of Medicine Versus Metabolic Surgery in Type 2 Diabetes (ARMMS-T2D). *Diabetes Care*. 2022;45(7):1574-83.
38. Luesma MJ, Fernando J, Cantarero I, Lucea P, Santander S. Surgical Treatment of Obesity. Special Mention to Roux-en-Y Gastric Bypass and Vertical Gastrectomy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:867838.
39. Okikawa S, Kashihara H, Shimada M, Yoshikawa K, Tokunaga T, Nishi M, Takasu C, Wada Y, Yoshimoto T. Effect of duodenal-jejunal bypass on diabetes in the early postoperative period. *Sci Rep*. 2023;13(1):1856.
40. Borgeraas H, Hofsø D, Hertel JK, Hjelmessaeth J. Comparison of the effect of Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy on remission of type diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 2020;21(6):e13011.
41. Tsilingiris D, Koliaki C, Kokkinos A. Remission of Type 2 Diabetes Mellitus after Bariatric Surgery: Fact or Fiction? *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(17):3171.
42. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, Proietto J, Bailey M, Anderson M. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(3):316-23.
43. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery. *Diabetes Care*. 2016;39(6):893-901.
44. Xie C, Jones KL, Rayner CK, Wu T. Enteroendocrine Hormone Secretion and Metabolic Control: Importance of the Region of the Gut Stimulation. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):790.
45. Knop FK. Resolution of type 2 diabetes following gastric bypass surgery: involvement of gut-derived glucagon and glucagonotropic signalling?

- Diabetologia*. 2009;52(11):2270-76.
46. Jiang, H., Pang, S., Zhang, Y. et al. A phase 1b randomised controlled trial of a glucagon-like peptide-1 and glucagon receptor dual agonist IBI362 (LY3305677) in Chinese patients with type 2 diabetes. *Nat Commun*. 2022;13:3613.
 47. Staels B, Fonseca VA. Bile acids and metabolic regulation: mechanisms and clinical responses to bile acid sequestration. *Diabetes Care*. 2009;32:2:S237-45.
 48. Holter MM, Chirikjian MK, Govani VN, Cummings BP. TGR5 Signaling in Hepatic Metabolic Health. *Nutrients*. 2020;26:12(9):2598.
 49. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, Bernier R, Larsen PR, Holst JJ, Badman MK, Maratos-Flier E, Mun EC, Pihlajamaki J, Auwerx J, Goldfine AB. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17(9):1671-7.
 50. Chávez-Carbajal A, Pizano-Zárate ML, Hernández-Quiroz F, Ortiz-Luna GF, Morales-Hernández RM, De Sales-Millán A, Hernández-Trejo M, García-Vite A, Beltrán-Lagunes L, Hoyo-Vadillo C, García-Mena J. Characterization of the Gut Microbiota of Individuals at Different T2D Stages Reveals a Complex Relationship with the Host. *Microorganisms*. 2020;8(1):94.
 51. M de Vos W, Tilg H, Hul MV, Cani PD. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022;71(5):1020-32.
 52. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis GA, Vogiatzi G, Papaioannou S, Deftereos S, Tousoulis D. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):50-9.
 53. Kong LC, Tap J, Aron-Wisnewsky J, Pelloux V, Basdevant A, Bouillot JL, Zucker JD, Doré J, Clément K. Gut microbiota after gastric bypass in human obesity: increased richness and associations of bacterial genera with adipose tissue genes. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(1):16-24.
 54. International Human Genome Sequencing Consortium. Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature*. 2004;431:931–45.

55. Palazzo AF, Lee ES. Non-coding RNA: what is functional and what is junk? *Frontiers*.2015;6(2):1-11.
56. The ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature*.2012;489:57–74.
57. Logsdon GA, Vollger MR, Eichler EE. Long-read human genome sequencing and its applications. *Nat Rev Genet*. 2020;21(10):597-614.
58. Fort RS, Chavez S, Trinidad Barnech JM, Oliveira-Rizzo C, Smircich P, Sotelo-Silveira JR, Duhagon MA. Current Status of Regulatory Non-Coding RNAs Research in the Tritryp. *Noncoding RNA*. 2022;18(4):54.
59. Reinhart BJ, Slack FJ, Basson M, Pasquinelli AE, Bettinger JC, Rougvie AE, Horvitz HR, Ruvkun G. The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*. 2000;403(6772):901-6.
60. Llave C, Kasschau KD, Rector MA, Carrington JC. Endogenous and silencing-associated small RNAs in plants. *Plant Cell*. 2002;14(7):1605-19.
61. Pawlica P, Yario TA, White S, Wang J, Moss WN, Hui P, Vinetz JM, Steitz JA. SARS-CoV-2 expresses a microRNA-like small RNA able to selectively repress host genes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(52):e2116668118.
62. Mathur M, Nair A, Kadoo N. Plant-pathogen interactions: MicroRNA-mediated trans-kingdom gene regulation in fungi and their host plants. *Genomics*. 2020;112(5):3021-35.
63. Zhao C, Zhou Z, Zhang T, Liu F, Zhang CY, Zen K, Gu H. Salmonella small RNA fragment Sal-1 facilitates bacterial survival in infected cells via suppressing iNOS induction in a microRNA manner. *Sci Rep*. 2017;7(1):16979.
64. Ramalingam P, Palanichamy JK, Singh A, Das P, Bhagat M, Kassab MA, Sinha S, Chattopadhyay P. Biogenesis of intronic miRNAs located in clusters by independent transcription and alternative splicing. *RNA*. 2014;20(1):76-87.
65. Tian S, Wang J, Zhang F, Wang D. Comparative Analysis of microRNA Binding Site Distribution and microRNA-Mediated Gene Expression

- Repression of Oncogenes and Tumor Suppressor Genes. *Genes (Basel)*. 2022;13(3):481.
66. Selbach M, Schwanhäusser B, Thierfelder N, Fang Z, Khanin R, Rajewsky N. Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature*. 2008;455(7209):58-63.
 67. Kozomara A, Griffiths-Jones S. miRBase: annotating high confidence microRNAs using deep sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2014;42:D68-73.
 68. Rupaimoole R, Slack FJ. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(3):203-22.
 69. Wojciechowska G, Szczerbinski L, Kretowski M, Niemira M, Hady HR, Kretowski A. Exploring microRNAs as predictive biomarkers for type 2 diabetes mellitus remission after sleeve gastrectomy: A pilot study. *Obesity*. 2022;30(2):435-46.
 70. Rykova E, Ershov N, Damarov I, Merkulova T. SNPs in 3'UTR miRNA Target Sequences Associated with Individual Drug Susceptibility. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(22):13725.
 71. Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014;15(8):509-24.
 72. Kim YY, Min H, Kim H, Choi YM, Liu HC, Ku SY. Differential MicroRNA Expression Profile of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiac Lineage Cells. *Tissue Eng Regen Med*. 2017;14(2):163-9.
 73. Ghafouri-Fard S, Niazi V, Taheri M. Role of miRNAs and lncRNAs in hematopoietic stem cell differentiation. *Noncoding RNA Res*. 2020;6(1):8- 14.
 74. Hwang HW, Mendell JT. MicroRNAs in cell proliferation, cell death, and tumorigenesis. *Br J Cancer*. 2006;94(6):776-80.
 75. Makarova J, Turchinovich A, Shkurnikov M, Tonevitsky A. Extracellular miRNAs and Cell-Cell Communication: Problems and Prospects. *Trends Biochem Sci*. 2021;46(8):640-51.

76. Mishra S, Bahinipati J, Sarangi R, Mohapatra SR, Das S, Mishra A. A comprehensive overview on Micro RNA signature in type 2 diabetes Mellitus and its complications. *Indian J Clin Biochem.* 2022;5:1-8.
77. Iacomino G, Siani A. Role of microRNAs in obesity and obesity-related diseases. *Genes Nutr.* 2017;25:12-23.
78. Zampetaki A, Kiechl S, Drozdov I, Willeit P, Mayr U, Prokopi M, Mayr A, Weger S, Oberhollenzer F, Bonora E, Shah A, Willeit J, Mayr M. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes. *Circ Res.* 2010; 107(6):810-7.
79. Zhang B, Xing L, Wang B. Dysregulation of Circulating miR-24-3p in Children with Obesity and Its Predictive Value for Metabolic Syndrome. *Obes Facts.* 2021;14(5):456-62.
80. 100. Zhang BH, Shen CA, Zhu BW, An HY, Zheng B, Xu SB, Sun JC, Sun PC, Zhang W, Wang J, Liu JY, Fan YQ. Insight into miRNAs related with glucometabolic disorder. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:657-65
81. Greco M, Mirabelli M, Salatino A, Accattato F, Aiello V, Brunetti FS, Chiefari E, Pullano SA, Fiorillo AS, Foti DP, Brunetti A. From Euglycemia to Recent Onset of Type 2 Diabetes Mellitus: A Proof-of-Concept Study on Circulating microRNA Profiling Reveals Distinct, and Early microRNA Signatures. *Diagnostics.* 2023 Jul 21;13(14):2443.
82. Abu-Farha M, Cherian P, Al-Khairi I, Nizam R, Alkandari A, Arefanian H, Tuomilehto J, Al-Mulla F, Abubaker J. Reduced miR-181d level in obesity and its role in lipid metabolism via regulation of ANGPTL3. *Sci Rep.* 2019;9:11866 .
83. Refeat MM, Hassan NA, Ahmad IH, Mostafa ERM, Amr KS. Correlation of circulating miRNA-33a and miRNA-122 with lipid metabolism among Egyptian patients with metabolic syndrome. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021;19(1):147.
84. Monfared YK, Honardoost M, Sarookhani MR, Farzam SA. Circulating miR-135 May Serve as a Novel Co-biomarker of HbA1c in Type 2 Diabetes. *Appl Biochem Biotechnol.* 2020;191(2):623-30.

85. Zhang BH, Shen CA, Zhu BW, An HY, Zheng B, Xu SB, Sun JC, Sun PC, Zhang W, Wang J, Liu JY, Fan YQ. Insight into miRNAs related with glucometabolic disorder. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:657-65.
86. Dalgaard LT, Eliasson L. An 'alpha-beta' of pancreatic islet microribonucleotides. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017;88:208-19.
87. Dávalos A, Goedeke L, Smibert P, Ramírez CM, Warriar NP, Andreo U, Cirera-Salinas D, Rayner K, Suresh U, Pastor-Pareja JC, Esplugues E, Fisher EA, Penalva LO, Moore KJ, Suárez Y, Lai EC, Fernández-Hernando C. miR-33a/b contribute to the regulation of fatty acid metabolism and insulin signaling. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(22):9232-7.
88. Melkman-Zehavi T, Oren R, Kredo-Russo S, Shapira T, Mandelbaum AD, Rivkin N, Nir T, Lennox KA, Behlke MA, Dor Y, Hornstein E. miRNAs control insulin content in pancreatic β -cells via downregulation of transcriptional repressors. *EMBO J.* 2011 ;30(5):835-45.
89. Goedeke L, Rotllan N, Canfrán-Duque A, Aranda JF, Ramírez CM, Araldi E, Lin CS, Anderson NN, Wagschal A, de Cabo R, Horton JD, Lasunción MA, Näär AM, Suárez Y, Fernández-Hernando C. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med.* 2015;21(11):1280-9.
90. Vedhachalam C, Duong PT, Nickel M, Nguyen D, Dhanasekaran P, Saito H, Rothblat GH, Lund-Katz S, Phillips MC. Mechanism of atp-binding cassette transporter a1-mediated cellular lipid efflux to apolipoprotein a-i and formation of high density lipoprotein particles. *The Journal of biological chemistry.* 2007;282:25123–130.
91. Sucharita S, Ashwini V, Prabhu JS, Avadhany ST, Ayyar V, Bantwal G. The Role of Circulating MicroRNA in the Regulation of Beta Cell Function and Insulin Resistance among Indians with Type 2 Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018;22(6):770-73.
92. Adlakha YK, Khanna S, Singh R, Singh VP, Agrawal A, Saini N. Pro-apoptotic miRNA-128-2 modulates ABCA1, ABCG1 and RXR α expression and cholesterol homeostasis. *Cell Death Dis.* 2013;4(8):e780.

93. Goedeke L, Rotllan N, Canfrán-Duque A, Aranda JF, Ramírez CM, Araldi E, Lin CS, Anderson NN, Wagschal A, de Cabo R, Horton JD, Lasunción MA, Näär AM, Suárez Y, Fernández-Hernando C. MicroRNA-148a regulates LDL receptor and ABCA1 expression to control circulating lipoprotein levels. *Nat Med.* 2015;21(11):1280-9.
94. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000;106(4):473-81.
95. Liang J, Liu C, Qiao A, Cui Y, Zhang H, Cui A, Zhang S, Yang Y, Xiao X, Chen Y, Fang F, Chang Y. MicroRNA-29a-c decrease fasting blood glucose levels by negatively regulating hepatic gluconeogenesis. *J Hepatol.* 2013;58(3):535-42.
96. Tryggstad JB, Teague AM, Sparling DP, Jiang S, Chernausek SD. Macrophage-Derived microRNA-155 Increases in Obesity and Influences Adipocyte Metabolism by Targeting Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma. *Obesity.* 2019;27(11):1856-64.
97. Ying W, Riopel M, Bandyopadhyay G, Dong Y, Birmingham A, Seo JB, Ofrecio JM, Wollam J, Hernandez-Carretero A, Fu W, Li P, Olefsky JM. Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate In Vivo and In Vitro Insulin Sensitivity. *Cell.* 2017;171(2):372-84..
98. Heyn GS, Corrêa LH, Magalhães KG. The Impact of Adipose Tissue-Derived miRNAs in Metabolic Syndrome, Obesity, and Cancer. *Front Endocrinol.* 2020;11:563816.
99. Alkandari A, Ashrafian H, Sathyapalan T, Sedman P, Darzi A, Holmes E, Athanasiou T, Atkin SL, Gooderham NJ. Improved physiology and metabolic flux after Roux-en-Y gastric bypass is associated with temporal changes in the circulating microRNAome: a longitudinal study in humans. *BMC Obes.* 2018;5:20.
100. Atkin SL, Ramachandran V, Yousri NA, Benurwar M, Simper SC, McKinlay R, Adams TD, Najafi-Shoushtari SH, Hunt SC. Changes in Blood microRNA Expression and Early Metabolic Responsiveness 21 Days Following Bariatric Surgery. *Front Endocrinol.* 2019;9:773.

101. Bae YU, Kim Y, Lee H, Kim H, Jeon JS, Noh H, Han DC, Ryu S, Kwon SH. Bariatric Surgery Alters microRNA Content of Circulating Exosomes in Patients with Obesity. *Obesity*. 2019;27(2):264-71.
102. Ortega FJ, Mercader JM, Moreno-Navarrete JM, Nonell L, Puigdecenet E, Rodriguez-Hermosa JI, Rovira O, Xifra G, Guerra E, Moreno M, Mayas D, Moreno-Castellanos N, Fernández-Formoso JA, Ricart W, Tinahones FJ, Torrents D, Malagón MM, Fernández-Real JM. Surgery-Induced Weight Loss Is Associated With the Downregulation of Genes Targeted by MicroRNAs in Adipose Tissue. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):E1467-76.
103. Nunez Lopez YO, Coen PM, Goodpaster BH, Seyhan AA. Gastric bypass surgery with exercise alters plasma microRNAs that predict improvements in cardiometabolic risk. *Int J Obes*. 2017;41(7):1121-30.
104. Guo, W., Han, H., Wang, Y. et al. miR-200a regulates Rheb-mediated amelioration of insulin resistance after duodenal–jejunal bypass. *Int J Obes*. 2016;40:1222–32.
105. Prudêncio APA, Fonseca DC, Machado NM, Alves JTM, Sala P, Fernandes GR, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Red Meat Intake, Indole-3-Acetate, and Dorea longicatena Together Affect Insulin Resistance after Gastric Bypass. *Nutrients*. 2023 Feb 27;15(5):1185. Al Assal K, Prifti E, Belda E, Sala P, Clément K, Dao MC, Doré J, Levenez F, Taddei CR, Fonseca DC, Rocha IM, Balmant BD, Thomas AM, Santo MA, Dias-Neto E, Setubal JC, Zucker JD, Belarmino G, Torrinhas RS, Waitzberg DL. Gut Microbiota Profile of Obese Diabetic Women Submitted to Roux-en-Y Gastric Bypass and Its Association with Food Intake and Postoperative Diabetes Remission. *Nutrients*. 2020 Jan 21;12(2):278.
106. Regina Mara Fisberg RM, Marchioni DML, Colucci ACA. Avaliação do consumo alimentar e da ingestão de nutrientes na prática clínica. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53-5.
107. Chiarello P, Molina MC, Monteiro JP, Pfrimer K, Tremeschin MH, Pinheiro Vanucci H. Tabela para avaliação de consumo alimentar em medidas caseiras. São Paulo; Atheneu; 5 ed; 2005. 131 p. ilus, tab, graf.

108. Callahan BJ, McMurdie PJ, Rosen MJ, Han AW, Johnson AJ, Holmes SP. DADA2: High-resolution sample inference from Illumina amplicon data. *Nat Methods*. 2016;13(7):581-3.
109. Beccati A, Gerken J, Quast C, Yilmaz P, Glöckner FO. SILVA tree viewer: interactive web browsing of the SILVA phylogenetic guide trees. *BMC Bioinformatics*. 2017;18(1):433.
110. Machado NM. Impacto da Derivação Gástrica em Y-de-Roux [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo;2018.
111. Kosaka N, Iguchi H, Yoshioka Y, Takeshita F, Matsuki Y, Ochiya T. Secretory mechanisms and intercellular transfer of microRNAs in living cells. *J Biol Chem*. 2010;285(23):17442-52.
112. Laterza OF, Lim L, Garrett-Engele PW, Vlasakova K, Muniappa N, Tanaka WK, Johnson JM, Sina JF, Fare TL, Sistare FD, Glaab WE. Plasma MicroRNAs as sensitive and specific biomarkers of tissue injury. *Clin Chem*. 2009;55(11):1977-83.
113. Seyhan, A., Nunez Lopez, Y., Xie, H. et al. Pancreas-enriched miRNAs are altered in the circulation of subjects with diabetes: a pilot cross-sectional study. *Sci Rep*. 2016;6:31479.
114. Assmann TS, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martínez JA. Circulating adiposity-related microRNAs as predictors of the response to a low-fat diet in subjects with obesity. *J Cell Mol Med*. 2020 Mar;24(5):2956-67.
115. Landrier JF, Derghal A, Mounien L. MicroRNAs in Obesity and Related Metabolic Disorders. *Cells*. 2019;8(8):859.
116. Bae YU, Kim Y, Lee H, Kim H, Jeon JS, Noh H, Han DC, Ryu S, Kwon SH. Bariatric Surgery Alters microRNA Content of Circulating Exosomes in Patients with Obesity. *Obesity*. 2019;27(2):264-71.
117. Zhang M, Sun W, Zhou M, Tang Y. MicroRNA-27a regulates hepatic lipid metabolism and alleviates NAFLD via repressing FAS and SCD1. *Sci Rep*. 2017;7:14493.
118. Zhai T, Dou M, Ma Y, Wang H, Liu F, Zhang L, Chong T, Wang Z, Xue L. Lipid metabolism-related miRNAs with potential diagnostic roles in prostate cancer. *Lipids in Health and Disease*. 2023;22-39.

119. Rayner KJ, Moore KJ. MicroRNA Control of High-Density Lipoprotein Metabolism and Function. *Circulation Research*. 2014; 114:183–92.
120. Hanin G, Yayon N, Tzur Y, Haviv R, Bennett ER, Udi S, Yoganathan R, Krishnamoorthy YR, Kotsiliti E, Zangen R, Efron B, Tam J, Pappo O, Shteyer E, Pikarsky E, Heikenwalder M, Greenberg DS, Soreq H. miRNA-132 induces hepatic steatosis and hyperlipidaemia by synergistic multitarget suppression. *Gut*. 2018;67:1124–34.
121. Al-Mahayni S, Ali M, Khan M, Jamsheer F, Moin ASM, Butler AE. Glycemia-Induced miRNA Changes: A Review. *Int J Mol Sci*. 2023;24(8):7488.
122. Da'as SI, Ahmed I, Hasan WH, Abdelrahman DA, Aliyev E, Nisar S, Bhat AA, Joglekar MV, Hardikar AA, Fakhro KA, Al-Shabeeb Akil AS. The link between glycemic control measures and eye microvascular complications in a clinical cohort of type 2 diabetes with microRNA-223-3p signature. *Journal of Translational Medicine*. 2023;21:171.
123. Flowers E, Aouizera BE, Kanaya AM, Florez JC, Gong X, Zhang L. MicroRNAs Associated With Incident Diabetes in the Diabetes Prevention Program. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2023;108(6):e306–e312.
124. Mononen N, Lyytikäinen LP, Seppälä I, Mishra PP, Juonala MM, Melanie Waldenberger M, Klopp N, Illig T, Leiviskä J, Loo B-M, Laaksonen R, Oksala N, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Raitakari O, Lehtimäki T, Raitoharju E. Whole blood microRNA levels associate with glycemic status and correlate with target mRNAs in pathways important to type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2019;9:8887.
125. Ye Z, Cheng M, Fan L, Ma J, Zhang Y, Gu P, Xie Y, You X, Zhou M, Wang B, Chen W. Plasma microRNA expression profiles associated with zinc exposure and type 2 diabetes mellitus: Exploring potential role of miR-144-3p in zinc-induced insulin resistance. *Environ Int*. 2023;172:107807.
126. Zhang, S., Liu, X., Wang, J. et al. Targeting ferroptosis with miR-144-3p to attenuate pancreatic β cells dysfunction via regulating USP22/SIRT1 in type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14:89.

127. Zhu H, Leung SW. Identification of microRNA biomarkers in type 2 diabetes: a meta-analysis of controlled profiling studies. *Diabetologia*. 2015;58:900–11.
128. Yadav AK, Sata TN, Verma D, Mishra AK, Sah AK, Hossain MM, Pant K, Venugopal SK. Free fatty acid-induced miR-181a-5p stimulates apoptosis by targeting XIAP and Bcl2 in hepatic cells. *Life Sci*. 2022;301:120625.
129. Zhuang X, Chen Y, Wu Z, Xu Q, Chen M, Shao M, Cao X, Zhou Y, Xie M, Shi Y, Zeng Y, Bu H. Mitochondrial miR-181a-5p promotes glucose metabolism reprogramming in liver cancer by regulating the electron transport chain. *Carcinogenesis*. 2020; 41(7):972-83.
130. Costet P, Lalanne F, Gerbod-Giannone MC, Molina JR, Fu X, Lund EG, Gudas LJ, Tall AR. Retinoic acid receptor-mediated induction of abca1 in macrophages. *Mol Cell Biol*. 2003; 23:7756–66.
131. Im SS, Osborne TF. Liver x receptors in atherosclerosis and inflammation. *Circ Res*. 2011;108:996–1001.
132. Yasuda T, Grillot D, Billheimer JT, Briand F, Delerive P, Huet S, Rader DJ. Tissue-specific liver x receptor activation promotes macrophage reverse cholesterol transport in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:781–86.
133. Venkateswaran A, Laffitte BA, Joseph SB, Mak PA, Wilpitz DC, Edwards PA, Tontonoz P. Control of cellular cholesterol efflux by the nuclear oxysterol receptor lxr alpha. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:12097–102.
134. Lamri A, Pigeyre M, Garver WS, Meyre D. The Extending Spectrum of NPC1-Related Human Disorders: From Niemann-Pick C1 Disease to Obesity. *Endocr Rev*. 2018;39(2):192-220.
135. Aguiar Vallim T, Tarling E, Kim T, Civelek M, Baldan A, Esau C, Edwards P. MicroRNA-144 Regulates Hepatic ABCA1 and Plasma HDL Following Activation of the Nuclear Receptor FXR. *Circ Res*. 2013;112(12):1602-12.
136. Ramirez CM, Rotllan N, Vlassov AV, Davalos A, Li M, Goedeke L, Aranda JF, Cirera-Salinas D, Araldi E, Salerno A, Wanschel AC, Zavadil J, Castrillo A, Jungsu K, Suarez Y, Fernandez- Hernandez C. Control of cholesterol metabolism and plasma hdl levels by mirna-144. *Circ Res*. 2013; 112(12):1592-1601.

137. Zhang Y, Edwards PA. Fxr signaling in metabolic disease. *FEBS Lett.* 2008;582:10–18.
138. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med.* 1999;159(22):2647-58.
139. Cariou B, Staels B (2007) FXR: a promising target for the metabolic syndrome? *Trends Pharmacol Sci* 28: 236–43.
140. Duboc H, Taché Y, Hofmann AF. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. *Dig Liver Dis.* 2014;46(4):302-12.
141. Votava JA, John SV, Li Z, Fan J, Parks BW. Hepatic Aldolase C Regulates the Conversion of Carbohydrates Into De Novo Cholesterol Biosynthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40:A225.
142. Tomita K, Kabashima A, Freeman BL, Bronk SF, Hirsova P, Ibrahim SH. Mixed Lineage Kinase 3 Mediates the Induction of CXCL10 by a STAT1-Dependent Mechanism During Hepatocyte Lipotoxicity. *J Cell Biochem.* 2017;118(10):3249-59.
143. Chen CY, Chen J, He L, Stiles BL. PTEN: Tumor Suppressor and Metabolic Regulator. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:338.
144. Venniyoor A. PTEN: A Thrifty Gene That Causes Disease in Times of Plenty? *Front Nutr.* 2020;7:81.
145. Huang W, Queen NJ, McMurphy TB, Ali S, Cao L. Adipose PTEN regulates adult adipose tissue homeostasis and redistribution via a PTEN-leptin-sympathetic loop. *Mol Metab.* 2019;30:48-60.
146. Li YZ, Di Cristofano A, Woo M. Metabolic Role of PTEN in Insulin Signaling and Resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2020;10(8):a036137.
147. Weber LW, Boll M, Stampfl A. Maintaining cholesterol homeostasis: sterol regulatory element-binding proteins. *World J Gastroenterol.* 2004;10:3081–87.
148. Espenshade PJ, Hughes AL. Regulation of sterol synthesis in eukaryotes. *Annu Rev Genet.* 2007;41:401–27.
149. Trapani L, Segatto M, Pallottini V. Regulation and deregulation of cholesterol homeostasis: The liver as a metabolic "power station". *World J Hepatol.* 2012;4(6):184-90.

150. Fontalba-Romero MI, Lopez-Enriquez S, Lago-Sampedro A, García-Escobar E, Pastori RL, Domínguez-Bendala J, Álvarez-Cubela S, Valdes S, Rojo G, Garcia-Fuentes E, Labajos-Manzanares MT, García-Serrano S. Association between the Mediterranean Diet and Metabolic Syndrome with Serum Levels of miRNA in Morbid Obesity. *Nutrients*. 2021;13(2):436.
151. Casado-Bedmar M, Viennois E. MicroRNA and Gut Microbiota: Tiny but Mighty-Novel Insights into Their Cross-talk in Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis and Therapeutics. *J Crohns Colitis*. 2022;16(6):992-1005.
152. Li L, Li C, Lv M, Hu Q, Guo L, Xiong D. Correlation between alterations of gut microbiota and miR-122-5p expression in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Transl Med*. 2020;8(22):1481.
153. Glinge C, Clauss S, Boddum K, Jabbari R, Jabbari J, Risgaard B, Tomsits P, Hildebrand B, Kääb S, Wakili R, Jespersen T, Tfelt-Hansen J. Stability of Circulating Blood-Based MicroRNAs - Pre-Analytic Methodological Considerations. *PLoS One*. 2017;12(2):e0167969.
154. Simões, A.E., Pereira, D.M., Amaral, J.D. et al. Efficient recovery of proteins from multiple source samples after trizol or trizolLS RNA extraction and long-term storage. *BMC Genomics*. 2013;14:181.
155. Sriram H, Khanka T, Kedia S, Tyagi P, Ghogale S, Deshpande N, Chatterjee G, Rajpal S, Patkar NV, Subramanian PG, Gujral S, Hasan S, Tembhare PR. Improved protocol for plasma microRNA extraction and comparison of commercial kits. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(3):030705.
156. Feldman AL, Costouros NG, Wang E, Qian M, Marincola FM, Alexander HR, Libutti SK: Vantagens da amplificação de mRNA para análise de microarranjos. *Biotechnics*. 2002;33(4): 906-12.
157. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, McLaughlin S, Phillips GL 2nd, Robertson RP, Rubino F, Kahn R, Kirkman MS. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*. 2009;32(11):2133-5.

8.0 ANEXOS

Anexo A. Aprovação do protocolo de estudo pela Comissão de Ética local



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES NA EXPRESSÃO DE GENES GÁSTRICOS E INTESTINAIS EM PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 APÓS GASTROPLASTIA REDUTORA A Y-ROUX

Pesquisador: Dan Linetzky Waitzberg

Área Temática: Genética Humana:

(Haverá envio para o exterior de material genético ou qualquer material biológico humano para obtenção de material genético, salvo nos casos em que houver cooperação com o Governo Brasileiro;);

Versão: 5

CAAE: 19339913.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP
FUNDAÇÃO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SÃO PAULO

DADOS DA NOTIFICAÇÃO

Tipo de Notificação: Outros

Detalhe: Desmembramento do estudo e relatório parcial

Justificativa: O desmembramento do estudo tem o intuito de originar uma tese de Doutorado,

Data do Envio: 05/11/2018

Situação da Notificação: Parecer Consubstanciado Emitido

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.008.635

Apresentação da Notificação:

Nova documentação foi encaminhada

Objetivo da Notificação:

Inclui o Relatório Parcial, bem como Emenda para análise de miRNA (Subprojeto de Pós Graduação)

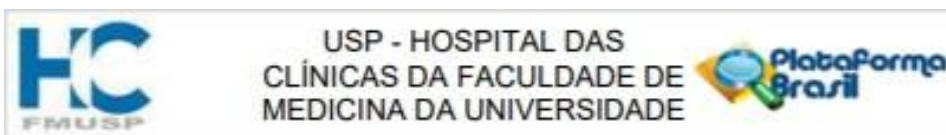
Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações

Comentários e Considerações sobre a Notificação:

O relatório indica que 20 participantes encontram-se em acompanhamento, mais 10

Endereço: Rua Cívico Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SÃO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappelq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 3.008.035

suplementares. O subprojeto intitulado "Avaliação precoce da expressão plasmática de miRNAs em mulheres obesas portadoras de diabetes mellitus tipo 2 submetidas à derivação gástrica em Y de Roux", destina-se ao doutorado da aluna Ana Cristina Martinez está devidamente justificado e referenciado.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não se aplica

Recomendações:

Não há

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	CEP.jpg	05/11/2018 11:31:22	Dan Linetzky Waitzberg	Postado
Outros	Projeto_miRNA.pdf	05/11/2018 11:31:28	Dan Linetzky Waitzberg	Postado
Outros	Relatorio.pdf	05/11/2018 11:31:42	Dan Linetzky Waitzberg	Postado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 08 de Novembro de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B. Expressão relativa de micro-RNAs circulantes em mulheres obesas e diabéticas submetidas à derivação gástrica a Y de Roux

• Pré-operatório R vs. Pós-operatório R

Micro-RNAs circulantes expressos em mulheres obesas com remissão total de diabetes tipo 2 antes e após 3 meses de derivação gástrica a Y de Roux

miRNA	Pré-operatório			Pós-operatório			IC 95%		FC	Valor p
	Média	DP	n	Média	DP	n	LI	LS		
hsa-let-7d-3p	0,235	0,257	5	0,114	0,089	5	-0,135	0,377	-0,517	0,258*
hsa-let-7g-5p	0,011	0,021	5	0,001	0,002	5	-0,016	0,036	-0,888	0,273#
miRNA 101-3p	0,109	0,077	3	0,032	0,019	3	-0,089	0,244	-0,707	0,109#
miRNA 106b-3p	0,002	0,002	6	0,004	0,004	6	-0,006	0,002	1,237	0,173#
miRNA 122-5p	0,182	0,244	7	0,058	0,059	7	-0,101	0,349	-0,681	0,227*
miRNA 125a-5p	0,018	0,031	5	0,012	0,010	5	-0,035	0,047	-0,326	0,686#
miRNA 126-3p	0,261	0,116	4	0,095	0,031	4	-0,003	0,335	-0,635	0,052*
miRNA 128-3p	0,018	0,032	5	0,014	0,021	5	-0,011	0,021	-0,262	0,500#
miRNA 130b-3p	0,049	0,036	5	0,053	0,051	5	-0,084	0,076	0,081	0,897
miRNA 140-3p	0,002	0,001	4	0,011	0,021	4	-0,044	0,025	5,621	0,715#
miRNA 142-3p	0,009	0,012	4	0,066	0,120	4	-0,229	0,115	6,613	0,465#
miRNA 143-3p	0,019	0,022	4	0,015	0,013	4	-0,015	0,024	-0,234	0,527*
miRNA 144-3p	0,033	0,020	4	0,035	0,023	4	-0,052	0,050	0,037	0,943*
miRNA 145-5p	0,029	0,043	7	0,107	0,200	7	-0,273	0,118	2,666	0,465#
miRNA 146a-5p	1,285	1,257	5	0,847	0,495	5	-0,829	1,704	-0,341	0,392#
miRNA 148a-3p	0,047	0,028	7	0,033	0,023	7	-0,005	0,034	-0,304	0,122*
miRNA 148b-3p	0,072	0,046	6	0,071	0,060	6	-0,071	0,072	-0,006	0,988*
miRNA 150-5p	0,244	0,345	4	0,118	0,084	4	-0,451	0,703	-0,516	0,538*
miRNA 15a-5p	0,331	0,140	6	0,287	0,176	6	-0,231	0,317	-0,131	0,702*
miRNA 16-5p	0,917	0,704	9	0,548	0,475	9	-0,018	0,756	-0,403	0,110#
miRNA 17-5p	0,438	0,517	6	0,176	0,102	6	-0,313	0,836	-0,597	0,295*
miRNA 181a-5p	0,076	0,042	7	0,036	0,022	7	0,007	0,073	-0,530	0,025*
miRNA 185-5p	0,105	0,069	9	0,101	0,072	9	-0,063	0,071	-0,035	0,902*
miRNA 186-5p	0,100	0,059	4	0,029	0,016	4	-0,006	0,148	-0,713	0,068#
miRNA 191-5p	0,123	0,106	7	0,058	0,031	7	-0,020	0,152	-0,534	0,128#
miRNA 199a-3p	0,473	0,310	7	0,265	0,154	7	-0,010	0,425	-0,439	0,128#
miRNA 199b-3p	0,473	0,310	7	0,265	0,154	7	-0,010	0,425	-0,439	0,128#
miRNA 20a-5p	0,226	0,173	7	0,074	0,041	7	0,002	0,301	-0,671	0,063#
miRNA 20b-5p	0,014	0,011	3	0,009	0,013	3	-0,053	0,063	-0,369	1,000#
miRNA 210-3p	0,018	0,018	4	0,012	0,014	4	-0,030	0,042	-0,336	0,465#
miRNA 2110	0,011	0,023	5	0,011	0,009	5	-0,031	0,031	0,004	0,686#
miRNA 21-5p	0,516	0,442	9	0,321	0,329	9	-0,109	0,500	-0,378	0,374#
miRNA 221-3p	1,655	0,395	6	1,144	0,611	6	-0,318	1,340	-0,309	0,138#
miRNA 222-3p	0,057	0,067	8	0,036	0,025	8	-0,025	0,066	-0,366	0,327#
miRNA 223-3p	2,389	1,310	5	1,506	1,062	5	-0,419	2,186	-0,370	0,133*
miRNA 223-5p	0,011	0,024	5	0,010	0,020	5	-0,042	0,044	-0,116	1,000#
miRNA 22-3p	2,530	2,251	8	1,605	1,363	8	-0,729	2,580	-0,366	0,176#
miRNA 22-5p	0,025	0,020	7	0,019	0,012	7	-0,015	0,027	-0,243	0,509*

miRNA 23a-3p	0,379	0,255	5	0,254	0,099	5	-0,194	0,444	-0,330	0,338*
miRNA 24-3p	0,497	0,441	7	0,411	0,260	7	-0,217	0,389	-0,173	0,512*
miRNA 25-3p	1,064	0,834	3	0,548	0,190	3	-1,150	2,183	-0,485	0,314*
miRNA 26a-5p	0,103	0,089	5	0,065	0,041	5	-0,079	0,157	-0,376	0,412*
miRNA 26b-5p	0,092	0,050	6	0,063	0,051	6	-0,024	0,081	-0,311	0,218*
miRNA 27a-3p	0,198	0,185	6	0,094	0,094	6	-0,066	0,274	-0,526	0,116#
miRNA 28-3p	0,017	0,032	6	0,017	0,024	6	-0,039	0,040	-0,030	0,917#
miRNA 29b-3p	0,005	0,006	5	0,013	0,011	5	-0,018	0,003	1,444	0,109*
miRNA 30b-5p	0,048	0,027	5	0,044	0,036	5	-0,022	0,030	-0,076	0,686#
miRNA 30c-5p	0,004	0,002	2	0,001	0,000	2	-0,013	0,019	-0,750	0,180#
miRNA 320a	1,265	0,845	4	0,992	0,434	4	-0,941	1,488	-0,216	0,525*
miRNA 320e	0,364	0,511	7	0,181	0,219	7	-0,318	0,684	-0,502	0,735#
miRNA 324-5p	0,027	0,023	5	0,017	0,024	5	-0,028	0,049	-0,381	0,345#
miRNA 326	0,111	0,152	2	0,054	0,057	2	-0,791	0,906	-0,517	0,549*
miRNA 328-3p	0,148	0,112	3	0,034	0,051	3	-0,264	0,492	-0,772	0,323*
miRNA 339-5p	0,011	0,013	5	0,012	0,015	5	-0,014	0,011	0,104	0,817*
miRNA 363-3p	0,027	0,016	5	0,040	0,034	5	-0,057	0,030	0,514	0,434*
miRNA 382-5p	0,014	0,030	5	0,011	0,010	5	-0,032	0,039	-0,246	1,000#
miRNA 409-3p	0,005	0,008	3	0,003	0,005	3	-0,027	0,031	-0,329	0,655#
miRNA 421	0,001	0,001	4	0,009	0,011	4	-0,027	0,010	11,032	0,273#
miRNA 423-3p	0,072	0,067	9	0,041	0,038	9	-0,024	0,086	-0,434	0,110#
miRNA 423-5p	2,207	2,355	9	1,841	1,074	9	-1,452	2,186	-0,166	0,654*
miRNA 424-5p	0,020	0,018	7	0,018	0,016	7	-0,019	0,023	-0,085	0,866#
miRNA 425-3p	0,005	0,006	4	0,015	0,016	4	-0,040	0,020	2,118	0,465#
miRNA 425-5p	0,007	0,007	8	0,009	0,011	8	-0,011	0,007	0,275	0,674#
miRNA 484	0,354	0,268	7	0,220	0,126	7	-0,111	0,381	-0,380	0,229*
miRNA 485-3p	0,0004	0,000	2	0,025	0,001	2	-0,036	-0,013	70,571	0,180#
miRNA 486	1,927	1,613	5	1,096	0,502	5	-0,924	2,586	-0,431	0,259*
miRNA 532-5p	0,014	0,030	5	0,004	0,005	5	-0,031	0,051	-0,704	0,686#
miRNA 584-5p	0,943	0,928	8	0,401	0,113	8	-0,171	1,255	-0,575	0,115*
miRNA 652-3p	2,667	3,589	2	0,224	0,194	2	-28,061	32,947	-0,916	0,180#
miRNA 92a-3p	3,205	2,795	5	1,123	0,622	5	-1,015	5,180	-0,650	0,135*
miRNA 93-5p	0,330	0,193	4	0,163	0,096	4	-0,165	0,499	-0,506	0,207*

*Teste T pareado; #Teste de Wilcoxon (pré vs. pós-operatório), diferenças significativas destacadas em negrito DP: desvio padrão; FC: fold-change, IC: intervalo de confiança; LI: limite inferior; LS: limite superior

• **Pré-operatório NR vs. Pós-operatório NR**

Micro-RNAs circulantes expressos em mulheres obesas com remissão parcial de diabetes tipo 2 antes e após 2 meses de derivação gástrica a Y de Roux

miRNA	Pré-operatório			Pós-operatório			IC 95%		FC	Valor p
	Média	DP	n	Média	DP	n	LI	LS		
hsa-let-7d-3p	0,079	0,057	5	0,125	0,035	5	-0,125	0,034	0,572	0,188*
hsa-let-7g-5p	0,002	0,005	4	0,001	0,000	4	-0,006	0,010	-0,768	1,000#
miRNA 101-3p	0,026	0,013	4	0,067	0,090	4	-0,164	0,081	1,614	0,273#
miRNA 106b-3p	0,004	0,004	4	0,000	0,000	4	-0,003	0,010	-0,895	0,197#
miRNA 122-5p	0,071	0,060	5	0,056	0,046	5	-0,065	0,093	-0,201	0,644*
miRNA 125a-5p	0,006	0,009	5	0,004	0,004	5	-0,011	0,016	-0,364	0,893#
miRNA 126-3p	0,098	0,080	4	0,128	0,052	4	-0,111	0,052	0,299	0,336*
miRNA 128-3p	0,013	0,013	6	0,009	0,008	6	-0,016	0,024	-0,327	0,463#
miRNA 130b-3p	0,042	0,025	3	0,040	0,030	3	-0,103	0,106	-0,038	0,955*
miRNA 140-3p	0,001	0,001	4	0,008	0,012	4	-0,025	0,011	8,968	0,068#
miRNA 142-3p	0,003	0,004	2	0,007	0,005	2	-0,012	0,005	1,180	0,180#
miRNA 143-3p	0,009	0,007	4	0,010	0,009	4	-0,025	0,023	0,117	0,894*
miRNA 144-3p*	0,076	0,047	3	0,023	0,022	7	-0,071	0,196	-0,703	0,180*
miRNA 145-5p	0,018	0,009	5	0,027	0,010	5	-0,021	0,003	0,490	0,138#
miRNA 146a-5p	0,312	0,192	6	0,444	0,192	6	-0,385	0,119	0,426	0,249#
miRNA 148a-3p	0,021	0,007	6	0,022	0,014	6	-0,020	0,019	0,011	0,977*
miRNA 148b-3p	0,032	0,016	6	0,034	0,026	6	-0,020	0,016	0,060	0,789*
miRNA 150-5p	0,097	0,050	6	0,141	0,075	6	-0,113	0,027	0,445	0,174*
miRNA 15a-5p	0,167	0,058	6	0,304	0,204	6	-0,374	0,101	0,816	0,200*
miRNA 16-5p	0,467	0,200	7	0,445	0,162	7	-0,192	0,236	-0,047	1,000#
miRNA 17-5p	0,372	0,156	4	0,236	0,125	4	-0,220	0,493	-0,367	0,310*
miRNA 181a-5p	0,023	0,016	6	0,036	0,020	6	-0,038	0,013	0,552	0,258*
miRNA 185-5p	0,077	0,039	6	0,059	0,036	6	-0,010	0,046	-0,231	0,161*
miRNA 186-5p	0,028	0,021	6	0,023	0,008	6	-0,019	0,028	-0,158	0,753#
miRNA 191-5p	0,051	0,033	6	0,058	0,044	6	-0,059	0,047	0,119	0,917#
miRNA 199a-3p	0,233	0,173	4	0,182	0,040	4	-0,252	0,354	-0,220	0,715#
miRNA 199b-3p	0,233	0,173	4	0,182	0,040	4	-0,252	0,354	-0,220	0,715#
miRNA 20a-5p	0,088	0,061	7	0,076	0,015	7	-0,042	0,067	-0,142	0,735#
miRNA 20b-5p	0,002	0,002	3	0,008	0,012	3	-0,031	0,019	4,267	0,109#
miRNA 210-3p	0,002	0,002	5	0,005	0,005	5	-0,010	0,004	1,577	0,500#
miRNA 2110	0,001	0,002	2	0,001	0,002	2	-0,031	0,030	0,273	0,655#
miRNA 21-5p	0,217	0,097	6	0,279	0,119	6	-0,219	0,095	0,286	0,463#
miRNA 221-3p	0,789	0,650	6	0,681	0,134	6	-0,515	0,732	-0,138	0,753#
miRNA 222-3p	0,021	0,017	7	0,022	0,007	7	-0,019	0,016	0,065	0,310#
miRNA 223-3p	1,316	1,104	7	0,670	0,418	7	-0,460	1,752	-0,491	0,203*
miRNA 223-5p	0,000	0,000	3	0,000	0,000	3	0,000	0,001	-0,802	0,180#
miRNA 22-3p	1,028	0,608	7	1,137	0,596	7	-0,579	0,361	0,106	0,499#
miRNA 22-5p	0,016	0,011	6	0,018	0,012	6	-0,021	0,017	0,125	0,800*
miRNA 23a-3p	0,193	0,101	3	0,148	0,036	3	-0,286	0,377	-0,235	0,616*
miRNA 24-3p	0,155	0,118	5	0,152	0,121	5	-0,134	0,139	-0,015	0,964*
miRNA 25-3p	0,283	0,093	5	0,404	0,121	5	-0,202	-0,039	0,425	0,015*
miRNA 26a-5p	0,036	0,013	3	0,064	0,008	3	-0,074	0,018	0,781	0,122*
miRNA 26b-5p	0,053	0,057	3	0,027	0,021	3	-0,073	0,124	-0,484	0,378*

miRNA 27a-3p	0,080	0,045	5	0,058	0,031	5	-0,044	0,086	-0,267	0,500 [#]
miRNA 28-3p	0,010	0,004	2	0,014	0,001	2	-0,033	0,026	0,356	0,180 [#]
miRNA 29b-3p	0,008	0,009	6	0,005	0,005	6	-0,008	0,015	-0,397	0,509*
miRNA 30b-5p	0,013	0,008	2	0,021	0,002	2	-0,104	0,089	0,598	0,180 [#]
miRNA 30c-5p	0,005	0,005	4	0,003	0,004	4	-0,005	0,009	-0,381	0,465 [#]
miRNA 320a	0,284	0,255	3	0,601	0,484	3	-0,901	0,267	1,119	0,145*
miRNA 320e	0,056	0,031	6	0,100	0,078	6	-0,131	0,043	0,795	0,345 [#]
miRNA 324-5p	0,007	0,009	4	0,005	0,005	4	-0,012	0,016	-0,297	0,465 [#]
miRNA 326	0,0580	0,035	5	0,0582	0,042	5	-0,047	0,047	0,003	0,991*
miRNA 328-3p	0,032	0,018	5	0,039	0,035	5	-0,048	0,032	0,251	0,611*
miRNA 339-5p	0,003	0,003	2	0,017	0,003	2	-0,071	0,043	4,149	0,199*
miRNA 363-3p	0,006	0,005	4	0,022	0,012	4	-0,043	0,010	2,726	0,140*
miRNA 382-5p	0,004	0,005	7	0,015	0,024	7	-0,029	0,006	2,924	0,075 [#]
miRNA 409-3p	0,006	0,011	6	0,009	0,022	6	-0,014	0,008	0,594	0,753 [#]
miRNA 421	0,002	0,004	4	0,001	0,002	4	-0,002	0,005	-0,565	0,197 [#]
miRNA 423-3p	0,025	0,016	5	0,024	0,008	5	-0,010	0,012	-0,038	0,893 [#]
miRNA 423-5p	1,022	0,682	7	1,677	0,672	7	-1,393	0,084	0,641	0,073*
miRNA 424-5p	0,005	0,004	4	0,008	0,008	4	-0,011	0,005	0,692	0,197 [#]
miRNA 425-3p	0,008	0,009	6	0,005	0,004	6	-0,007	0,012	-0,298	0,684 [#]
miRNA 425-5p	0,003	0,003	5	0,003	0,003	5	-0,005	0,006	-0,138	0,916 [#]
miRNA 484	0,141	0,094	6	0,183	0,097	6	-0,153	0,070	0,291	0,386*
miRNA 485-3p	0,0004	0,0004	3	0,0002	0,0002	3	-0,001	0,001	-0,462	0,276 [#]
miRNA 486	0,673	0,000	2	0,663	0,251	2	-2,245	2,266	-0,015	0,963*
miRNA 532-5p	0,002	0,003	3	0,002	0,004	3	-0,001	0,001	-0,062	0,655 [#]
miRNA 584-5p	0,195	0,152	5	0,315	0,265	5	-0,403	0,163	0,614	0,304*
miRNA 652-3p	0,224	0,119	5	0,150	0,057	5	-0,106	0,255	-0,331	0,345 [#]
miRNA 92a-3p	0,541	0,253	5	0,941	0,374	5	-0,860	0,061	0,738	0,074*
miRNA 93-5p	0,093	0,032	2	0,109	0,094	2	-0,574	0,542	0,171	0,778*

*Teste T pareado; #Teste de Wilcoxon (pré vs. pós-operatório), diferenças significativas destacadas em negrito DP: desvio padrão; FC: fold-change, IC: intervalo de confiança; LI: limite inferior; LS: limite superior

• **Pré-operatório R vs. Pré-operatório NR**

Micro-RNAs circulantes expressos em mulheres obesas com e sem remissão total de diabetes mellitus tipo 2, no pré-operatório de derivação gástrica a Y de Roux

miRNA	Remissão total (n=10)		Remissão parcial (n=7)		FC	p
	Média	DP	Média	DP		
hsa-let-7d-3p	0,211	0,219	0,093	0,082	-0,558	0,195*
hsa-let-7g-5p	0,007	0,017	0,002	0,004	-0,669	0,622#
miRNA 101-3p	0,090	0,073	0,026	0,013	-0,714	0,286#
miRNA 106b-3p	0,002	0,002	0,006	0,006	2,459	0,530#
miRNA 122-5p	0,154	0,217	0,088	0,053	-0,427	0,569*
miRNA 125a-5p	0,014	0,026	0,011	0,013	-0,179	1,000#
miRNA 126-3p	0,244	0,107	0,062	0,037	-0,748	0,021*
miRNA 128-3p	0,019	0,026	0,013	0,013	-0,283	0,945#
miRNA 130b-3p	0,043	0,031	0,032	0,029	-0,255	0,569*
miRNA 140-3p	0,001	0,001	0,007	0,013	3,996	0,527#
miRNA 142-3p	0,006	0,009	0,008	0,009	0,350	0,667#
miRNA 143-3p	0,025	0,026	0,016	0,015	-0,350	0,518*
miRNA 144-3p	0,030	0,020	0,065	0,032	1,167	0,033*
miRNA 145-5p	0,024	0,036	0,024	0,023	0,008	0,713#
miRNA 146a-5p	1,229	1,308	0,326	0,179	-0,735	0,071#
miRNA 148a-3p	0,044	0,026	0,030	0,022	-0,307	0,299*
miRNA 148b-3p	0,063	0,044	0,038	0,028	-0,403	0,240*
miRNA 150-5p	0,164	0,265	0,109	0,055	-0,335	0,610*
miRNA 15a-5p	0,285	0,147	0,148	0,069	-0,481	0,041*
miRNA 16-5p	0,874	0,677	0,561	0,328	-0,359	0,364#
miRNA 17-5p	0,461	0,425	0,408	0,185	-0,115	0,817*
miRNA 181a-5p	0,057	0,046	0,037	0,031	-0,342	0,312*
miRNA 185-5p	0,102	0,065	0,079	0,047	-0,224	0,444*
miRNA 186-5p	0,075	0,056	0,043	0,045	-0,426	0,145#
miRNA 191-5p	0,135	0,095	0,040	0,019	-0,704	0,012#
miRNA 199a-3p	0,442	0,278	0,208	0,161	-0,530	0,112#
miRNA 199b-3p	0,442	0,278	0,208	0,161	-0,530	0,112#
miRNA 20a-5p	0,217	0,157	0,086	0,066	-0,601	0,048#
miRNA 20b-5p	0,007	0,010	0,006	0,008	-0,180	1,000#
miRNA 210-3p	0,010	0,016	0,004	0,007	-0,570	0,902#
miRNA 2110	0,009	0,021	0,007	0,009	-0,204	0,902#
miRNA 21-5p	0,488	0,427	0,233	0,108	-0,522	0,818#
miRNA 221-3p	1,329	0,602	0,789	0,650	-0,406	0,113#
miRNA 222-3p	0,055	0,061	0,025	0,020	-0,539	0,270#
miRNA 223-3p	1,961	1,151	1,364	1,155	-0,305	0,321*
miRNA 223-5p	0,007	0,019	0,000	0,000	-0,982	0,933#
miRNA 22-3p	2,345	2,024	0,924	0,577	-0,606	0,933#
miRNA 22-5p	0,029	0,020	0,017	0,011	-0,423	0,175*
miRNA 23a-3p	0,379	0,255	0,168	0,096	-0,556	0,146*
miRNA 24-3p	0,487	0,386	0,208	0,208	-0,572	0,108*
miRNA 25-3p	0,839	0,606	0,323	0,130	-0,615	0,066*
miRNA 26a-5p	0,113	0,085	0,039	0,017	-0,654	0,269*

miRNA 26b-5p	0,075	0,053	0,053	0,057	-0,292	0,564*
miRNA 27a-3p	0,148	0,165	0,071	0,044	-0,519	0,272#
miRNA 28-3p	0,015	0,027	0,016	0,012	0,048	0,400#
miRNA 29b-3p	0,006	0,005	0,009	0,009	0,518	0,431*
miRNA 30b-5p	0,036	0,029	0,040	0,042	0,130	0,898#
miRNA 30c-5p	0,003	0,003	0,012	0,014	2,812	0,329#
miRNA 320a	1,761	1,684	0,474	0,317	-0,731	0,127*
miRNA 320e	0,278	0,440	0,056	0,031	-0,800	0,368#
miRNA 324-5p	0,020	0,020	0,019	0,030	-0,048	0,662#
miRNA 326	0,088	0,091	0,067	0,051	-0,242	0,638*
miRNA 328-3p	0,097	0,091	0,029	0,020	-0,703	0,186*
miRNA 339-5p	0,010	0,012	0,010	0,011	0,029	0,967*
miRNA 363-3p	0,023	0,017	0,009	0,007	-0,584	0,138*
miRNA 382-5p	0,012	0,028	0,004	0,005	-0,630	0,138#
miRNA 409-3p	0,004	0,006	0,007	0,012	0,749	0,329#
miRNA 421	0,007	0,016	0,003	0,004	-0,498	0,779#
miRNA 423-3p	0,067	0,065	0,023	0,017	-0,663	0,075#
miRNA 423-5p	2,106	2,244	1,098	0,731	-0,479	0,273*
miRNA 424-5p	0,016	0,017	0,007	0,002	-0,580	0,438#
miRNA 425-3p	0,012	0,017	0,012	0,014	-0,054	0,818#
miRNA 425-5p	0,007	0,007	0,013	0,022	1,012	1,000#
miRNA 484	0,303	0,237	0,166	0,106	-0,454	0,205*
miRNA 485-3p	0,000	0,001	0,001	0,001	0,863	0,329#
miRNA 486	1,927	1,613	0,600	0,329	-0,689	0,140*
miRNA 532-5p	0,011	0,025	0,002	0,003	-0,815	0,945#
miRNA 584-5p	0,856	0,907	0,256	0,161	-0,701	0,085*
miRNA 652-3p	1,265	2,205	0,200	0,123	-0,842	0,286#
miRNA 92a-3p	2,481	2,596	0,541	0,253	-0,782	0,096*
miRNA 93-5p	0,245	0,173	0,115	0,079	-0,530	0,115*

*Teste T pareado; #Teste de Wilcoxon (remissão total vs. remissão parcial), diferenças significativas destacadas em negrito DP: desvio padrão; FC: fold-change

• **Pós-operatório R vs. Pós-operatório NR**

Micro-RNAs circulantes expressos em mulheres obesas com e sem remissão total de diabetes mellitus tipo 2, após 3 meses de derivação gástrica a Y de Roux

miRNA	Remissão total (n=10)		Remissão parcial (n=7)		FC	Valor p
	Média	SD	Média	SD		
hsa-let-7d-3p	0,114	0,062	0,098	0,038	-0,147	0,577*
hsa-let-7g-5p	0,002	0,003	0,002	0,003	-0,115	1,000#
miRNA 101-3p	0,061	0,069	0,029	0,012	-0,528	0,394#
miRNA 106b-3p	0,004	0,004	0,001	0,001	-0,838	0,142#
miRNA 122-5p	0,062	0,058	0,040	0,041	-0,357	0,453*
miRNA 125a-5p	0,013	0,012	0,006	0,005	-0,567	0,343#
miRNA 126-3p	0,129	0,059	0,093	0,029	-0,278	0,258*
miRNA 128-3p	0,019	0,020	0,009	0,011	-0,506	0,731#
miRNA 130b-3p	0,062	0,045	0,033	0,028	-0,459	0,296*
miRNA 140-3p	0,013	0,017	0,003	0,003	-0,810	0,240#
miRNA 142-3p	0,047	0,097	0,005	0,006	-0,893	0,394#
miRNA 143-3p	0,011	0,010	0,012	0,008	0,096	0,857*
miRNA 144-3p	0,046	0,007	0,066	0,043	0,433	0,429*
miRNA 145-5p	0,099	0,186	0,020	0,011	-0,799	0,081#
miRNA 146a-5p	0,948	0,836	0,404	0,206	-0,574	0,231#
miRNA 148a-3p	0,032	0,021	0,016	0,014	-0,494	0,117*
miRNA 148b-3p	0,070	0,052	0,021	0,011	-0,699	0,032*
miRNA 150-5p	0,149	0,094	0,128	0,076	-0,138	0,660*
miRNA 15a-5p	0,306	0,167	0,247	0,215	-0,194	0,587*
miRNA 16-5p	0,581	0,446	0,410	0,139	-0,294	0,417#
miRNA 17-5p	0,234	0,138	0,214	0,117	-0,085	0,782*
miRNA 181a-5p	0,036	0,024	0,035	0,020	-0,005	0,989*
miRNA 185-5p	0,093	0,067	0,058	0,036	-0,371	0,270*
miRNA 186-5p	0,035	0,028	0,025	0,011	-0,281	0,836#
miRNA 191-5p	0,060	0,031	0,055	0,042	-0,089	0,779#
miRNA 199a-3p	0,274	0,177	0,163	0,047	-0,406	0,491#
miRNA 199b-3p	0,274	0,177	0,163	0,047	-0,406	0,491#
miRNA 20a-5p	0,089	0,064	0,069	0,023	-0,225	0,779#
miRNA 20b-5p	0,007	0,009	0,007	0,012	0,149	1,000#
miRNA 210-3p	0,011	0,010	0,003	0,004	-0,745	0,082#
miRNA 2110	0,013	0,014	0,001	0,002	-0,893	0,267#
miRNA 21-5p	0,314	0,315	0,247	0,122	-0,214	1,000#
miRNA 221-3p	0,900	0,461	0,580	0,210	-0,356	0,232#
miRNA 222-3p	0,040	0,037	0,021	0,009	-0,479	0,758#
miRNA 223-3p	1,156	1,029	0,640	0,436	-0,447	0,245*
miRNA 223-5p	0,010	0,020	0,000	0,000	-0,977	0,151#
miRNA 22-3p	1,411	1,265	0,908	0,578	-0,356	0,351#
miRNA 22-5p	0,023	0,011	0,015	0,013	-0,354	0,219*
miRNA 23a-3p	0,304	0,184	0,155	0,044	-0,492	0,103*
miRNA 24-3p	0,452	0,364	0,121	0,090	-0,732	0,028*
miRNA 25-3p	1,059	1,386	0,376	0,108	-0,645	0,256*
miRNA 26a-5p	0,093	0,088	0,046	0,025	-0,506	0,277*
miRNA 26b-5p	0,077	0,052	0,035	0,026	-0,545	0,131*

miRNA 27a-3p	0,087	0,081	0,062	0,035	-0,287	0,933#
miRNA 28-3p	0,016	0,022	0,007	0,006	-0,583	0,530#
miRNA 29b-3p	0,014	0,009	0,004	0,004	-0,722	0,047*
miRNA 30b-5p	0,041	0,033	0,014	0,007	-0,652	0,095#
miRNA 30c-5p	0,008	0,008	0,004	0,005	-0,532	0,400#
miRNA 320a	0,944	0,774	0,601	0,484	-0,364	0,512*
miRNA 320e	0,206	0,215	0,086	0,079	-0,581	0,931#
miRNA 324-5p	0,015	0,022	0,005	0,006	-0,657	0,373#
miRNA 326	0,091	0,063	0,033	0,015	-0,638	0,052*
miRNA 328-3p	0,093	0,089	0,023	0,006	-0,753	0,114*
miRNA 339-5p	0,015	0,014	0,013	0,008	-0,129	0,819*
miRNA 363-3p	0,035	0,026	0,012	0,008	-0,650	0,057*
miRNA 382-5p	0,012	0,011	0,015	0,024	0,285	0,758
miRNA 409-3p	0,009	0,008	0,009	0,022	0,005	0,282#
miRNA 421	0,007	0,009	0,001	0,002	-0,835	0,262#
miRNA 423-3p	0,060	0,075	0,021	0,011	-0,659	0,263#
miRNA 423-5p	1,583	0,739	1,594	0,763	0,007	0,976*
miRNA 424-5p	0,017	0,015	0,006	0,008	-0,643	0,171#
miRNA 425-3p	0,016	0,016	0,004	0,004	-0,771	0,181#
miRNA 425-5p	0,011	0,010	0,002	0,003	-0,766	0,032
miRNA 484	0,251	0,118	0,153	0,093	-0,391	0,100*
miRNA 485-3p	0,015	0,012	0,003	0,008	-0,776	0,257
miRNA 486	1,411	1,035	0,676	0,433	-0,521	0,216*
miRNA 532-5p	0,019	0,031	0,001	0,003	-0,933	0,082#
miRNA 584-5p	0,580	0,785	0,300	0,255	-0,483	0,417*
miRNA 652-3p	0,454	0,586	0,158	0,054	-0,651	1,000#
miRNA 92a-3p	1,982	2,146	0,843	0,350	-0,575	0,191*
miRNA 93-5p	0,193	0,098	0,095	0,058	-0,510	0,073*

*Teste T pareado; #Teste de Wilcoxon (remissão total vs. remissão parcial), diferenças significativas destacadas em negrito DP: desvio padrão; FC: fold-change

Anexo C. Caracterização funcional de miRNAs diferencialmente expressos em mulheres obesas submetidas à derivação gástrica em y de Roux

- **miRNA 181a-5p**

Genes de interesse, cuja expressão pode ser regulada por hsa-mirR-181a-5p

Gene	Descrição
GOT2	Aspartato aminotransferase mitocondrial; catalisa a transaminação irreversível do metabólito L-triptofano L-quinurenina para formar ácido quinurênico (KA). Desempenha um papel fundamental no metabolismo dos aminoácidos. Importante para a troca de metabólitos entre as mitocôndrias e o citosol. Facilita a absorção celular de ácidos graxos livres de cadeia longa; Pertence à família de aminotransferase dependente de piridoxal-fosfato classe I (430 aa)
GPD2	Glicerol-3-fosfato desidrogenase mitocondrial; Glicerol-3-fosfato desidrogenase 2; Pertence à família da glicerol-3-fosfato desidrogenase dependente de FAD (727 aa)
MBNL2	Proteína tipo cega muscular 2; Medeia a regulação de splicing alternativo pré-mRNA. Atua como ativador ou repressor de splicing em alvos pré-mRNA específicos. Inibe a inclusão do exon do pré-mRNA da troponina-T cardíaca (TNNT2), mas induz a inclusão do exon do pré-mRNA do receptor de insulina (IR) no músculo. Antagoniza o padrão de atividade de splicing alternativo das proteínas CELF. Proteína de ligação a RNA que se liga à sequência central 5'ACACC-3', denominada código postal, dentro de 3'UTR de ITGA3. Liga-se à expansão repetida do tripleto CUG nas células musculares da distrofia miotônica, sequestrando os RNAs alvo (367 aa)
AFG3L2	Proteína 2 semelhante a AFG3; Protease dependente de ATP que é essencial para o desenvolvimento axonal e neuronal. Em neurônios, medeia a degradação de SMDT1 / EMRE antes de sua montagem com o complexo uniporter, limitando a disponibilidade de SMDT1 / EMRE para montagem de MCU e promovendo montagem eficiente de subunidades de gatekeeper com MCU. Requerido para a maturação da paraplegina (SPG7) após sua clivagem por peptidase de processamento mitocondrial (MPP), convertendo-a em uma forma madura proteoliticamente ativa (Por similaridade); Na seção N-terminal; pertence à família AAA ATPase (797 aa)
PIK3R3	Subunidade alfa / beta / delta reguladora da fosfoinositida-3-quinase; Subunidade gama reguladora da fosfatidilinositol 3-quinase; Liga-se a proteína-tirosina quinases ativadas (fosforiladas) por meio de seu domínio SH2 e regula sua atividade quinase. Durante a estimulação com insulina, também se liga ao IRS-1 (461 aa)
IGF2BP2	Proteína 2 de ligação ao mRNA do fator de crescimento semelhante à insulina 2; Fator de ligação a RNA que recruta transcritos alvo para complexos citoplasmáticos de proteína-RNA (mRNPs). Este "enjaulamento" transcrito em mRNPs permite o transporte de mRNA e o armazenamento transitório. Ele também modula a taxa e o local em que os transcritos alvo encontram o aparelho de tradução e os protege de ataques de endonuclease ou degradação mediada por microRNA (por similaridade). Liga-se à 5'-UTR dos mRNAs do fator de crescimento semelhante à insulina 2 (IGF2). A ligação é específica da isoforma. Liga-se a transcritos de beta-actina / ACTB e MYC (599 aa)
NLK	Serina / treonina-proteína quinase NLK; Serina / treonina-proteína quinase que regula uma série de fatores de transcrição com papéis importantes na determinação do destino celular. Efetora positiva da via de sinalização não canônica Wnt, agindo a jusante de WNT5A, MAP3K7 / TAK1 e HIPK2. A ativação desta via causa ligação e fosforilação da histona metiltransferase SETDB1. O complexo NLK-SETDB1 subsequentemente interage com PPARG, levando à metilação dos promotores alvo PPARG na histona H3K9 e silenciamento transcricional (527 aa)

ATP2A2	Retículo sarcoplasmático / endoplasmático cálcio ATPase 2; Esta enzima dependente de magnésio catalisa a hidrólise de ATP juntamente com a translocação de cálcio do citosol para o lúmen do retículo sarcoplasmático. Isoform 2 está envolvida na regulação do ciclo de contração / relaxamento. Atua como um regulador das vias de sinalização de Ca (2+) mediadas por TNFSF11 por meio de sua interação com TMEM64, que é crítico para a ativação CREB1 induzida por TNFSF11 e geração de ROS mitocondrial necessária para a geração adequada de osteoclastos. Associação entre TMEM64 e SERCA2 no ER leva a citosólico (1042 aa)
BAG4	Regulador 4 da chaperona molecular da família BAG; Inibe a atividade chaperona de HSP70 / HSC70, promovendo a liberação de substrato (por similaridade). Impede a sinalização constitutiva de TNFRSF1A. Regulador negativo da translocação de PRKN para mitocôndrias danificadas; Família atalogênica associada a BCL2 (457 aa)
SEC24C	Proteína transportadora de proteína Sec24C; Componente do complexo proteico revestido II (COPII) que promove a formação de vesículas de transporte a partir do retículo endoplasmático (RE). O revestimento tem duas funções principais, a deformação física da membrana do retículo endoplasmático em vesículas e a seleção de moléculas de carga para seu transporte ao complexo de Golgi. Desempenha um papel central na seleção de carga dentro do complexo COPII e junto com SEC24D pode ter uma especificidade diferente em comparação com SEC24A e SEC24B. Pode mais especificamente empacotar proteínas ancoradas em GPI (1094 aa)
TOR1AIP2	Proteína 2 que interage com a torsina-1A; Necessário para integridade do retículo endoplasmático. Regula a distribuição de TOR1A entre o retículo endoplasmático e o envelope nuclear, bem como induz a atividade ATPase de TOR1A, TOR1B e TOR3A; Pertence à família TOR1AIP (470 aa)
PPP1R3C	Subunidade reguladora 3C da proteína fosfatase 1; Atua como uma subunidade direcionada ao glicogênio para PP1 e regula sua atividade. Ativa a glicogênio sintase, reduz a atividade da glicogênio fosforilase e limita a degradação do glicogênio. Aumenta drasticamente a síntese de glicogênio basal e estimulada por insulina após superexpressão em uma variedade de tipos de células; Subunidades regulatórias da proteína fosfatase 1 (317 aa)
ATP11C	ATPase IG transportadora de fosfolipídios; Componente catalítico de um complexo P4-ATPase flippase que catalisa a hidrólise de ATP acoplada ao transporte de aminofosfolipídios do folheto externo para o interno de várias membranas e garante a manutenção da distribuição assimétrica dos fosfolipídios. A translocação de fosfolipídios também parece estar implicada na formação de vesículas e na captação de moléculas sinalizadoras de lipídios. Necessário para a diferenciação de células B após o estágio de células pró-B. Parece mediar a inversão de fosfatidilserina (PS) em células pró-B. Pode estar envolvida no transporte de colesterol (1132 aa)
NCOA2	Coativador de receptor nuclear 2; Coativador transcricional para receptores de esteróides e receptores nucleares. Coativador do domínio de ligação de esteróide (AF-2), mas não do domínio N-terminal modulador (AF-1). Necessário com NCOA1 para controlar o equilíbrio de energia entre os tecidos adiposos brancos e marrons. Regulador crítico da regulação do metabolismo da glicose, atua como coativador RORA para modular especificamente a expressão de G6PC. Envolvido na regulação positiva da atividade transcricional do receptor de glicocorticóide NR3C1 pelo intensificador de sumoilação RWDD3. Regula positivamente o relógio circadiano (1464 aa)
STIM2	Molécula de interação estromal 2; Desempenha um papel na mediação da entrada de Ca (2+) operada pela loja (SOCE), um influxo de Ca (2+) após o esgotamento das reservas intracelulares de Ca (2+). Funciona como um sensor de Ca (2+) altamente sensível no retículo endoplasmático que ativa o influxo de Ca (2+) - operado por armazenamento e independente de armazenamento. Regula as concentrações de Ca (2+) citosólico basal e retículo endoplasmático. Mediante variações leves da concentração de Ca (2+) no retículo endoplasmático, transloca-se do retículo endoplasmático para a membrana plasmática, onde provavelmente ativa o Ca (2+) ativado pela liberação de Ca (2+) (754 aa)

RNF145	Proteína 145 de dedo anular; E3 ubiquitina ligase que catalisa a transferência direta de ubiquitina da enzima E2 de conjugação de ubiquitina para um substrato específico. Em resposta à infecção bacteriana, regula negativamente a explosão oxidativa dos fagócitos, controlando a renovação das subunidades do complexo NADPH oxidase. Promove a monoubiquitinação de CYBA e poliubiquitinação ligada a 'Lys-48' e degradação de subunidades catalíticas CYBB NADPH oxidase, ambas essenciais para a geração de espécies de oxigênio reativas a antimicrobianos. Envolvido na manutenção da homeostase do colesterol (693 aa)
CALR	Calreticulina; Chaperone de ligação ao cálcio que promove dobramento, montagem oligomérica e controle de qualidade no retículo endoplasmático (RE) por meio do ciclo calreticulina / calnexina. Esta lectina interage transitoriamente com quase todas as glicoproteínas monoglucosiladas que são sintetizadas no RE. Interage com o domínio de ligação ao DNA de NR3C1 e medeia sua exportação nuclear. Envolvido na regulação da expressão gênica materna. Pode participar da maturação do oócito por meio da regulação da homeostase do cálcio (por similaridade) (417 aa)
SELT	Selenoproteína com atividade oxidoredutase semelhante à tioredoxina redutase (Por similaridade). Protege neurônios dopaminérgicos contra estresse oxidativo e morte celular. Envolvido na mobilização de cálcio induzida por ADCYAP1 / PACAP e secreção neuroendócrina (por semelhança). Desempenha um papel na ancoragem de fibroblastos e regulação redox (por similaridade). No músculo liso gástrico, modula os processos de contração por meio da regulação da liberação de cálcio e ativação do MYLK (por semelhança). Em ilhotas pancreáticas, envolvidas no controle da homeostase da glicose, contribui para a indução prolongada de ADCYAP1 / PACAP (195 aa)
ESR1	Receptor de estrogênio; Receptor de hormônio nuclear. Os hormônios esteróides e seus receptores estão envolvidos na regulação da expressão gênica eucariótica e afetam a proliferação e diferenciação celular em tecidos-alvo. A transativação nuclear dependente de ligante envolve a ligação direta do homodímero a uma sequência de elemento de resposta ao estrogênio palindrômico (ERE) ou associação com outros fatores de transcrição de ligação de DNA, como AP-1 / c-Jun, c-Fos, ATF-2, Sp1 e Sp3, para mediar a sinalização independente de ERE. A ligação do ligante induz uma mudança conformacional (595 aa)
PLCL2	Proteína 2 semelhante a fosfolipase C inativa; Pode desempenhar um papel na regulação de Ins (1,4,5) P3 ao redor do retículo endoplasmático; Domínio C2 contendo fosfolipases (1127 aa)
CHMP2B	Proteína 2b do corpo multivesicular carregada; Provável componente central da classificação endossômica necessária para o complexo de transporte III (ESCRT-III), que está envolvido na formação de corpos multivesiculares (MVBs) e classificação de proteínas de carga endossômica em MVBs. MVBs contêm vesículas intraluminais (ILVs) que são geradas por invaginação e cisão da membrana limitante do endossomo e principalmente são entregues aos lisossomas permitindo a degradação de proteínas de membrana, como receptores de fator de crescimento estimulado, enzimas lisossomais e lipídios (213 aa)
SEC24A	SEC24 homólogo A, componente complexo de revestimento COPII; Proteína transportadora de proteína Sec24A; Componente do complexo proteico revestido II (COPII) que promove a formação de vesículas de transporte a partir do retículo endoplasmático (RE). O revestimento tem duas funções principais, a deformação física da membrana do retículo endoplasmático em vesículas e a seleção de moléculas de carga para seu transporte ao complexo de Golgi. Desempenha um papel central na seleção de carga dentro do complexo COPII e junto com SEC24B pode ter uma especificidade diferente em comparação com SEC24C e SEC24D (1093 aa)
KIF1B	Proteína semelhante a cinesina KIF1B; Motor para transporte anterógrado de mitocôndrias. Tem um microtúbulo mais motilidade direcionada à extremidade. A isoforma 2 é necessária para a indução da apoptose neuronal; Cinesinas (1770 aa)

PCSK1	Neuroendocrine convertase 1; Envolvido no processamento de hormônios e outros precursores de proteínas em locais compostos por pares de resíduos de aminoácidos básicos. Os substratos incluem POMC, renina, encefalina, dinorfina, somatostatina, insulina e AGRP; Pertence à família da peptidase S8. Subfamília Furin (753 aa)
MBNL1	Proteína 1 semelhante a cegueira muscular; Medeia a regulação de splicing alternativo pré-mRNA. Atua como ativador ou repressor de splicing em alvos pré-mRNA específicos. Inibe a inclusão do exon do pré-mRNA da troponina-T cardíaca (TNNT2), mas induz a inclusão do exon do pré-mRNA do receptor de insulina (IR) no músculo. Antagoniza o padrão de atividade de splicing alternativo das proteínas CELF. Regula o exon 5 do TNNT2, ignorando a competição com o U2AF2. Inibe a formação do complexo spliceosome A no íntron 4 do pré-mRNA TNNT2. Liga-se à estrutura haste-alça dentro do trato polipirimidina do íntron TNNT2 (388 aa)
OSBPL3	Proteína 3 relacionada com a proteína de ligação ao oxisterol; Proteína de ligação de fosfoinosítídeo que se associa às membranas celulares e do retículo endoplasmático (ER). Pode ligar-se à proteína VAPA da membrana ER e recrutar VAPA para os locais da membrana plasmática, ligando assim esses compartimentos intracelulares. O complexo ORP3-VAPA estimula a sinalização RRAS que, por sua vez, atenua a ativação da integrina beta-1 (ITGB1) na superfície celular. Com VAPA, pode regular a morfologia ER. Tem um papel na regulação do citoesqueleto de actina, polaridade celular e adesão celular. Liga-se a fosfoinosítídeos com preferência para PI (3,4) P2 (887 aa)
AKAP6	Proteína âncora 6 da quinase A; Liga-se às subunidades regulatórias do tipo II da proteína quinase A e as ancora / direciona para a membrana nuclear ou retículo sarcoplasmático. Pode atuar como um adaptador para a montagem de complexos multiproteicos; Proteínas de ancoragem de quinase A (2319 aa)
RYR3	Receptor 3 de Ryanodine; Canal de cálcio que medeia a liberação de Ca (2+) do retículo sarcoplasmático para o citoplasma do músculo e, portanto, desempenha um papel no desencadeamento da contração muscular. Pode regular a liberação de Ca (2+) por outros canais de cálcio. Canal de cálcio que medeia a liberação de Ca (2+) induzida por Ca (2+) do retículo endoplasmático em células não musculares. Contribui para a homeostase celular do íon cálcio (por similaridade). Desempenha um papel na sinalização de cálcio celular; Domínio EF-hand contendo (4870 aa)
CBFA2T3	Proteína CBFA2T3; Corepressor transcricional que facilita a repressão transcricional por meio de sua associação com fatores de transcrição de ligação ao DNA e recrutamento de outros corepressores e enzimas modificadoras de histonas. Pode reprimir a expressão de MMP7 de uma maneira dependente de ZBTB33. Reduz os níveis de proteína e estabilidade do regulador transcriptinal HIF1A; interage com o EGLN1 e promove a ubiquitinação dependente da proil hidroxilação do HIF1A e a via de degradação do proteossoma. Contribui para a inibição da glicólise e estimulação da respiração mitocondrial (653 aa)
SLC5A9	Família de portadores de soluto 5 (cotransportador de sódio / glicose), membro 9; Co-transportador 4 de sódio / glicose; Envolvido no transporte dependente de sódio de D-manose, D-glicose e D-frutose; Pertence à família do simportador de sódio: soluto (SSF) (TC 2.A.21) (706 aa)
TMED4	Proteína 4 contendo o domínio emp24 transmembranar; Envolvido no tráfego de proteínas vesiculares, principalmente na via secretora inicial. alvejando. Envolvido na manutenção do aparelho de Golgi. Parece desempenhar um papel na biossíntese da carga secretada, incluindo o processamento. Envolvido na resposta ao estresse do retículo endoplasmático. Pode desempenhar um papel na regulação da resposta ao choque térmico e apoptose (Por semelhança); Proteínas de tráfego transmembrana p24 (227 aa)
ERAP2	Retículo endoplasmático aminopeptidase 2; Aminopeptidase que desempenha um papel central no corte de peptídeos, uma etapa necessária para a geração da maioria dos peptídeos de ligação de HLA de classe I. O corte de peptídeos é essencial para personalizar peptídeos precursores mais longos para ajustá-los ao comprimento correto necessário para apresentação em moléculas de MHC

	de classe I. Hidrolisa preferencialmente os resíduos básicos Arg e Lys; Aminopeptidases (960 aa)
B3GNT5	Lactosilceramida 1,3-N-acetil-beta-D-glucosaminiltransferase; Beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferase que desempenha um papel fundamental na síntese das cadeias de carboidratos da série lacto ou neolacto em glicolipídios, notadamente por participar da biossíntese de estruturas de carboidratos HNK-1 e Lewis X. Possui forte atividade para lactosilceramida (LacCer) e neolactotetraosilceramida (nLc (4) Cer; paraglobosídeo), resultando na síntese de Lc (3) Cer e neolactopentaosilceramida (nLc (5) Cer), respectivamente. Provavelmente desempenha um papel central na regulação da síntese de glicolipídios da série neolacto (378 aa)
SCD	Estearoil-coa dessaturase (delta-9 dessaturase); Acil-CoA dessaturase; Estearil-CoA dessaturase que utiliza O (2) e elétrons do citocromo b5 reduzido para introduzir a primeira ligação dupla em substratos de acil-CoA graxos saturados. Catalisa a inserção de uma ligação dupla cis na posição delta-9 em substratos de acil-CoA graxos, incluindo palmitoil-CoA e estearoil-CoA. Dá origem a uma mistura de ácidos graxos insaturados 16: 1 e 18: 1. Desempenha um papel importante na biossíntese de lipídios. Desempenha um papel importante na regulação da expressão de genes que estão envolvidos na lipogênese (359 aa)
GRB10	Proteína 10 ligada ao receptor do fator de crescimento; Proteína adaptadora que modula o acoplamento de várias quinases receptoras da superfície celular com vias de sinalização específicas. Liga-se a, e suprime os sinais dos receptores tirosina quinases ativados, incluindo os receptores da insulina (INSR) e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF1R). O efeito inibitório pode ser alcançado por 2 mecanismos: interferência na via de sinalização e aumento da degradação do receptor. Atrasa e reduz a fosforilação de AKT1 em resposta à estimulação da insulina. Bloqueia a associação entre INSR e IRS1 e IRS2 (594 aa)
MIA2	Fator de exportação de retículo endoplasmático CTAGE5; Atividade inibitória do melanoma 2; Família MIA (654 aa)
LCLAT1	Lisocardiopina aciltransferase 1; Acil-CoA: lisocardiopina aciltransferase. Possui atividades de lisofosfatidilinositol aciltransferase (LPIAT) e lisofosfatidilglicerol aciltransferase (LPGAT). Reconhece a monolisocardiopina e a dilisocardiopina como substratos, com preferência para linoleoil-CoA e oleoil-CoA como doadores de acila. Atua como uma enzima remodeladora da cardiopina, um importante poliglicerofosfolípídeo de membrana. Converte o ácido lisofosfatídico (LPA) em ácido fosfatídico (PA) com uma atividade relativamente baixa. (414 aa)
ATL1	Atlastin-1; Membranas de tethering de GTPase por meio da formação de trans-homo-oligômeros e mediação da fusão homotípica das membranas do retículo endoplasmático. Funções na biogênese da rede tubular do retículo endoplasmático. Também pode regular a biogênese de Golgi. Pode regular o desenvolvimento axonal; Pertence à classe TRAFAC da superfamília GTPase semelhante à dinamina. Família GTPase do tipo GB1 / RHD3. Subfamília GB1 (558 aa)
SERTAD2	Proteína 2 contendo domínio SERTA; Atua em promotores responsivos a E2F como co-regulador para integrar sinais fornecidos por fatores de transcrição contendo PHD e / ou bromodomínio. Pode atuar como coativador, bem como corepressor de complexos E2F1-TFDP1 e E2F4-TFDP1 em sítios de ligação de consenso de E2F, que ativariam ou inibiriam a expressão de genes alvo de E2F. Modula o armazenamento de gordura regulando negativamente a expressão de genes-chave envolvidos na lipólise de adipócitos, termogênese e metabolismo oxidativo (314 aa)
TBC1D4	Membro 4 da família de domínio TBC1; Pode atuar como uma proteína ativadora de GTPase para RAB2A, RAB8A, RAB10 e RAB14. A isoforma 2 promove a translocação SLC2A4 / GLUT4 do transportador de glicose induzida por insulina na membrana plasmática, aumentando assim a captação de glicose (1298 aa)

NUS1	Subunidade NUS1 do complexo de desidrodoliquil difosfato sintase; Com DHDDS, forma o complexo de desidrodoliquil difosfato sintase (DDS), um componente essencial da maquinaria biossintética de dolicol monofosfato (Dol-P). Adiciona várias cópias de isopentenil pirofosfato (IPP) ao farnesil pirofosfato (FPP) para produzir desidrodoliquil difosfato (Dedol-PP), um precursor do dolicol que é utilizado como carreador de açúcar na glicosilação de proteínas no retículo endoplasmático (ER). Regula a glicosilação e estabilidade do NPC2 nascente, promovendo assim o tráfico de colesterol derivado de LDL (293 aa)
PIP5K2	Hexakisfosfato de inositol e difosfoinositol-pentacisfosfato quinase 2; Inositol quinase bifuncional que atua em conjunto com as quinases IP6K IP6K1, IP6K2 e IP6K3 para sintetizar os pirofosfatos inositol contendo o grupo difosfato difosfoinositol pentaquisfosfato, PP-InsP5 e bis-difosfoinositol 2-tetraquisfosfato (PP-InsP4). PP-InsP5 e (PP) 2-InsP4, também respectivamente chamados de InsP7 e InsP8, regulam uma variedade de processos celulares, incluindo apoptose, tráfego de vesículas, dinâmica do citoesqueleto, excitose, sinalização de insulina e ativação de neutrófilos (1278 aa)
C2CD5	Proteína 5 contendo o domínio C2; Necessário para transporte de glicose estimulado por insulina e translocação do transportador de glicose SLC2A4 / GLUT4 da vesícula de armazenamento de glicose intracelular (GSV) para a membrana plasmática (PM) nos adipócitos. Liga as membranas fosfolipídicas de uma maneira dependente do cálcio e é necessária para a fusão de membrana ideal entre SLC2A4 / GLUT4 GSV e o PM; Domínio C2 contendo (1054 aa)
OSBPL8	Proteína 8 relacionada com a proteína de ligação ao oxisterol; Transportador de lipídios envolvido no contra-transporte de lipídeos entre o retículo endoplasmático e a membrana plasmática: troca especificamente a fosfatidilserina por fosfatidilinositol 4-fosfato (PI4P), entregando fosfatidilserina à membrana plasmática em troca de PI4P, que é degradada pela fosfatase SAC1 / SACM1L na endoplasma retículo. Liga a fosfatidilserina e o PI4P de maneira mutuamente exclusiva. Liga oxisterol, 25-hidroxicolesterol e colesterol; Pertence à família OSBP (889 aa)
PHIP	Proteína que interage com o pH; Provável regulador das vias de sinalização da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina. Estimula a proliferação celular por meio da regulação da transcrição da ciclina e tem atividade antiapoptótica por meio da fosforilação e ativação de AKT1. Desempenha um papel na regulação da morfologia celular e organização do citoesqueleto; Contendo bromodomínio (1821 aa)
DYNC2H1	Dineína citoplasmática 2, cadeia pesada 1; Pode funcionar como um motor para o transporte retrógrado intraflagelar. Funções na biogênese dos cílios. Pode desempenhar um papel no transporte entre o retículo endoplasmático e o Golgi ou na organização do Golgi nas células (Por semelhança); Dineínas citoplasmáticas (4314 aa)
SPRY4	Antagonista de sinalização Sprouty rtk 4; Homólogo sprouty de proteína 4; Suprime o receptor de insulina e a via de sinalização de MAPK transduzida por EGFR, mas não inibe a ativação de MAPK por um Ras mutante constitutivamente ativo. Provavelmente prejudica a formação de GTP-Ras. Inibe a ativação independente de Ras, mas não dependente de Ras, de RAF1 (322 aa)
RORA	Receptor alfa órfão relacionado com Rar; Receptor nuclear ROR-alfa; Receptor nuclear que se liga ao DNA como um monômero a elementos de resposta ROR (RORE) contendo um único motivo central meio-local 5'-AGGTCA-3' precedido por uma curta sequência rica em AT. Regulador chave do desenvolvimento embrionário, diferenciação celular, imunidade, ritmo circadiano, bem como lipídios, esteróides, xenobióticos e metabolismo da glicose. Considerados como tendo atividade transcricional intrínseca, possuem alguns ligantes naturais como oxisteróis que agem como agonistas (25-hidroxicolesterol) ou agonistas inversos (esteróis 7-oxigenados) (556 aa)
ATP8B2	ID de ATPase transportadora de fosfolipídios; Componente catalítico de um complexo P4-ATPase flippase que catalisa a hidrólise de ATP acoplada ao transporte de aminofosfolipídios do folheto externo para o interno de várias membranas e garante a manutenção da distribuição assimétrica dos fosfolipídios. A translocação de fosfolipídios também parece estar implicada na

	<p>formação de vesículas e na captação de moléculas sinalizadoras de lipídios (Provável); Pertence à família ATPase de transporte catiônico (tipo P) (TC 3.A.3). Subfamília Tipo IV (1223 aa)</p>
APOO	<p>Subunidade do complexo MICOS MIC26; Componente do complexo MICOS, um grande complexo proteico da membrana mitocondrial interna que desempenha papéis cruciais na manutenção das junções cristas, arquitetura da membrana interna e formação de locais de contato com a membrana externa. Desempenha um papel crucial na formação da junção crista e na função mitocondrial. Pode promover a lipotoxicidade cardíaca ao aumentar a respiração mitocondrial e o metabolismo dos ácidos graxos em mioblastos cardíacos. Promove o efluxo de colesterol das células de macrófagos. Detectado em HDL, LDL e VLDL. Secretado por um trans de triglicérido microssomal (198 aa)</p>
RAD23B	<p>Homólogo B da proteína de reparação de excisão de UV RAD23; Receptor da cadeia multiubiquitina envolvido na modulação da degradação proteossomal. Liga-se a cadeias de poliubiquitina. Proposto para ser capaz de se ligar simultaneamente ao proteossoma 26S e aos substratos poliubiquitinados e de entregar proteínas ubiquitinadas ao proteossoma. Pode desempenhar um papel na degradação associada ao retículo endoplasmático (ERAD) de glicoproteínas mal dobradas por associação com PNGase e entrega de proteínas desglicosiladas ao proteossoma; Pertence à família RAD23 (409 aa)</p>
ATG5	<p>Proteína 5 de autofagia; Envolvido na formação de vesículas autofágicas. A conjugação com ATG12, através de um sistema de conjugação semelhante à ubiquitina envolvendo ATG7 como uma enzima ativadora semelhante a E1 e ATG10 como uma enzima conjugadora semelhante a E2, é essencial para sua função. O conjugado ATG12-ATG5 atua como uma enzima semelhante a E3 necessária para a lipidação das proteínas da família ATG8 e sua associação às membranas das vesículas. Envolvido no controle de qualidade mitocondrial após dano oxidativo e na subsequente longevidade celular. Desempenha um papel crítico em vários aspectos do desenvolvimento de linfócitos (275 aa)</p>
MLXIP	<p>Proteína que interage com MLX; Liga o DNA como um heterodímero com MLX e ativa a transcrição. Liga-se à sequência de caixa E canônica 5'-CACGTG-3'. Desempenha um papel na ativação transcricional de genes glicolíticos alvo. Envolvido na regulação gênica responsiva à glicose; Proteínas básicas de hélice-alça-hélice (919 aa)</p>
LPCAT1	<p>Lisofosfatidilcolina aciltransferase / liso-paf acetiltransferase; Lisofosfatidilcolina aciltransferase 1; Possui atividades de aciltransferase e acetiltransferase. A atividade é independente do cálcio (por semelhança). Medeia a conversão de 1-acil-sn-glicero-3-fosfolcolina (LPC) em fosfatidilcolina (PC). Exibe uma clara preferência por acil-CoAs gordurosos saturados e 1-miristoil ou 1-palmitoil LPC como doadores e aceitadores de acila, respectivamente. Pode sintetizar fosfatidilcolina no surfactante pulmonar, desempenhando assim um papel fundamental na fisiologia respiratória (534 aa)</p>
JAZF1	<p>Justaposto com outra proteína de dedo de zinco 1; Atua como um corepressor transcricional do receptor nuclear órfão NR2C2. Inibe a expressão da enzima gliconeogênese PCK2 através da inibição da atividade de NR2C2 (por similaridade). Também está envolvido na ativação transcricional de NAMPT pela promoção da expressão de PPARA e PPARD (por similaridade). Desempenha um papel no metabolismo lipídico suprimindo a lipogênese, aumentando a lipólise e diminuindo o acúmulo de lipídeos no tecido adiposo (Por semelhança). Desempenha um papel na homeostase da glicose, melhorando o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina (Por similaridade) (243 aa)</p>
SLC25A36	<p>Família de portador de soluto 25 membro 36; Transportador mitocondrial que importa / exporta nucleotídeos de pirimidina para dentro e da mitocôndria. Transporta preferencialmente citosina e mono-, di- e trifosfatos de nucleosídeo uracil (desoxi) por mecanismo uniport e antiport. Também transporta guanina, mas não nucleotídeos de adenina (desoxi). É fortemente inibido por piridoxal 5'-fosfato, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, ácido tânico e mercuriais (dicloreto de mercúrio, ácido de mersalila, p- hidroximercuribenzoato). Participa da manutenção do genoma mitocondrial e regulação dos potentes da membrana mitocondrial (311 aa)</p>

DNAJC3	DnaJ homólogo subfamília C membro 3; Envolvido na resposta da proteína não dobrada (UPR) durante o estresse do retículo endoplasmático (ER). Atua como um regulador negativo da atividade da quinase EIF2AK4 / GCN2 evitando a fosforilação de eIF-2-alfa em 'Ser-52' e, portanto, atenuando a síntese proteica geral sob estresse de ER, hipotérmico e condições de estresse de privação de aminoácidos (por similaridade). Co-chaperona de HSPA8 / HSC70, estimula sua atividade ATPase. Pode inibir a autofosforilação de EIF2AK2 / PKR e a capacidade de EIF2AK2 de catalisar a fosforilação de EIF2A (504 aa)
CREBRF	Fator regulatório CREB3; Atua como um regulador negativo da resposta ao estresse do retículo endoplasmático ou resposta à proteína não dobrada (UPR). Reprime a atividade transcricional de CREB3 durante o UPR. Recruta CREB3 em focos nucleares (639 aa)
TRDN	Triadin; Contribui para a regulação da liberação luminal de Ca ²⁺ através dos canais de liberação de cálcio do retículo sarcoplasmático RYR1 e RYR2, uma etapa fundamental no desencadeamento da contração do músculo esquelético e cardíaco. Necessário para a organização normal da junção da tríade, onde os túbulos T e as cisternas terminais do retículo sarcoplasmático estão em contato próximo (Por semelhança). Necessário para a força muscular esquelética normal. Desempenha um papel no acoplamento excitação-contração no coração e na regulação da taxa de batimentos cardíacos (286 aa)
DERL1	Derlin-1; Componente funcional da degradação associada ao retículo endoplasmático (ERAD) para proteínas luminais mal dobradas. Pode atuar formando um canal que permite a retrotranslocação de proteínas mal dobradas para o citosol, onde são ubiquitinadas e degradadas pelo proteassoma. Pode mediar a interação entre VCP e a proteína mal dobrada. Também envolvido no controle de qualidade preventivo induzido pelo estresse do retículo endoplasmático, um mecanismo que atenua seletivamente a translocação de proteínas recém-sintetizadas para o retículo endoplasmático e as redireciona para o citosol (251 aa)
IRS2	Substrato 2 do receptor de insulina; Pode mediar o controle de vários processos celulares pela insulina; Domínio de homologia de Pleckstrina contendo (1338 aa)
YOD1	Ubiquitin thioesterase OTU1; Hidrolase que pode remover a ubiquitina conjugada das proteínas e participa da degradação associada ao retículo endoplasmático (ERAD) para proteínas luminais mal dobradas. Pode atuar aparando a cadeia de ubiquitina no substrato associado para facilitar sua passagem pelo poro VCP / p97. Porções de ubiquitina em substratos podem apresentar um impedimento estérico para o processo de rosqueamento quando o substrato é transferido para o poro VCP e rosqueado através do canal axial de VCP. Medeia a desubiquitinação de cadeias de poliubiquitina ligadas a 'Lys-27'-, 'Lys-29'- e 'Lys-33' (348 aa)
KIAA1244	Proteína 3 de troca de nucleotídeo de guanina inibida por Brefeldina A; Participa da regulação da homeostase sistêmica da glicose, onde regula negativamente a biogênese dos grânulos de insulina em células beta das ilhotas pancreáticas (por similaridade). Também regula a produção de grânulos de glucagon nas células alfa pancreáticas (por semelhança). Inibe a translocação nuclear do co-regulador transcricional PHB2 e pode aumentar a atividade transcricional do receptor de estrogênio alfa (ESR1) em células de câncer de mama (2177 aa)
PPP1R3B	Subunidade reguladora 3B da proteína fosfatase 1; Atua como uma subunidade direcionada ao glicogênio para a fosfatase PP1. Facilita a interação do PP1 com enzimas do metabolismo do glicogênio e regula sua atividade. Suprime a taxa na qual PP1 desfosforila (inativa) a glicogênio fosforilase e aumenta a taxa na qual ativa a glicogênio sintase e, portanto, limita a degradação do glicogênio. Sua atividade é inibida pelo PYGL, resultando na inibição das atividades da glicogênio sintase e da glicogênio fosforilase fosfatase do PP1. Aumenta drasticamente o gl basal e estimulado por insulina (285 aa)
KIAA1715	Lunapark de proteína de formação de junção de retículo endoplasmático; Proteína de membrana que forma o retículo endoplasmático (RE) que desempenha um papel na determinação da morfologia do RE. Envolvido na estabilização de junções tubulares ER de três vias nascentes na rede ER. Também pode desempenhar um papel como uma proteína estabilizadora de curvatura dentro da rede de junção tubular ER de três

	vias. Pode estar envolvido no desenvolvimento do sistema nervoso central e dos membros (por semelhança) (428 aa)
SESN3	Sestrin 1/3; Sestrin-3; Pode funcionar como um sensor de leucina intracelular que regula negativamente a via de sinalização TORC1. Também pode regular a via de sinalização do receptor de insulina por meio da ativação de TORC2 (por similaridade). Este regulador metabólico também pode desempenhar um papel na proteção contra estresses oxidativos e genotóxicos (por semelhança) (492 aa)
TBC1D1	Membro 1 da família de domínio TBC1; Pode atuar como uma proteína ativadora de GTPase para proteínas da família Rab. Pode desempenhar um papel no ciclo celular e na diferenciação de vários tecidos. Envolvido no tráfego e translocação de vesículas contendo GLUT4 e captação de glicose estimulada por insulina nas células (por similaridade) (1168 aa)

Legenda. Foram incluídos apenas genes com escore > 70 alvos envolvidos no metabolismo lipídico (vermelho) e glicêmico (verde) e em funções mitocondriais (amarelo) e de retículo endoplasmático (azul)

- miRNA 144-3p

Genes de interesse, cuja expressão pode ser regulada por hsa-mirR-144-3p

Genes	Descrição
SGPP1	Esfingosina-1-fosfato fosfatase 1; Especificamente, desfosforila esfingosina 1-fosfato (S1P), diidro-S1P e fito-S1P. Não atua sobre ceramida 1-fosfato, ácido lisofosfatídico ou ácido fosfatídico. Regula os níveis intracelulares do metabólito esfingolípido bioativo S1P que regula diversos processos biológicos atuando como um ligante de receptor extracelular ou como um segundo mensageiro intracelular. Envolvido na síntese eficiente de ceramidas a partir de bases esfingóides exógenas. Converte S1P em esfingosina, que é prontamente metabolizada em ceramida via ceramida sintase (441 aa)
VLDLR	Receptor de lipoproteína de densidade muito baixa; Liga VLDL e transporta-o para as células por endocitose. Para serem internalizados, os complexos receptor-ligante devem primeiro agrupar-se em poços revestidos de clatrina. A ligação a Reelin induz a fosforilação da tirosina de Dab1 e a modulação da fosforilação de Tau (por semelhança); Receptores de lipoproteína de baixa densidade (873 aa)
MTMR2	Proteína 2 relacionada com miotubularina; Fosfatase que atua sobre os lipídios com um grupo principal de fosfoinositol. Possui atividade de fosfatase para fosfatidilinositol 3-fosfato e fosfatidilinositol 3,5-bifosfato; Miotubularinas (643 aa)
ANGPTL3	Proteína 3 relacionada com a angiopoietina; Atua em parte como uma hepatocina que está envolvida na regulação do metabolismo de lipídios e glicose. Proposta para desempenhar um papel no tráfego de substratos de energia para tecidos de armazenamento ou oxidativos em resposta à ingestão de alimentos (por semelhança). Tem um efeito estimulador sobre os triglicérides plasmáticos (TG), que é alcançado suprimindo a depuração plasmática de TG por meio da inibição da atividade da LPL. A inibição da atividade da LPL parece ser um mecanismo indireto envolvendo o recrutamento de pró-proteína convertases PCSK6 e FURIN para LPL levando à clivagem e dissociação da LP (460 aa)
TMTC3	Transmembrana e proteína 3 contendo repetição de TPR; Envolvido na regulação positiva da degradação da proteína proteassomal no retículo endoplasmático (RE) e no controle da resposta ao estresse do RE; Domínio de repetição de tetratricopeptídeo contendo (914 aa)
CREB1	Proteína 1 de ligação ao elemento responsiva a AMP cíclico; Fator de transcrição dependente de fosforilação que estimula a transcrição após a ligação ao elemento de resposta do DNA cAMP (CRE), uma sequência presente em muitos promotores virais e celulares. A ativação da transcrição é aumentada pelos coativadores TORC que agem independentemente da fosforilação de Ser-133. Envolvido em diferentes processos celulares, incluindo a sincronização da ritmicidade circadiana e a diferenciação das células adiposas; Proteínas zipper de leucina básicas (341 aa)
IDH2	Isocitrato desidrogenase [NADP], mitocondrial; Desempenha um papel no metabolismo intermediário e na produção de energia. Pode associar-se fortemente ou interagir com o complexo da piruvato desidrogenase; Pertence à família isocitrato e isopropilmalato desidrogenases (452 aa)
PTEN	Fosfatase e homólogo de tensina; Supressor de tumor. Atua como uma proteína fosfatase de especificidade dupla, desfosforilando proteínas fosforiladas em tirosina, serina e treonina. Também atua como uma fosfatase lipídica, removendo o fosfato na posição D3 do anel inositol do fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato, fosfatidilinositol 3,4-difosfato, fosfatidilinositol 3-fosfato e inositol 1,3,4,5-tetraquisfosfato com ordem de preferência de substrato in vitro PtdIns (3,4,5) P3> PtdIns (3,4) P2> PtdIns3P> Ins (1,3,4,5) P4 (403 aa)

ASAP1	Arf-GAP com domínio SH3, repetição ANK e proteína 1 contendo domínio PH; Possui atividade de proteína ativadora de GTPase dependente de fosfatidilinositol 4,5-bifosfato para ARF1 (fator de ribosilação 1 do ADP) e ARF5 e menor atividade para ARF6. Pode coordenar o tráfego de membrana com o crescimento celular ou remodelamento do citoesqueleto de actina por ligação a SRC e PIP2. Pode funcionar como uma proteína de transdução de sinal envolvida na diferenciação de fibroblastos em adipócitos e possivelmente outros tipos de células (por similaridade). Desempenha um papel na ciliogênese; Domínio de repetição de anquirina contendo (1129 aa)
APOOL	Subunidade do complexo MICOS MIC27; Componente do complexo MICOS, um grande complexo proteico da membrana mitocondrial interna que desempenha papéis cruciais na manutenção das junções cristas, arquitetura da membrana interna e formação de locais de contato com a membrana externa. Liga-se especificamente à cardiolipina (in vitro), mas não ao precursor lipídico fosfatidilglicerol. Desempenha um papel crucial na formação da junção crista e função mitocondrial, (268 aa)
PIK3C2A	Subunidade alfa contendo o domínio Fosfatidilinositol 4-fosfato 3-quinase C2; Gera fosfatidilinositol 3-fosfato (PtdIns3P) e fosfatidilinositol 3,4-bifosfato (PtdIns (3,4) P2) que atuam como segundos mensageiros. Tem um papel em vários eventos de tráfego intracelular. Funções na sinalização e secreção de insulina. Necessário para a translocação do transportador de glicose SLC2A4 / GLUT4 para a membrana plasmática e captação de glicose em resposta à ativação de RHOQ mediada por insulina. Regula a secreção de insulina (1686 aa)
BMPR1A	Receptor de proteína morfogenética óssea tipo-1A; Na ligação do ligante, forma um complexo de receptor que consiste em duas serina / treonina quinases transmembranar do tipo II e duas do tipo I. Os receptores do tipo II fosforilam e ativam os receptores do tipo I que se autofosforilam e, a seguir, se ligam e ativam os reguladores transcricionais SMAD. Receptor para BMP2, BMP4, GDF5 e GDF6. Regula positivamente a diferenciação de condrócitos por meio da interação GDF5. Medeia a indução de adipogênese por GDF6; Pertence à superfamília da proteína Kinase. Família de proteína quinase TKL Ser / Thr. Subfamília do receptor TGFB (532 aa)
ACBD3	Domínio de ligação de acil-coa contendo 3; Proteína residente de Golgi GCP60; Envolvido na manutenção da estrutura do Golgi pela interação com a giganteína, afetando o transporte de proteínas entre o retículo endoplasmático e o Golgi. Envolvido na biossíntese de esteróides induzida por hormônio em células testiculares de Leydig (por similaridade). Recruta PI4KB para a membrana do aparelho de Golgi; aumenta a atividade da enzima de PI4KB via seu recrutamento de membrana, aumentando assim a concentração local do substrato na vizinhança da quinase; Proteínas de ancoragem de quinase A (528 aa)
MTX3	Metaxin-3; Pode funcionar no transporte de proteínas para a mitocôndria; Pertence à família da metaxina (251 aa)
EMP2	Proteína 2 da membrana epitelial; Funciona como um regulador chave da composição da membrana celular, regulando a expressão de proteínas na superfície. Além disso, desempenha um papel na regulação de processos, incluindo migração celular, proliferação celular, contração celular e adesão celular. Regula negativamente a formação de caveolae, reduzindo a expressão de CAV1 e a quantidade de CAV1, aumentando a degradação lisossomal. Facilita o tráfego de superfície e a formação de rafts de lipídios contendo proteínas âncora de GPI (por similaridade). Regula a expressão de superfície das proteínas MHC1 e ICAM1, aumentando a susceptibilidade a citotoxicidade mediada por células T (167 aa)
CAV2	Caveolin-2; Pode atuar como uma proteína de arcabouço dentro das membranas caveolares. Interage diretamente com as subunidades alfa da proteína G e pode regular funcionalmente sua atividade. Atua como uma proteína acessória em conjunto com CAV1 no direcionamento para rafts de lipídios e direcionando a formação de caveolae. A forma fosforilada com Ser-36 tem um papel na modulação da mitose em células endoteliais. Regulador positivo da mitogênese celular da via de sinalização MAPK. Necessário para a

	translocação nuclear estimulada por insulina e ativação de MAPK1 e STAT3, e a regulação subsequente da progressão do ciclo celular (162 aa)
TFB1M	Dimetiladenosina transferase 1, mitocondrial; Metiltransferase dependente de S-adenosil-L-metionina que dimetila especificamente o rRNA 12S mitocondrial na alça da haste conservada. Também necessário para a transcrição basal do DNA mitocondrial, provavelmente por meio de sua interação com POLRMT e TFAM. Estimula a transcrição independentemente da atividade da metiltransferase; Motivo de metiltransferase de sete fitas beta contendo (346 aa)
BICD2	Homólogo 2 de proteína bicaudal D; Atua como uma proteína adaptadora que liga o complexo motor da dineína a várias cargas e converte a dineína de um motor não processivo em um motor altamente processivo na presença de dinactina. Facilita e estabiliza a interação entre a dineína e a dinactina e ativa a processividade da dineína (a capacidade de se mover ao longo de um microtúbulo por uma longa distância sem cair fora do trilho) (Por semelhança). Facilita a ligação de RAB6A ao Golgi ao estabilizar sua forma ligada a GTP. Regula o retículo endoplasmático do complexo de revestimento da proteína I (COPI) independente de Golgi (855 aa)
GET4	Entrada guiada de fator 4 de proteínas ancoradas na cauda; Golgi para homólogo de proteína de tráfego ER 4; Como parte de um complexo de controle de qualidade de proteína citosólica, o complexo BAG6 / BAT3, mantém as proteínas mal dobradas e hidrofóbicas contendo proteínas em um estado solúvel e participa de sua entrega adequada ao retículo endoplasmático ou, alternativamente, pode promover sua classificação para o proteossoma onde são submetidas degradação. O complexo BAG6 / BAT3 está envolvido na distribuição pós-tradução de proteínas transmembrana tipo II ancoradas na cauda / tipo II para a membrana do retículo endoplasmático (327 aa)
PRDM16	Proteína 16 de dedo de zinco do domínio PR; Liga o DNA e funciona como um regulador da transcrição. Funções na diferenciação do tecido adiposo marrom (BAT) que é especializado em dissipar energia química na forma de calor em resposta ao frio ou excesso de alimentação, enquanto o tecido adiposo branco (WAT) é especializado no armazenamento do excesso de energia e no controle de metabolismo. Junto com CEBPB, regula a diferenciação de precursores mioblásticos em células adiposas marrons. Funciona também como repressor da sinalização TGF-beta. A isoforma 4 pode regular a diferenciação de granulócitos (1276 aa)
SLC25A3	Proteína transportadora de fosfato mitocondrial; Transporte de grupos fosfato do citosol para a matriz mitocondrial. O fosfato é co-transportado com H (+). Pode desempenhar um papel na regulação do poro de transição da permeabilidade mitocondrial (mPTP); Portadores de soluto (362 aa)
NR2F2	COUP fator de transcrição 2; Fator de transcrição ativado por ligante. Ativado por altas concentrações de ácido 9-cis-retinóico e ácido trans-retinóico, mas não por dexametasona, cortisol ou progesterona (in vitro). Regulação da transcrição do gene da apolipoproteína AI. Liga-se ao sítio A do DNA; Receptores de hormônio nuclear (414 aa)
PLA2G4A	Fosfolipase A2 citosólica; Hidrolisa seletivamente araquidonil fosfolipídios na posição sn-2, liberando ácido araquidônico. Junto com sua atividade lisofosfolipídica, está implicado no início da resposta inflamatória; Domínio C2 contendo fosfolipases (749 aa)
IMPA1	Mio-inositol-1 (ou 4) -monofosfatase; Monofosfatase 1 de Inositol; Responsável pelo fornecimento de inositol necessário para a síntese de fosfatidilinositol e polifosfoinositidas e tem sido apontado como o alvo farmacológico da ação do lítio no cérebro. Tem ampla especificidade de substrato e pode usar monofosfatos de mio-inositol, mio-inositol 1,3-difosfato, mio-inositol 1,4-difosfato, cilo-inositol-fosfato, D-galactose 1-fosfato, glicose-1-fosfato, glicose -6-fosfato, frutose-1- fosfato, beta-glicerofosfato e 2'-AMP como substratos (336 aa)

SEC24A	SEC24 homólogo A, componente complexo de revestimento COPII; Proteína transportadora de proteína Sec24A; Componente do complexo proteico revestido II (COPII) que promove a formação de vesículas de transporte a partir do retículo endoplasmático (RE). O revestimento tem duas funções principais, a deformação física da membrana do retículo endoplasmático em vesículas e a seleção de moléculas de carga para seu transporte ao complexo de Golgi. Desempenha um papel central na seleção de carga dentro do complexo COPII e junto com SEC24B pode ter uma especificidade diferente em comparação com SEC24C e SEC24D (1093 aa)
PRKAA1	Subunidade alfa-1 catalítica da proteína quinase ativada por 5'- AMP; Subunidade catalítica da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), uma proteína quinase sensora de energia que desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo energético celular. Em resposta à redução dos níveis intracelulares de ATP, a AMPK ativa as vias de produção de energia e inibe os processos que consomem energia: inibe a biossíntese de proteínas, carboidratos e lipídios, bem como o crescimento e a proliferação celular. AMPK atua via fosforilação direta de enzimas metabólicas e por efeitos de longo prazo via fosforilação de reguladores de transcrição (574 aa)
GXYLT1	Udp-xilose: glucosídeo alfa-1,3-xilosiltransferase; Glucosídeo xylosiltransferase 1; Glicosiltransferase que alonga a glicose ligada a repetições do tipo EGF no domínio extracelular de proteínas Notch catalisando a adição de xilose (440 aa)
LRPPRC	Proteína mitocondrial contendo motivo PPR rico em leucina; Pode desempenhar um papel no metabolismo do RNA nos núcleos e mitocôndrias. No núcleo, liga-se a mRNAs poli (A) associados a HNRPA1 e faz parte de complexos de nmRNP em estágios finais de maturação de mRNA que estão possivelmente associados à exportação de mRNA nuclear. Pode ligar mRNA maduro na membrana externa do núcleo. Na mitocôndria liga-se a poli (A) mRNA. Desempenha um papel na tradução ou estabilidade das subunidades da citocromo c oxidase (COX) codificadas mitocondrialmente. Pode estar envolvido na regulação da transcrição (1394 aa)
SUCLG2	Succinato - CoA ligase [formadora de GDP] subunidade beta, mitocondrial; A succinil-CoA sintetase específica de GTP funciona no ciclo do ácido cítrico (TCA), acoplando a hidrólise de succinil-CoA à síntese de GTP e, portanto, representa a única etapa de fosforilação em nível de substrato no TCA. A subunidade beta fornece especificidade de nucleotídeo da enzima e se liga ao substrato succinato, enquanto os locais de ligação para a coenzima A e fosfato são encontrados na subunidade alfa (440 aa)
TIMM9	Subunidade Tim9 da translocase da membrana interna da importação mitocondrial; Chaperona mitocondrial intermembrana que participa da importação e inserção de proteínas transmembrana multipassagem na membrana mitocondrial interna. Também pode ser necessário para a transferência de precursores de barril beta do complexo TOM para a máquina de classificação e montagem (complexo SAM) da membrana externa. Age como uma proteína semelhante a uma chaperona que protege os precursores hidrofóbicos da agregação e os guia através do espaço intermembranar mitocondrial; Pertence à pequena família Tim (89 aa)
SOCS7	Supressor de sinalização de citocinas 7; Regula cascatas de sinalização, provavelmente por meio de ubiquitinação e / ou sequestro de proteínas. Funções na sinalização da insulina e homeostase da glicose por meio da ubiquitinação do IRS1 e subsequente degradação proteossomal. Inibe também a sinalização de prolactina, hormônio do crescimento e leptina ao prevenir a ativação de STAT3 e STAT5, sequestrando-os no citoplasma e reduzindo sua ligação ao DNA. Pode ser um componente de reconhecimento de substrato de um complexo de ubiquitina-proteína ligase E3 semelhante a SCF que medeia a ubiquitinação e subsequente degradação proteossomal (581 aa)
LRP2	Proteína 2 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade; Receptor endocítico multiligando (por semelhança). Atua junto com CUBN para mediar a endocitose de lipoproteínas de alta densidade (por similaridade). Medeia a captação mediada por receptor de drogas polibásicas, como aprotinina, aminoglicosídeos e polimixina B (por similaridade). No rim,

	medeia a captação tubular e a depuração da leptina (por semelhança). Também medeia o transporte de leptina através da barreira hematoencefálica por meio de endocitose no epitélio do plexo coróide (por semelhança) (4655 aa)
LDLRAD4	Proteína 4 contendo o domínio do receptor de lipoproteína de classe A de baixa densidade; Funciona como um regulador negativo da sinalização de TGF-beta e, portanto, provavelmente desempenha um papel na proliferação celular, diferenciação, apoptose, motilidade, produção de matriz extracelular e imunossupressão. Na via canônica do TGF-beta, o ZFYVE9 / SARA recruta o transdutor de sinal intracelular e os moduladores transcricionais SMAD2 e SMAD3 para o receptor TGF-beta. Fosforilados pelo receptor, SMAD2 e SMAD3 formam um complexo heteromérico com SMAD4 que se transloca para o núcleo para regular a transcrição (306 aa)
LRP12	Proteína 12 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade; Provável receptor, que pode estar envolvido na internalização de moléculas lipofílicas e / ou transdução de sinal. Pode atuar como supressor de tumor; Pertence à família LDLR (859 aa)
RORA	Receptor alfa órfão relacionado com Rar; Receptor nuclear ROR-alfa; Receptor nuclear que se liga ao DNA como um monômero a elementos de resposta ROR (RORE) contendo um único motivo central meio-local 5'-AGGTCA-3 'precedido por uma curta sequência rica em AT. Regulador chave do desenvolvimento embrionário, diferenciação celular, imunidade, ritmo circadiano, bem como lipídios, esteróides, xenobióticos e metabolismo da glicose. Considerados como tendo atividade transcricional intrínseca, possuem alguns ligantes naturais como oxisteróis que agem como agonistas (25-hidroxicolesterol) ou agonistas inversos (esteróis 7-oxigenados) (556 aa)
ATP5G2	ATP sintase F (0) subunidade complexa C2, mitocondrial; A ATP sintase da membrana mitocondrial (F (1) F (0) ATP sintase ou Complexo V) produz ATP a partir do ADP na presença de um gradiente de prótons através da membrana, que é gerado pelos complexos de transporte de elétrons da cadeia respiratória. As ATPases do tipo F consistem em dois domínios estruturais, F (1) - contendo o núcleo catalítico extramembrâneo e F (0) - contendo o canal de prótons da membrana, ligados entre si por uma haste central e uma haste periférica (198 aa)
ERO1L	Proteína alfa semelhante a ERO1; Oxidorredutase envolvida na formação de ligações dissulfeto no retículo endoplasmático. Reoxidou de forma eficiente P4HB / PDI, a enzima que catalisa a formação de dissulfeto de proteína, a fim de permitir que P4HB sustente rodadas adicionais de formação de dissulfeto. Após a reoxidação de P4HB, passa seus elétrons para o oxigênio molecular via FAD, levando à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) na célula. Necessário para o dobramento adequado das imunoglobulinas (468 aa)
ST3GAL6	Lactosamina alfa-2,3-sialiltransferase do tipo 2; Envolvido na síntese de sialilparaglobosídeo, um precursor do determinante sialil-Lewis X. Tem uma atividade alfa-2,3-sialiltransferase para a estrutura Gal-beta1,4-GlcNAc em glicoproteínas e glicolipídeos. Tem uma especificidade de substrato restrita, utiliza Gal-beta1,4-GlcNAc em glicoproteínas e neolactotetraosilceramida e neolactohexaosilceramida, mas não lactotetraosilceramida, lactosilceramida ou asialo-GM1; Pertence à família da glicosiltransferase 29 (384 aa)
NR1D2	Subfamília do receptor nuclear 1, membro do grupo D 2; Repressor transcricional que coordena o ritmo circadiano e as vias metabólicas de uma maneira heme-dependente. Componente integral da complexa maquinaria de transcrição que governa a ritmicidade circadiana e forma um ramo negativo crítico do relógio circadiano, reprimindo diretamente a expressão dos componentes do relógio central ARNTL / BMAL1 e CLOCK. Também regula os genes envolvidos nas funções metabólicas, incluindo o metabolismo lipídico e a resposta inflamatória. Atua como um receptor para o heme (579 aa)
FOXO1	Proteína O1 da caixa forkhead; Fator de transcrição que é o principal alvo da sinalização da insulina e regula a homeostase metabólica em resposta ao estresse oxidativo. Liga-se ao elemento de resposta à insulina (IRE) com a

	sequência de consenso 5'-TT [G / A] TTTTG-3 'e ao elemento de ligação da família Daf-16 (DBE) relacionado com a sequência de consenso 5'-TT [G / A] TTAC -3 '. Atividade suprimida pela insulina. Principal regulador do equilíbrio redox e número de osteoblastos e controla a massa óssea. Orquestra a função endócrina do esqueleto na regulação do metabolismo da glicose (655 aa)
PMPCB	Subunidade beta da peptidase de processamento mitocondrial; Cliva pré-sequência (peptídeos de trânsito) de precursores de proteínas mitocondriais; Metalopeptidases M16 (489 aa)
ENPP2	Membro da família 2 da ectonucleotídeo pirofosfatase / fosfodiesterase; Hidrolisa lisofosfolípidios para produzir ácido lisofosfatídico (LPA) em fluidos extracelulares. O substrato principal é lisofosfatidilcolina. Também pode atuar na esfingosilfosforilcolina produzindo esfingosina-1-fosfato, um modulador da motilidade celular. Pode hidrolisar, in vitro, bis-pNPP, até certo ponto pNP-TMP e apenas ATP. Envolvido em vários processos relacionados à motilidade, como angiogênese e crescimento de neurites. Atua como um fator angiogênico, estimulando a migração de células musculares lisas e a formação de microtúbulos (915 aa)
VSTM2A	Conjunto V e proteína 2A contendo o domínio transmembranar; Desempenha um papel na regulação do estágio inicial da diferenciação de células de pré-adipócitos brancos e marrons. Promove o comprometimento adipogênico de pré-adipócitos, aumentando a expressão gênica do fator de transcrição PPAR γ em uma via de sinalização dependente de BMP4; Domínio V-set contendo (240 aa)
ITPR1	Receptor de inositol 1,4,5-trifosfato de tipo 1; Canal intracelular que medeia a liberação de cálcio do retículo endoplasmático após estimulação por inositol 1,4,5-trifosfato. Envolvido na regulação da secreção epitelial de eletrólitos e fluidos por meio da interação com AHCYL1 (Por semelhança). Desempenha um papel na apoptose induzida por estresse ER. O cálcio citoplasmático liberado do ER desencadeia a apoptose pela ativação da CaM quinase II, eventualmente levando à ativação das vias de apoptose a jusante (por similaridade); Receptores de inositol 1,4,5-trifosfato (2743 aa)
CAAP1	Atividade de caspase e inibidor de apoptose 1; Proteína anti-apoptótica que modula uma alça de amplificação de feedback mitocondrial caspase-3/9 dependente de caspase-10 (361 aa)
SLC20A2	Transportador de fosfato dependente de sódio 2; Simportador de fosfato de sódio que parece desempenhar um papel fundamental no transporte de fosfato, absorvendo o fosfato do fluido intersticial para funções celulares normais, como metabolismo celular, transdução de sinal e síntese de ácido nucléico e lipídios. In vitro, a absorção de fosfato dependente de sódio não é significativamente afetada por condições ácidas e alcalinas, no entanto, a absorção de fosfato independente de sódio ocorre em condições ácidas. Pode desempenhar um papel na matriz extracelular, cartilagem e calcificação vascular (652 aa)
RAB1A	RAB1A, membro da família de oncogene RAS; Proteína Rab-1A relacionada com Ras; As pequenas GTPases Rab são reguladoras chave do tráfego da membrana intracelular, desde a formação das vesículas de transporte até a sua fusão com as membranas. O ciclo de Rabs entre uma forma ligada a GDP inativa e uma forma ligada a GTP ativa que é capaz de recrutar para as membranas diferentes conjuntos de efetores a jusante diretamente responsáveis pela formação de vesículas, movimento, amarração e fusão. RAB1A regula o transporte de proteínas vesiculares do retículo endoplasmático (RE) para o compartimento de Golgi e para a superfície celular (205 aa)
GRSF1	Fator 1 de sequência rica em G; Regulador da expressão do gene mitocondrial pós-transcricional, necessário para a montagem do ribossomo mitocondrial e para o recrutamento de mRNA e lncRNA. Liga RNAs contendo o elemento rico em G de 14 bases. Preferencialmente liga os RNAs transcritos de três genes contíguos na fita leve do mtDNA, o mRNA ND6 e os RNAs não codificantes longos para MT-CYB e MT-ND5, cada um dos quais contém várias sequências de ligação de consenso (480 aa)

ALDH1L2	10-formiltetraidrofolato desidrogenase mitocondrial; Membro da família L2 da aldeído desidrogenase 1; Na seção N-terminal; pertence à família GART (923 aa)
FUCA2	Alfa-L-fucosidase plasmática; A alfa-L-fucosidase é responsável por hidrolisar a fucose ligada a alfa-1,6 unida à N-acetilglucosamina da extremidade redutora das porções de carboidrato das glicoproteínas; Pertence à família da glicosil hidrolase 29 (467 aa)
ABCA12	Membro 12 da subfamília A da cassete de ligação de ATP; Provável transportador envolvido na homeostase lipídica; Pertence à superfamília de transportadores ABC. Família ABCA (2595 aa)
IRS1	Substrato 1 do receptor de insulina; Pode mediar o controle de vários processos celulares pela insulina. Quando fosforilado pelo receptor de insulina liga-se especificamente a várias proteínas celulares contendo domínios SH2, como a subunidade p85 de fosfatidilinositol 3-quinase ou GRB2. Ativa a fosfatidilinositol 3-quinase quando ligada à subunidade p85 reguladora (por similaridade) (1242 aa)
KCNJ6	Canal 2 de potássio do retificador interno ativado pela proteína G; Este canal de potássio pode estar envolvido na regulação da secreção de insulina pela glicose e / ou neurotransmissores agindo através de receptores acoplados à proteína G. Os canais internos de potássio do retificador são caracterizados por uma tendência maior de permitir que o potássio flua para dentro da célula, em vez de para fora dela. Sua dependência de voltagem é regulada pela concentração de potássio extracelular; conforme o potássio externo é aumentado, a faixa de voltagem da abertura do canal muda para voltagens mais positivas (423 aa)
ALG6	Dolicilpifosfato Man9GlcNAc2 alfa-1,3-glicosiltransferase; Adiciona o primeiro resíduo de glicose ao precursor de oligossacarídeo ligado a lipídio para glicosilação ligada a N. Transfere glicose de glicose de dolicilfosfato (Dol-P-Glc) para o oligossacarídeo ligado a lipídios Man (9) GlcNAc (2) -PP-Dol; Alfa-1,3-glicosiltransferases (507 aa)
AGMAT	Agmatinase mitocondrial; Agmatinase (352 aa)
POMPA	Proteína de maturação de proteassoma; Chaperona molecular essencial para a montagem de proteassomas e imunoproteassomas padrão. Degradado após o término da maturação do proteassoma. Medeia a associação do pré-proteassoma 20S com o retículo endoplasmático (141 aa)
NDUFA10	NADH desidrogenase [ubiquinona] subcomplexa 1 alfa subunidade 10, mitocondrial; Subunidade acessória da cadeia respiratória da membrana mitocondrial NADH desidrogenase (Complexo I), que se acredita não estar envolvida na catálise. O complexo I atua na transferência de elétrons do NADH para a cadeia respiratória. Acredita-se que o aceptor de elétrons imediato para a enzima seja a ubiquinona; NADH: subunidades supranumerárias da ubiquinona oxidoreductase (355 aa)
APOBEC4	Enzima de edição C-> U putativa APOBEC-4; Enzima editora putativa de C a U cujo substrato fisiológico ainda não é conhecido; Subunidades catalíticas da enzima de edição do mRNA da apolipoproteína B (367 aa)
CEBPA	CCAAT / proteína alfa de ligação ao intensificador; Fator de transcrição que coordena a parada da proliferação e a diferenciação de progenitores mielóides, adipócitos, hepatócitos e células do pulmão e da placenta. Liga-se diretamente à sequência de consenso de DNA 5'-T [TG] NNGNAA [TG] -3', atuando como um ativador em genes-alvo distintos. Durante a embriogênese inicial, desempenha funções essenciais e redundantes com CEBPB. Essencial para a transição de progenitores mielóides comuns (CMP) para progenitores de granulócitos / monócitos (GMP) (358 aa)
GPR183	Gene 2 induzido pelo vírus Epstein-barr; Receptor acoplado à proteína G 183; Receptor acoplado à proteína G expresso em linfócitos que atua como receptor quimiotático para células B, células T, células dendríticas esplênicas, monócitos / macrófagos e astrócitos (Por similaridade). Receptor para oxisterol 7-alfa, 25-di-hidroxicolesterol (7-alfa, 25-OHC) e outros oxisteróis relacionados. Medeia o posicionamento celular e o movimento de várias células ligando-se ao ligante 7-alfa, 25-OHC, que forma um gradiente quimiotático (por similaridade) (361 aa)

PDE3B	3', 5'-fosfodiesterase B cíclica inibida por cGMP; Nucleotídeo fosfodiesterase cíclico com especificidade dupla para os segundos mensageiros cAMP e cGMP, que são reguladores-chave de muitos processos fisiológicos importantes. Pode desempenhar um papel no metabolismo da gordura. Regula a ligação de cAMP de RAPGEF3. Através da ligação simultânea a RAPGEF3 e PIK3R6 monta um complexo de sinalização no qual o complexo gama PI3K é ativado por RAPGEF3 e que está envolvido na angiogênese; Fosfodiesterases (1112 aa)
ARID5B	Proteína 5B contendo domínio interativo rico em AT; Coativador da transcrição que se liga à sequência central 5'-AATA [CT] - 3' e desempenha um papel fundamental na adipogênese e no desenvolvimento do fígado. Atua formando um complexo com PHF2 fosforilado, que medeia a desmetilação em Lys-336, levando a direcionar o complexo PHF2-ARID5B a promotores alvo, onde PHF2 medeia a desmetilação de 'Lys-9' dimetilado de histona H3 (H3K9me2), seguido por transcrição ativação de genes alvo. O complexo PHF2-ARID5B atua como um coativador de HNF4A no fígado. Necessário para adipogênese (1188 aa)
MBNL1	Proteína 1 semelhante a cegueira muscular; Medeia a regulação de splicing alternativo pré-mRNA. Atua como ativador ou repressor de splicing em alvos pré-mRNA específicos. Inibe a inclusão do exon do pré-mRNA da troponina-T cardíaca (TNNT2), mas induz a inclusão do exon do pré-mRNA do receptor de insulina (IR) no músculo. Antagoniza o padrão de atividade de splicing alternativo das proteínas CELF. Regula o exon 5 do TNNT2, ignorando a competição com o U2AF2. Inibe a formação do complexo spliceosome A no íntron 4 do pré-mRNA TNNT2. (388 aa)
GPD2	Glicerol-3-fosfato desidrogenase mitocondrial; Glicerol-3-fosfato desidrogenase 2; Pertence à família da glicerol-3-fosfato desidrogenase dependente de FAD (727 aa)
SLC25A36	Família de portador de soluto 25 membro 36; Transportador mitocondrial que importa / exporta nucleotídeos de pirimidina para dentro e da mitocôndria. Transporta preferencialmente citosina e mono-, di- e trifosfatos de nucleosídeo uracil (desoxi) por mecanismo uniport e antiport. Também transporta guanina, mas não nucleotídeos de adenina (desoxi). É fortemente inibido por piridoxal 5'-fosfato, 4,7-difenil-1,10-fenantrolina, ácido tânico e mercuriais (dicloreto de mercúrio, ácido de mersalila, p- hidroximercuribenzoato). Participa da manutenção do genoma mitocondrial, regulação dos potentes da membrana mitocondrial (311 aa)
CREBRF	Fator regulatório CREB3; Atua como um regulador negativo da resposta ao estresse do retículo endoplasmático ou resposta à proteína não dobrada (UPR). Reprime a atividade transcricional de CREB3 durante o UPR. Recruta CREB3 em focos nucleares (639 aa)
MGAT4A	Alfa-1,3-manosilglicoproteína beta-1,4-N-acetilglucosaminiltransferase A / B; Alfa-1,3-manosil-glicoproteína 4-beta-N-acetilglucosaminiltransferase A; Glicosiltransferase que participa da transferência de N-acetilglucosamina (GlcNAc) para os resíduos centrais de manose dos glicanos N-ligados. Catalisa a formação do ramo GlcNAcbeta1-4 no braço GlcNAcbeta1-2Manalpha1-3 da estrutura central dos glicanos N-ligados. Essencial para a produção de cadeias de açúcar ligadas por N tri e tetraantenárias. Envolvido no transporte de glicose pela mediação da glicosilação SLC2A2 / GLUT2 (535 aa)
TRAPPC3L	Tráfego de proteínas do complexo de partículas de proteínas da subunidade 3; Pode desempenhar um papel no transporte vesicular do retículo endoplasmático para Golgi; Pertence à família de pequenas subunidades TRAPP (181 aa)
SUCLA2	Succinato - CoA ligase [formadora de ADP] subunidade beta, mitocondrial; A succinil-CoA sintetase específica de ATP funciona no ciclo do ácido cítrico (TCA), acoplando a hidrólise da succinil-CoA à síntese de ATP e, portanto, representa a única etapa de fosforilação em nível de substrato no TCA. A subunidade beta fornece especificidade de nucleotídeo da enzima e se liga ao substrato succinato, enquanto os locais de ligação para coenzima A e fosfato são encontrados na subunidade alfa (por similaridade) (463 aa)

MBNL2	Proteína tipo cega muscular 2; Medeia a regulação de splicing alternativo pré-mRNA. Atua como ativador ou repressor de splicing em alvos pré-mRNA específicos. Inibe a inclusão do exon do pré-mRNA da troponina-T cardíaca (TNNT2), mas induz a inclusão do exon do pré-mRNA do receptor de insulina (IR) no músculo. Antagoniza o padrão de atividade de splicing alternativo das proteínas CELF. Proteína de ligação a RNA que se liga à sequência central 5'ACACCC-3', denominada código postal, dentro de 3'UTR de ITGA3. Liga-se à expansão repetida do triplete CUG nas células musculares da distrofia miotônica, sequestrando os RNAs alvo (367 aa)
ZC3H12A	Endoribonuclease ZC3H12A; Endoribonuclease envolvida em várias funções biológicas, como resposta inflamatória celular e homeostase imune, diferenciação glial de células neuroprogenitoras, morte celular de cardiomiócitos, adipogênese e angiogênese. Funciona como uma endoribonuclease envolvida na degradação do mRNA. Modula a resposta inflamatória, promovendo a degradação de um conjunto de mRNAs relacionados à inflamação induzida por citocinas ativas na tradução, como IL6 e IL12B, durante a fase inicial da inflamação. Previne a reação imune aberrante mediada por células T pela degradação de mu (599 aa)
IQSEC1	Motivo IQ e proteína 1 contendo domínio SEC7; Fator de troca de nucleotídeos de guanina para ARF1 e ARF6. A atividade do fator de troca de nucleotídeos da guanina é aumentada pela ligação de lipídeos. Acelera a ligação de GTP por ARFs de todas as três classes. Proteína de troca de nucleotídeo de guanina para ARF6, mediando internalização de integrina beta-1 (1114 aa)
TRAPPC8	Tráfego de subunidade 8 do complexo de partículas de proteínas; Pode estar envolvido no retículo endoplasmático para o tráfego do aparelho de Golgi em um estágio muito inicial; Complexo de partículas de proteínas de tráfego (1435 aa)
ABCA1	Membro 1 da subfamília A da cassete de ligação de ATP; transportador de ânions dependente de cAMP e sensível a sulfonilureia. Porteiro chave que influencia o transporte intracelular de colesterol; Pertence à superfamília de transportadores ABC. Família ABCA (2261 aa)
EFHD1	Proteína D1 contendo domínio de mão EF; Atua como um sensor de cálcio para a ativação do flash mitocondrial (mitoflash), um evento caracterizado por explosões estocásticas de produção de superóxido. Pode desempenhar um papel na diferenciação neuronal (Por similaridade); Domínio EF-hand contendo (239 aa)
PLCB1	1-fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato fosfodiesterase beta-1; A produção das moléculas do segundo mensageiro diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) é mediada por enzimas fosfolipase C específicas de fosfatidilinositol ativadas; Domínio C2 contendo fosfolípases (1216 aa)
HMGCR	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase; Glicoproteína transmembrana que é a enzima limitadora da taxa na biossíntese do colesterol, bem como na biossíntese de isoprenóides não esteróis que são essenciais para a função celular normal, incluindo ubiquinona e proteínas geranylgeranyl; Pertence à família da HMG-CoA redutase (888 aa)
ELOVL2	Alongamento da proteína 2 de ácidos graxos de cadeia muito longa; Catalisa a primeira reação limitadora da taxa das quatro que constituem o ciclo de alongamento dos ácidos graxos de cadeia longa. Este processo enzimático ligado ao retículo endoplasmático permite a adição de 2 carbonos à cadeia de ácidos graxos / VLCFAs de cadeia longa e muito longa por ciclo. Age especificamente em relação ao acil-CoA poliinsaturado com a maior atividade em relação ao acil-CoA C20: 4 (n-6). Enzima de condensação que catalisa a síntese de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia muito longa (C20- e C22-PUFA) (296 aa)
TRIO	Proteína de domínio triplo funcional; Fator de troca de nucleotídeo de guanina (GEF) para RHOA e RAC1 GTPases. Envolvido na coordenação da remodelação da actina, necessária para a migração e o crescimento celular. No desenvolvimento de neurônios do hipocampo, limita a formação de dendritos, sem afetar o estabelecimento da polaridade do axônio. Uma vez formados os dendritos, eles participam do controle da função sináptica pela regulação da endocitose dos receptores de glutamato seletivos para AMPA (AMPArs) nas

	sinapses excitatórias CA1 (Por similaridade). Pode atuar como um regulador da adipogênese (Por semelhança) (3097 aa)
GDF10	Fator de crescimento / diferenciação 10; Fator de crescimento envolvido na osteogênese e adipogênese. Desempenha um papel inibidor no processo de diferenciação dos osteoblastos pela via SMAD2 / 3. Desempenha um papel inibitório no processo de adipogênese; Pertence à família TGF-beta (478 aa)
SELT	Selenoproteína com atividade oxidoreductase semelhante à tioredoxina redutase (Por similaridade). Protege neurônios dopaminérgicos contra estresse oxidativo e morte celular. Envolvido na mobilização de cálcio induzida por ADCYAP1 / PACAP e secreção neuroendócrina (por semelhança). Desempenha um papel na ancoragem de fibroblastos e regulação redox (por similaridade). No músculo liso gástrico, modula os processos de contração por meio da regulação da liberação de cálcio e ativação do MYLK (por semelhança). Em ilhotas pancreáticas, envolvidas no controle da homeostase da glicose, contribui para a indução prolongada de ADCYAP1 / PACAP (195 aa)
ACSL4	Ácido graxo de cadeia longa - CoA ligase 4; Ativação de ácidos graxos de cadeia longa para síntese de lipídios celulares e degradação via beta- oxidação. Utiliza preferencialmente araquidonato e eicosapentaenoato como substratos; Família de acil-CoA sintetase (711 aa)

Legenda. Foram incluídos apenas genes com escore > 70 alvos envolvidos no metabolismo lipídico (vermelho) e glicêmico (verde) e em funções mitocondriais (amarelo)

- miRNA 15a-3p

Genes de interesse, cuja expressão pode ser regulada por HSA-mirR15a-3p

Gene	Descrição
YRDC	Proteína contendo o domínio YrdC, mitocondrial; Pode regular a atividade de alguns transportadores; Pertence à família SUA5 (279 aa)
NRBP1	Proteína de ligação ao receptor nuclear; Pode desempenhar um papel no tráfego subcelular entre o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi por meio de interações com as GTPases do tipo Rho. A ligação à proteína NS3 do vírus da dengue tipo 2 parece subverter essa atividade na alteração da estrutura da membrana intracelular associada à replicação flaviviral; Pertence à superfamília da proteína Kinase. Família de proteína quinase Ser / Thr (535 aa)
BCAP29	Proteína 29 associada ao receptor de células B; Pode desempenhar um papel no transporte anterógrado de proteínas de membrana do retículo endoplasmático para o Golgi. Pode estar envolvido na apoptose mediada por CASP8 (Por similaridade); Pertence à família BCAP29 / BCAP31 (348 aa)
PLSCR4	Fosfolípido criptografase 4; Pode mediar a migração acelerada de fosfolípidios bidirecional bidirecional e independente de ATP após a ligação de íons de cálcio que resulta em uma perda de assimetria de fosfolípidios na membrana plasmática. Pode desempenhar um papel central na iniciação da formação do coágulo de fibrina, na ativação dos mastócitos e no reconhecimento de células apoptóticas e lesadas pelo sistema reticuloendotelial (329 aa)
PID1	Contendo PTB, cubilina e proteína que interage com LRP1; Aumenta a proliferação de pré-adipócitos sem afetar a diferenciação adipocítica (248 aa)
AK4	Adenilato quinase 4, mitocondrial; Envolvido na manutenção da homeostase de nucleotídeos celulares, catalisando a interconversão de fosfatos de nucleosídeos. Fosforila com eficiência AMP e dAMP usando ATP como doador de fosfato, mas fosforila apenas AMP quando usa GTP como doador de fosfato. Também exibe ampla atividade de difosfato quinase de nucleosídeo; Pertence à família da adenilato quinase. Subfamília AK3 (223 aa)
BTG2	Proteína BTG2; Proteína antiproliferativa; a função é mediada pela associação com subunidades deadenilase do complexo CCR4-NOT. Ativa a deadenilação do mRNA de uma maneira dependente de CNOT6 e CNOT7. In vitro pode inibir a atividade da deadenilase de CNOT7 e CNOT8. Envolvido na regulação do ciclo celular. Pode estar envolvido na interrupção do crescimento e na diferenciação dos precursores neuronais (por similaridade). Modula a regulação da transcrição mediada por ESR1. Envolvido na despolarização mitocondrial e crescimento de neuritos; Pertence à família BTG (158 aa)
RELN	Reelin; Serina protease de matriz extracelular que desempenha um papel na formação de camadas de neurônios no córtex cerebral e cerebelo. Regula a função dos microtúbulos nos neurônios e a migração neuronal. Afeta a migração de neurônios pré-ganglionares simpáticos na medula espinhal, onde parece atuar como uma barreira para a migração neuronal. A atividade enzimática é importante para a modulação da adesão celular. A ligação aos domínios extracelulares dos receptores de lipoproteína VLDLR e LRP8 / APOER2 induz a fosforilação da tirosina de DAB1 e a modulação da fosforilação TAU (por semelhança) (3460 aa)
SLC2A3	Família de portadores de soluto 2, membro transportador de glicose facilitado 3; Transportador de glicose facilitador que também pode mediar a captação de vários outros monossacarídeos através da membrana celular. Medeia a captação de glicose, 2-desoxiglicose, galactose, manose, xilose e fucose, e provavelmente também dehidroascorbato. Não medeia o transporte de frutose; Pertence à superfamília dos principais facilitadores. Família do transportador de açúcar (TC 2.A.1.1). Subfamília do transportador de glicose (496 aa)
PPIF	Peptidil-prolil cis-trans isomerase F, mitocondrial; PPIases aceleram o dobramento de proteínas. Catalisa a isomerização cis-trans das ligações peptídicas imídicas da prolina em oligopeptídeos. Envolvido na regulação do poro de transição da permeabilidade mitocondrial (mPTP). É proposto que sua

associação com o mPTP está mascarando um sítio de ligação para inibir o fosfato inorgânico (Pi) e promove a probabilidade de o mPTP levar à apoptose ou necrose; o requisito da atividade PPlase para esta função é debatido (207 aa)

RORA	Receptor alfa órfão relacionado com Rar; Receptor nuclear ROR-alfa; Receptor nuclear que se liga ao DNA como um monômero a elementos de resposta ROR (RORE) contendo um único motivo central meio-local 5'-AGGTCA-3' precedido por uma curta sequência rica em AT. Regulador chave do desenvolvimento embrionário, diferenciação celular, imunidade, ritmo circadiano, bem como lipídios, esteróides, xenobióticos e metabolismo da glicose. Considerados como tendo atividade transcricional intrínseca, possuem alguns ligantes naturais como oxisteróis que agem como agonistas (25-hidroxicoesterol) ou agonistas inversos (esteróis 7-oxigenados) (556 aa)
SGK1	Soro / quinase 1 regulada por glicocorticóides; Serina / treonina-proteína quinase Sgk1; Serina / treonina-proteína quinase que está envolvida na regulação de uma ampla variedade de canais iônicos, transportadores de membrana, enzimas celulares, fatores de transcrição, excitabilidade neuronal, crescimento celular, proliferação, sobrevivência, migração e apoptose. Desempenha um papel importante na resposta ao estresse celular. Contribui para a regulação da retenção renal de Na (+), eliminação renal de K (+), apetite de sal, secreção de ácido gástrico, troca intestinal de Na (+) / H (+) e transporte de nutrientes, sensibilidade ao sal dependente de insulina de [...] (526 aa)
ARMCX2	Proteína 2 ligada ao X contendo repetição de tatu; Pode regular a dinâmica e distribuição das mitocôndrias nas células neurais; Repetição de tatu contendo (632 aa)
SRPR	Subunidade alfa do receptor de partícula de reconhecimento de sinal; Componente do receptor SRP (partícula de reconhecimento de sinal). Garante, em conjunto com a partícula de reconhecimento de sinal, o direcionamento correto das proteínas secretoras nascentes para o sistema de membrana do retículo endoplasmático (638 aa)
SPRY4	Antagonista de sinalização Sprouty rtk 4; Homólogo sprouty de proteína 4; Suprime o receptor de insulina e a via de sinalização de MAPK transduzida por EGFR, mas não inibe a ativação de MAPK por um Ras mutante constitutivamente ativo. Provavelmente prejudica a formação de GTP-Ras. Inibe a ativação independente de Ras, mas não dependente de Ras, de RAF1 (322 aa)
KIF1B	Proteína semelhante a cinesina KIF1B; Motor para transporte anterógrado de mitocôndrias. Tem um microtúbulo mais motilidade direcionada à extremidade. A isoforma 2 é necessária para a indução da apoptose neuronal; Cinesinas (1770 aa)
ACSS2	Sintetase de acetil-coenzima A citoplasmática; Ativa o acetato para que possa ser utilizado na síntese de lipídios ou na geração de energia; Família de acil-CoA sintetase (714 aa)
BAG4	Regulador 4 da chaperona molecular da família BAG; Inibe a atividade chaperona de HSP70 / HSC70, promovendo a liberação de substrato (por similaridade). Impede a sinalização constitutiva de TNFRSF1A. Regulador negativo da translocação de PRKN para mitocôndrias danificadas; Família atanogênica associada a BCL2 (457 aa)
LYPLA2	Acil-proteína tioesterase 2; Hidrolisa ácidos graxos de resíduos de cisteína S-acilada em proteínas, como proteínas G alfa triméricas, GAP43, ZDHHC6 ou HRAS. Deacylates GAP43. Medeia a despalmitoilação de ZDHHC6. Tem atividade de lisofosfolipase (por similaridade) (231 aa)
KIF5B	Membro da família Kinesin 5b; Cadeia pesada da cinesina-1; Motor dependente de microtúbulos necessário para distribuição normal de mitocôndrias e lisossomos. Pode induzir a formação de protrusões de membrana semelhantes a neurites em células não neuronais de uma maneira dependente de ZFYVE27 (por similaridade). Regula o centróssoma e o posicionamento nuclear durante a entrada mitótica. Durante a fase G2 do ciclo celular de uma maneira dependente de BICD2, antagoniza a função da dineína e conduz a separação de núcleos e centróssomas; Cinesinas (963 aa)

NAPG	Proteína de fixação NSF solúvel em gama; Necessário para o transporte vesicular entre o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi; Pertence à família SNAP (312 aa)
SESTD1	Domínio SEC14 e proteína 1 contendo repetição de espectrina; Pode atuar como a proteína de ancoragem primária direcionando a renovação da membrana e montagem dos canais de potencial receptor transiente TRPC4 e TRPC5. Liga fosfolipídios, como fosfatidilinositol monofosfatos, fosfatidilinositol difosfatos (PIP2s) e ácido fosfatídico, mas não menos lipídios polares, incluindo fosfatidilcolina, fosfatidilserina e fosfatidilinositol. A ligação a PIP2s é dependente de cálcio. Pode estar envolvido na localização da membrana plasmática de CTNNB1 (696 aa)
MFN2	Mitofusina-2; GTPase da membrana mitocondrial externa que medeia o agrupamento e a fusão mitocondrial. As mitocôndrias são organelas altamente dinâmicas e sua morfologia é determinada pelo equilíbrio entre a fusão mitocondrial e os eventos de fissão. A superexpressão induz a formação de redes mitocondriais. O agrupamento da membrana requer atividade GTPase e pode envolver um grande rearranjo dos domínios da bobina enrolada (Provável). Desempenha papel central no metabolismo mitocondrial e pode estar associado a processos de obesidade e / ou apoptose (Por semelhança).(757 aa)
IGF1R	Receptor do fator de crescimento semelhante à insulina 1; Receptor tirosina quinase que medeia as ações do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF1). Liga o IGF1 com alta afinidade e o IGF2 e a insulina (INS) com menor afinidade. O IGF1R ativado está envolvido no crescimento celular e no controle de sobrevivência. O IGF1R é crucial para a transformação do tumor e sobrevivência da célula maligna. A ligação do ligante ativa o receptor quinase, levando à autofosforilação do receptor e fosforilação de tirosinas de vários substratos, que funcionam como proteínas adaptadoras de sinalização, incluindo os substratos do receptor de insulina (IRS1 / 2) (1367 aa)
JPH3	Junctophilin-3; Junctophilins contribuem para a formação de complexos de membrana juncional (JMCs) que ligam a membrana plasmática com o retículo endoplasmático ou sarcoplasmático em células excitáveis. Fornece uma base estrutural para interlocução funcional entre a superfície celular e os canais de liberação de cálcio intracelular. JPH3 é específico do cérebro e parece ter um papel ativo em certos neurônios envolvidos na coordenação motora e memória (748 aa)
PIK3R1	Subunidade alfa / beta / delta reguladora da fosfoinositida-3-quinase; Subunidade alfa reguladora da fosfatidilinositol 3-quinase; Liga-se às proteínas-Tyr quinases ativadas (fosforiladas), por meio de seu domínio SH2, e atua como um adaptador, mediando a associação da unidade catalítica p110 à membrana plasmática. Necessário para o aumento estimulado pela insulina na captação de glicose e na síntese de glicogênio em tecidos sensíveis à insulina. Desempenha um papel importante na sinalização em resposta a FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KITLG / SCF, KIT, PDGFRA e PDGFRB. Da mesma forma, desempenha um papel na sinalização ITGB2 (724 aa)
RAB10	Proteína Rab-10 relacionada com Ras; As pequenas GTPases Rab são reguladoras chave do tráfego da membrana intracelular, desde a formação das vesículas de transporte até a sua fusão com as membranas. O ciclo de Rabs entre uma forma ligada a GDP inativa e uma forma ligada a GTP ativa que é capaz de recrutar para as membranas diferentes conjuntos de efetores a jusante diretamente responsáveis pela formação de vesículas, movimento, amarração e fusão (por similaridade). Que Rab está principalmente envolvido no transporte biossintético de proteínas do Golgi para a membrana plasmática. Regula, por exemplo, o transportador de glicose SLC2A4 / GLUT4 (200 aa)

RAD23B	Homólogo B da proteína de reparação de excisão de UV RAD23; Receptor da cadeia multiubiquitina envolvido na modulação da degradação proteossomal. Liga-se a cadeias de poliubiquitina. Proposto para ser capaz de se ligar simultaneamente ao proteossoma 26S e aos substratos poliubiquitinados e de entregar proteínas ubiquitinadas ao proteossoma. Pode desempenhar um papel na degradação associada ao retículo endoplasmático (ERAD) de glicoproteínas mal dobradas por associação com PNGase e entrega de proteínas desglicosiladas ao proteossoma; Pertence à família RAD23 (409 aa)
LRP1B	Proteína 1B relacionada com o receptor de lipoproteína de baixa densidade; Potenciais proteínas de superfície celular que se ligam e internalizam ligantes no processo de endocitose mediada por receptor; Receptores de lipoproteína de baixa densidade (4599 aa)
PNPLA6	Esterase alvo de neuropatia; Fosfolipase B que desacila a fosfatidilcolina intracelular (PtdCho), gerando glicerofosfolina (GroPtdCho). Esta desacilação ocorre nas posições sn-2 e sn-1 de PtdCho. Sua modificação química específica por certos compostos organofosforados (OP) leva à axonopatia distal; Patatina como domínio de fosfolipase contendo (1375 aa)
BMPR1A	Receptor de proteína morfogenética óssea tipo-1A; Na ligação do ligante, forma um complexo de receptor que consiste em duas serina / treonina quinases transmembranar do tipo II e duas do tipo I. Os receptores do tipo II fosforilam e ativam os receptores do tipo I que se autofosforilam e, a seguir, se ligam e ativam os reguladores transcricionais SMAD. Receptor para BMP2, BMP4, GDF5 e GDF6. Regula positivamente a diferenciação de condrócitos por meio da interação GDF5. Medeia a indução de adipogênese por GDF6; Pertence à superfamília da proteína Kinase. Família de proteína quinase TKL Ser / Thr. Subfamília do receptor TGFB (532 aa)
ILDR2	Receptor 2 contendo domínio semelhante a imunoglobulina; Pode estar envolvido na homeostase lipídica e vias de estresse ER (639 aa)
PANK2	Pantotenato quinase 2, mitocondrial; Pode ser o regulador mestre da biossíntese de CoA; Pertence à família pantotenato quinase tipo II (570 aa)
IRS1	Substrato 1 do receptor de insulina; Pode mediar o controle de vários processos celulares pela insulina. Quando fosforilado pelo receptor de insulina liga-se especificamente a várias proteínas celulares contendo domínios SH2, como a subunidade p85 de fosfatidilinositol 3-quinase ou GRB2. Ativa a fosfatidilinositol 3-quinase quando ligada à subunidade p85 reguladora (por similaridade) (1242 aa)
LRP2	Proteína 2 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade; Receptor endocítico multiligando (por semelhança). Atua junto com CUBN para mediar a endocitose de lipoproteínas de alta densidade (por similaridade). Medeia a captação mediada por receptor de drogas polibásicas, como aprotinina, aminoglicosídeos e polimixina B (por similaridade). No rim, medeia a captação tubular e a depuração da leptina (por semelhança). Também medeia o transporte de leptina através da barreira hematoencefálica por meio de endocitose no epitélio do plexo coróide (por semelhança) (4655 aa)
SLC30A8	Transportador de zinco 8; Facilita o acúmulo de zinco do citoplasma em vesículas intracelulares, sendo um transportador de efluxo de zinco. Pode ser um componente principal para fornecer zinco aos processos de maturação e / ou armazenamento da insulina nas células beta pancreáticas secretoras de insulina; Pertence à família do transportador de facilitador de difusão de cátion (CDF) (TC 2.A.4). Subfamília SLC30A (369 aa)
SLC2A14	Família de portadores de soluto 2, membro transportador de glicose facilitado 14; Transportador de glicose facilitador (por similaridade). Pode ter função específica relacionada à espermatogênese; Portadores de soluto (535 aa)
TMEM135	Proteína transmembranar 135; Envolvido no metabolismo mitocondrial, regulando o equilíbrio entre a fusão e a fissão mitocondrial. Pode atuar como um regulador da fissão mitocondrial que promove a fissão dependente de DNM1L por meio da ativação de DNM1L. Pode estar envolvido na organização de peroxissomas; Pertence à família TMEM135 (458 aa)

ST8SIA3	Alfa-n-acetil-neuraminato alfa-2,8-sialiltransferase (sialiltransferase 8c); Sia-alfa-2,3-Gal-beta-1,4-GlcNAc-R: alfa 2,8-sialiltransferase; Catalisa a transferência de ácido siálico de um doador de ácido siálico ligado a CMP para o ácido siálico terminal de um aceitador por meio de ligações alfa-2,8. É ativo com ácido siálico alfa-2,3-ligado, alfa-2,6-ligado e alfa-2,8-ligado de oligossacarídeos N-ligados de glicoproteínas e glicolípídeos. Exibe preferência por substratos com ácido siálico terminal ligado a alfa-2,3 (380 aa)
UNC13A	Homólogo A de proteína unc-13; Desempenha um papel na maturação da vesícula durante a exocitose como um alvo da via do segundo mensageiro do diacilglicerol. Envolvido na liberação de neurotransmissores agindo no priming da vesícula sináptica antes da fusão da vesícula e participa do reenchimento dependente da atividade do pool de vesículas prontamente liberáveis (RRP). Essencial para a maturação da vesícula sináptica na maioria das sinapses excitatórias / glutamatérgicas, mas não inibitórias / mediadas por GABA (por similaridade). Também está envolvido no priming de grânulos secretores na secreção de insulina (por semelhança) (1703 aa)
MTFR1L	Regulador de fissão mitocondrial 1 semelhante; Pertence à família MTFR1 (292 aa)
ABHD2	Monoacilglicerol lipase ABHD2; Acilglicerol lipase dependente de progesterona que catalisa a hidrólise do endocanabinóide araquidonoilglicerol (AG) da membrana celular. Atua como um receptor de progesterona: a ligação da progesterona ativa a atividade da acilglicerol lipase, mediando a degradação de 1-araquidonoilglicerol (1AG) e 2-araquidonoilglicerol (2AG) em glicerol e ácido araquidônico (AA). Desempenha um papel fundamental na capacitação do esperma em resposta à progesterona, mediando a degradação de 2AG, um inibidor do canal de cálcio do esperma CatSper (425 aa)
GLS2	Isoforma mitocondrial do fígado da glutaminase; Desempenha um papel importante na regulação do catabolismo da glutamina. Promove a respiração mitocondrial e aumenta a geração de ATP nas células, catalisando a síntese de glutamato e alfa-cetoglutarato. Aumenta a função antioxidante celular através da produção de NADH e glutationa. Pode desempenhar um papel na prevenção da proliferação tumoral; Domínio de repetição de anquirina contendo (602 aa)
PDZD8	Proteína 8 contendo o domínio PDZ; Proteína de amarração molecular que conecta o retículo endoplasmático e as membranas mitocondriais. A amarração retículo endoplasmático dependente de PDZD8-membrana mitocôndria é essencial para a transferência retículo endoplasmático-mitocôndria de Ca (2+). Nos neurônios, está envolvido na regulação da dinâmica do Ca (2+) dendrítico ao regular a captação de Ca (2+) mitocondrial nos neurônios. Desempenha um papel indireto na regulação da morfologia celular e organização do citoesqueleto. Pode inibir a infecção pelo vírus herpes simplex 1 em um estágio inicial; Contendo domínio PDZ (1154 aa)
ANO3	Anoctamin-3; Possui atividade fosfolípídica scramblase dependente de cálcio; mistura fosfatidilcolina e galactosilceramida. Parece atuar como regulador do canal de potássio e pode inibir a sinalização da dor; pode facilitar a atividade do canal KCNT1 / Slack, promovendo sua condutância total de canal único em concentrações de sódio muito baixas e aumentando sua sensibilidade ao sódio (por similaridade). Não exibe atividade do canal de cloreto ativado por cálcio (CaCC); Anoctaminas (981 aa)
TCAIM	Inibidor de ativação de células T mitocondrial; Pode regular a apoptose de células T (496 aa)
FAM73A	Mitoguardina 1; Regulador de fusão mitocondrial: atua formando homo e heterodímeros na membrana mitocondrial externa e facilitando a formação de dímeros PLD6 / MitoPLD. Pode atuar regulando o metabolismo de fosfolípidios via PLD6 / MitoPLD; Pertence à família das mitoguardinas (633 aa)
MGAT4A	Alfa-1,3-manosilglicoproteína beta-1,4-N-acetilglucosaminiltransferase A / B; Alfa-1,3-manosil-glicoproteína 4-beta-N-acetilglucosaminiltransferase A; Glicosiltransferase que participa da transferência de N-acetilglucosamina (GlcNAc) para os resíduos centrais de manose dos glicanos N-ligados. Catalisa a formação do ramo GlcNAcbeta1-4 no braço GlcNAcbeta1-2Manalpha1-3 da estrutura central dos glicanos N-ligados. Essencial para a produção de cadeias

de açúcar ligadas por N tri e tetraantenárias. Envolvido no transporte de glicose pela mediação da glicosilação SLC2A2 / GLUT2 (535 aa)

MBNL2	Proteína tipo cega muscular 2; Medeia a regulação de splicing alternativo pré-mRNA. Atua como ativador ou repressor de splicing em alvos pré-mRNA específicos. Inibe a inclusão do exon do pré-mRNA da troponina-T cardíaca (TNNT2), mas induz a inclusão do exon do pré-mRNA do receptor de insulina (IR) no músculo. Antagoniza o padrão de atividade de splicing alternativo das proteínas CELF. Proteína de ligação a RNA que se liga à sequência central 5'ACACCC-3', denominada código postal, dentro de 3'UTR de ITGA3. Liga-se à expansão repetida do tripleto CUG nas células musculares da distrofia miotônica, sequestrando os RNAs alvo (367 aa)
RUNX1T1	Proteína CBFA2T1; Corepressor transcricional que facilita a repressão transcricional por meio de sua associação com fatores de transcrição de ligação ao DNA e recrutamento de outros corepressores e enzimas modificadoras de histonas. Pode reprimir a expressão de MMP7 de uma maneira dependente de ZBTB33. Pode reprimir a transativação mediada por TCF12. Atua como um regulador negativo da adipogênese (por similaridade). A proteína de fusão AML1-MTG8 / ETO frequentemente encontrada em células leucêmicas está envolvida na leucemogênese e contribui para a autorrenovação de células-tronco hematopoiéticas / progenitoras; Dedos de zinco tipo MYND (663 aa)
RAB11FIP2	Proteína 2 que interage com a família Rab11; Efetora Rab11 ligando-se preferencialmente ao fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato (PtdInsP3) e ao ácido fosfatídico (PA) e atuando na regulação do transporte de vesículas do compartimento de reciclagem endossômica (ERC) para a membrana plasmática. Envolvido na exocitose dos grânulos de insulina. Também está envolvido na endocitose mediada por receptor e no tráfego de membrana de endossomos de reciclagem, provavelmente originados de vesículas revestidas de clatrina. Necessário em um complexo com MYO5B e RAB11 para o transporte de NPC1L1 para a membrana plasmática (512 aa)
C1QL3	Proteína 3 semelhante a C1q do complemento; Pode regular o número de sinapses excitatórias que são formadas nos neurônios do hipocampo. Não tem efeito sobre as sinapses inibitórias (por semelhança). Desempenha um papel na homeostase da glicose. Através da via de sinalização AMPK, estimula a captação de glicose em adipócitos, miotubos e hepatócitos e aumenta a captação de glicose estimulada por insulina. Em uma linha de células de hepatoma, reduz a expressão das enzimas gliconeogênicas G6PC e PCK1 e, portanto, diminui a produção de glicose de novo (por similaridade); Relacionado a C1q e TNF (255 aa)
HIGD1A	Membro 1A da família de domínio induzível por hipóxia HIG1; Membro da família de domínio HIG1 1A, mitocondrial; Proposta de subunidade da citocromo c oxidase (COX, complexo IV), que é o componente terminal da cadeia respiratória mitocondrial que catalisa a redução do oxigênio em água. Pode desempenhar um papel na montagem de supercomplexos respiratórios (107 aa)
ACSL4	Ácido graxo de cadeia longa - CoA ligase 4; Ativação de ácidos graxos de cadeia longa para síntese de lipídios celulares e degradação via beta-oxidação. Utiliza preferencialmente araquidonato e eicosapentaenoato como substratos; Família de acil-CoA sintetase (711 aa)
RS1	Retinosquisina 1; Retinosquisina; Liga lipídios de membrana carregados negativamente, como fosfatidilserina e fosfoinosítídeos (por similaridade). Pode desempenhar um papel nos processos de adesão célula-célula na retina, via interação homomérica entre octâmeros presentes na superfície de duas células vizinhas. Necessário para a estrutura normal e função da retina (224 aa)
ACVR2A	Receptor de ativina tipo 2A; Na ligação do ligante, forma um complexo de receptor que consiste em duas serina / treonina quinases transmembranar do tipo II e duas do tipo I. Os receptores do tipo II fosforilam e ativam os receptores do tipo I que se autofosforilam e, a seguir, se ligam e ativam os reguladores transcricionais SMAD. Receptor para ativina A, ativina B e inibina A. Medeia a indução de adipogênese por GDF6 (por similaridade); Pertence à superfamília

da proteína Kinase. Família de proteína quinase TKL Ser / Thr. Subfamília do receptor TGFB (513 aa)

NUAK2	Família NUAQ SNF1-like quinase 2; Quinase ativada por estresse envolvida na tolerância à privação de glicose. Induz o desprendimento célula-célula aumentando a conversão de F-actina em G-actina. A expressão é induzida por CD95 ou TNF-alfa, via NF-kappa-B. Protege as células da apoptose mediada por CD95 e é necessário para o aumento da motilidade e invasividade das células tumorais ativadas por CD95. Capaz de fosforilar 'Ser-464' de LATS1 (628 aa)
SLC25A37	Mitoferrin-1; Transportador mitocondrial de ferro que medeia especificamente a captação de ferro no desenvolvimento de células eritróides, desempenhando assim um papel essencial na biossíntese do heme. O ferro entregue na mitocôndria, presumivelmente como Fe (2+), é então provavelmente entregue à ferrocelatase para catalisar a incorporação de Fe (2+) na protoporfirina IX para fazer heme (por similaridade); Portadores de soluto (338 aa)
MLYCD	Malonil-CoA descarboxilase mitocondrial; Catalisa a conversão de malonil-CoA em acetil-CoA. Na biossíntese de ácidos graxos, o MCD remove seletivamente malonil-CoA e, assim, assegura que metil-malonil-CoA seja o único substrato de alongamento de cadeia para a ácido graxo sintase e que ácidos graxos com múltiplas cadeias laterais de metil sejam produzidos. Em peroxissomos, pode estar envolvido na degradação do malonil-CoA intraperoxisomal, que é gerado pela beta-oxidação peroxissomal de ácidos graxos dicarboxílicos de comprimento de cadeia ímpar. Desempenha um papel no equilíbrio metabólico entre a oxidação da glicose e dos lipídios no músculo (493 aa)
PDK3	[Piruvato desidrogenase (transferência de acetil)] isoenzima 3 da quinase, mitocondrial; Inibe a atividade da piruvato desidrogenase por fosforilação da subunidade E1 PDHA1 e, portanto, regula o metabolismo da glicose e a respiração aeróbia. Também pode fosforilar PDHA2. Diminui a utilização da glicose e aumenta o metabolismo da gordura em resposta ao jejum prolongado e como adaptação a uma dieta rica em gordura. Desempenha um papel na homeostase da glicose e na manutenção dos níveis normais de glicose no sangue em função dos níveis de nutrientes e sob fome. Desempenha um papel na geração de espécies reativas de oxigênio (415 aa)
MTMR3	Proteína 3 relacionada com miotubularina; Fosfatase que atua sobre os lipídios com um grupo principal de fosfoinositol. Possui atividade de fosfatase para fosfatidilinositol 3-fosfato e fosfatidilinositol 3,5-bifosfato. Também pode desfosforilar proteínas fosforiladas em resíduos Ser, Thr e Tyr; Miotubularinas (1198 aa)
TLR1	Receptor 1 tipo portagem; Participa da resposta imune inata a agentes microbianos. Reconhece especificamente lipopeptídeos diacilados e triacilados. Cooperar com TLR2 para mediar a resposta imune inata a lipoproteínas ou lipopeptídeos bacterianos. Forma o cluster de ativação TLR2: TLR1: CD14 em resposta a lipopeptídeos triacilados, este cluster dispara a sinalização da superfície celular e, subsequentemente, é direcionado para o Golgi em uma via dependente de jangada lipídica. Atua via MYD88 e TRAF6, levando à ativação de NF-kappa-B, secreção de citocinas e resposta inflamatória (786 aa)
CREBL2	tipo 2 de proteína de ligação a elemento responsivo a cAMP; Provável regulador da atividade transcricional do CREB1, que está envolvido na diferenciação das células adiposas. Também pode desempenhar um papel regulador no ciclo celular. A identificação em uma região cromossômica frequentemente excluída em vários cânceres sugere que ela pode atuar como um supressor de tumor; Pertence à família bZIP. Subfamília ATF (120 aa)
ARFGAP2	Proteína 2 de ativação de GTPase do fator de ribosilação do ADP; Proteína ativadora de GTPase (GAP) para o fator de ribosilação 1 do ADP (ARF1). Implicado no transporte de proteínas mediado por coatômeros entre o complexo de Golgi e o retículo endoplasmático. A hidrólise de GTP ligado a ARF1 pode levar à dissociação do coatômero das membranas derivadas de Golgi para permitir a fusão com as membranas alvo; ArfGAPs (521 aa)

PAQR3	Membro 3 da família de receptores de progesterona e adipoQ; Funciona como um regulador espacial da quinase RAF1, sequestrando-a para o Golgi; Família de receptores de progesterona e adipoQ (311 aa)
ELAC2	Proteína 2 de ELAC de fosfodiesterase de zinco; Fosfodiesterase de zinco, que exibe atividade de endonuclease processadora de tRNA 3' mitocondrial. Envolvido na maturação do tRNA, removendo um trailer 3' do tRNA precursor (826 aa)
RTN3	Reticulon-3; Pode estar envolvido no tráfego de membrana na via secretora inicial. Inibe a atividade de BACE1 e o processamento da proteína precursora de amiloide. Pode induzir a cascata da caspase-8 e apoptose. Pode favorecer a translocação de BCL2 para a mitocôndria após estresse do retículo endoplasmático. Em caso de infecção por enterovírus, o RTN3 pode estar envolvido na replicação ou patogênese viral. Induz a formação de túbulos do retículo endoplasmático (1032 aa)
INSR	Receptor de insulina; Receptor tirosina quinase que medeia as ações pleiotrópicas da insulina. A ligação da insulina leva à fosforilação de vários substratos intracelulares, incluindo substratos do receptor de insulina (IRS1, 2, 3, 4), SHC, GAB1, CBL e outros intermediários de sinalização. Cada uma dessas proteínas fosforiladas serve como proteínas de ancoragem para outras proteínas de sinalização que contêm domínios de homologia Src-2 (domínio SH2) que reconhecem especificamente diferentes resíduos de fosfotirosina, incluindo a subunidade reguladora p85 de PI3K e SHP2 (1382 aa)
ATF6	Fator de transcrição dependente de AMP cíclico ATF-6 alfa; Glicoproteína transmembrana do retículo endoplasmático que funciona como um ativador da transcrição e inicia a resposta proteica não dobrada (UPR) durante o estresse do retículo endoplasmático. Clivado sob estresse ER, o fator de transcrição dependente de AMP cíclico processado ATF-6 alfa é translocado para o núcleo, onde ativa a transcrição de genes envolvidos no UPR. Liga o DNA no 5'-CCAC [GA] -3' metade do elemento de resposta ao estresse ER (ERSE) (5'-CCAAT-N (9) -CCAC [GA] -3') e de ERSE II (5' - ATTGG-N-CCACG-3') (670 aa)
SIK1	Serina / treonina-proteína quinase SIK1; Serina / treonina-proteína quinase envolvida em vários processos, como regulação do ciclo celular, gliconeogênese e regulação da lipogênese, crescimento e diferenciação muscular e supressão tumoral. Fosforila HDAC4, HDAC5, PPME1, SREBF1, CRTC1 / TORC1 e CRTC2 / TORC2. Atua como supressor de tumor e desempenha um papel fundamental no anoikis dependente de p53 / TP53, um tipo de apoptose desencadeada pelo desprendimento celular: necessária para a fosforilação de p53 / TP53 em resposta à perda de adesão e é capaz de suprimir metástases (783 aa)
PDK4	[Piruvato desidrogenase (transferência de acetil)] isoenzima 4 da quinase, mitocondrial; Quinase que desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo da glicose e dos ácidos graxos e homeostase por meio da fosforilação das subunidades PDHA1 e PDHA2 da piruvato desidrogenase. Isso inibe a atividade da piruvato desidrogenase e, portanto, regula o fluxo de metabólitos através do ciclo do ácido tricarbóxico, desregula a respiração aeróbica e inibe a formação de acetil-coenzima A a partir do piruvato. A inibição da piruvato desidrogenase diminui a utilização da glicose e aumenta o metabolismo da gordura em resposta ao prolonge (411 aa)
CBFA2T3	Proteína CBFA2T3; Corepressor transcricional que facilita a repressão transcricional por meio de sua associação com fatores de transcrição de ligação ao DNA e recrutamento de outros corepressores e enzimas modificadoras de histonas. Pode reprimir a expressão de MMP7 de uma maneira dependente de ZBTB33. Reduz os níveis de proteína e estabilidade do regulador transcriptinal HIF1A; interage com o EGLN1 e promove a ubiquitinação dependente da proil hidroxilação do HIF1A e a via de degradação do proteassoma. Contribui para a inibição da glicólise e estimulação da respiração mitocondrial (653 aa)
PTH	Hormônio da paratireóide; O PTH eleva o nível de cálcio dissolvendo os sais no osso e evitando sua excreção renal. Estimula o transporte de [1-14C] -2-desoxi-D-glicose (2DG) e a síntese de glicogênio em células osteoblásticas; Pertence à família do hormônio da paratireóide (115 aa)

BOLL3	Proteína 3 semelhante a Bola; Atua como um fator de montagem de agrupamento ferro-enxofre mitocondrial (Fe-S) que facilita a inserção do agrupamento (Fe-S) em um subconjunto de proteínas mitocondriais. Provavelmente atua junto com NFU1; Pertence à família Bola / IbaG (107 aa)
CREBRF	Fator regulatório CREB3; Atua como um regulador negativo da resposta ao estresse do retículo endoplasmático ou resposta à proteína não dobrada (UPR). Reprime a atividade transcricional de CREB3 durante o UPR. Recruta CREB3 em focos nucleares (639 aa)
MYRIP	Miosina viia e proteína de interação de rab; Rab efetor MyRIP; Proteína efetora de Rab envolvida no transporte de melanossomas. Serve como elo entre o RAB27A ligado ao melanossoma e as proteínas motoras MYO5A e MYO7A. Pode ligar vesículas contendo RAB27A a filamentos de actina. Funciona como uma proteína de ancoragem à proteína quinase A (AKAP). Pode atuar como uma proteína de arcabouço que liga PKA a componentes da maquinaria de exocitose, facilitando assim a exocitose, incluindo a liberação de insulina (por similaridade) (859 aa)
SLC20A2	Transportador de fosfato dependente de sódio 2; Simportador de fosfato de sódio que parece desempenhar um papel fundamental no transporte de fosfato, absorvendo o fosfato do fluido intersticial para funções celulares normais, como metabolismo celular, transdução de sinal e síntese de ácido nucléico e lipídios. In vitro, a absorção de fosfato dependente de sódio não é significativamente afetada por condições ácidas e alcalinas, no entanto, a absorção de fosfato independente de sódio ocorre em condições ácidas. Pode desempenhar um papel na matriz extracelular, cartilagem e calcificação vascular (652 aa)
PISD	Proenzima Fosfatidilserina descarboxilase mitocondrial; Catalisa a formação de fosfatidiletanolamina (PtdEtn) a partir da fosfatidilserina (PtdSer). Desempenha um papel central no metabolismo de fosfolipídios e no tráfego interorganizado de fosfatidilserina; Pertence à família da fosfatidilserina descarboxilase. Subfamília PSD-B. Sub-subfamília eucariótica tipo I (375 aa)
SLC11A2	Proteína 2 de macrófagos associada à resistência natural; Importante no transporte de metais, em particular de ferro. Também pode transportar manganês, cobalto, cádmio, níquel, vanádio e chumbo. Envolvido na captação apical de ferro para os enterócitos duodenais. Envolvido no transporte de ferro de endossomos acidificados para o citoplasma de células precursoras eritróides. Pode desempenhar um papel importante no acúmulo de ferro hepático e na distribuição de ferro nos tecidos. Pode servir para importar ferro para as mitocôndrias; Pertence à família NRAMP (590 aa)
E2F3	Fator de transcrição E2F3; Ativador de transcrição que se liga ao DNA cooperativamente com proteínas DP através do local de reconhecimento E2, 5'-TTTC [CG] CGC-3 'encontrado na região promotora de uma série de genes cujos produtos estão envolvidos na regulação do ciclo celular ou na replicação do DNA. O complexo DRTF1 / E2F funciona no controle da progressão do ciclo celular da fase G1 para a fase S. E2F3 liga-se especificamente a RB1 de uma maneira dependente do ciclo celular. Inibe a adipogênese, provavelmente através da repressão da ligação do CEBPA aos promotores do seu gene alvo (por similaridade) (465 aa)
COL4A3BP	Proteína de ligação alfa-3 do colágeno tipo IV; Abriga ceramidas e lipídeos de diacilglicerol dentro de seu domínio START e medeia o tráfego intracelular de ceramidas e lipídeos de diacilglicerol de uma maneira não vesicular; Domínio de homologia de Pleckstrina contendo (752 aa)
YOD1	Ubiquitin thioesterase OTU1; Hidrolase que pode remover a ubiquitina conjugada das proteínas e participa da degradação associada ao retículo endoplasmático (ERAD) para proteínas lumenais mal dobradas. Pode atuar aparando a cadeia de ubiquitina no substrato associado para facilitar sua passagem pelo poro VCP / p97. Porções de ubiquitina em substratos podem apresentar um impedimento estérico para o processo de rosqueamento quando o substrato é transferido para o poro VCP e rosqueado através do canal axial de VCP. Medeia a desubiquitinação de cadeias de poliubiquitina ligadas a 'Lys-27-', 'Lys-29'- e 'Lys-33' (348 aa)

LDLRAD2	Classe de receptor de lipoproteína de baixa densidade um domínio contendo proteína 2; Domínio de classe A do receptor de lipoproteína de baixa densidade contendo 2 (272 aa)
LIPE	Lipase sensível a hormônios; No tecido adiposo e no coração, ele hidrolisa principalmente os triglicerídeos armazenados em ácidos graxos livres, enquanto nos tecidos esteroideogênicos, ele converte principalmente ésteres de colesterol em colesterol livre para a produção de hormônio esteróide; Lipases (1076 aa)
DYRK1B	Quinase 1B regulada por tirosina-fosforilação de especificidade dupla; Quinase de especificidade dupla que possui atividades serina / treonina e tirosina quinase. Aumenta a atividade transcricional de TCF1 / HNF1A e FOXO1. Inibe a migração de células epiteliais. Media a sobrevivência das células do carcinoma do cólon em ambientes pobres em mitógenos. Inibe as vias SHH e WNT1, aumentando assim a adipogênese. Além disso, promove a expressão da enzima gliconeogênica glicose-6-fosfatase (G6PC); Pertence à superfamília da proteína Kinase. Família de proteína quinase CMGC Ser / Thr. Subfamília MNB / DYRK (629 aa)
SEC24A	SEC24 homólogo A, componente complexo de revestimento COPII; Proteína transportadora de proteína Sec24A; Componente do complexo proteico revestido II (COPII) que promove a formação de vesículas de transporte a partir do retículo endoplasmático (RE). O revestimento tem duas funções principais, a deformação física da membrana do retículo endoplasmático em vesículas e a seleção de moléculas de carga para seu transporte ao complexo de Golgi. Desempenha um papel central na seleção de carga dentro do complexo COPII e junto com SEC24B pode ter uma especificidade diferente em comparação com SEC24C e SEC24D (1093 aa)
LRP6	Proteína 6 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade; Componente do complexo Wnt-Fzd-LRP5-LRP6 que dispara a sinalização da beta-catenina por meio da indução da agregação de complexos receptor-ligante em sinapses do tamanho de um ribossomo. Correceptor de superfície celular da sinalização Wnt / beta-catenina, que desempenha um papel fundamental na formação óssea. O complexo co-receptor Fzd / LRP6 induzido por Wnt recruta polímeros DVL1 para a membrana plasmática que, por sua vez, recruta o complexo AXIN1 / GSK3B para a superfície celular, promovendo a formação de sinalizadores e inibindo a fosforilação e destruição mediada por AXIN1 / GSK3. ...] (1613 aa)
KIF1C	Proteína semelhante a kinesina KIF1C; Motor necessário para o transporte retrógrado das vesículas de Golgi para o retículo endoplasmático. Tem um microtúbulo mais motilidade direcionada à extremidade; Cinesinas (1103 aa)
SIRT4	Proteína lipoamidase sirtuin-4 dependente de NAD, mitocondrial; Atua como proteína lipoamidase dependente de NAD, ADP-ribosil transferase e desacetilase. Catalisa com mais eficiência a remoção de modificações de lipoyl- e biotinyl- do que acetil-lisina. Inibe a atividade do complexo piruvato desidrogenase (PDH) por meio da hidrólise enzimática do cofator lipoamida do componente E2, DLAT, de maneira independente da fosforilação. Catalisa a transferência de grupos ADP-ribosil para proteínas alvo, incluindo GLUD1 mitocondrial, inibindo a atividade da enzima GLUD1. Atua como um regulador negativo da mitocôndria (314 aa)
FNDC3B	Proteína 3B contendo o domínio de fibronectina tipo III; Pode ser um regulador positivo da adipogênese; Domínio de fibronectina tipo III contendo (1204 aa)
SLC25A22	Portador de glutamato mitocondrial 1; Envolvido no transporte de glutamato através da membrana mitocondrial interna. O glutamato é co-transportado com H (+); Pertence à família do portador mitocondrial (TC 2.A.29) (323 aa)
PAG1	Fosfoproteína associada a microdomínios 1 enriquecidos com glicosíngolipídios; Regula negativamente a sinalização mediada por TCR (receptor de antígeno de célula T) em células T e a sinalização mediada por FCER1 (receptor epsilon de imunoglobulina de alta afinidade) em mastócitos. Promove a ativação e recrutamento de CSK para rafts lipídicos, o que resulta na inibição de LCK. Inibe a formação de sinapses imunológicas, evitando o arranjo dinâmico das proteínas do lipid raft. Pode estar envolvido na sinalização de adesão celular (432 aa)

AREL1	Proteína ligase 1 da ubiquitina E3 resistente à apoptose; E3 ubiquitina-proteína ligase que aceita ubiquitina de uma enzima E2 de conjugação de ubiquitina na forma de um tioéster e, em seguida, transfere diretamente a ubiquitina para substratos-alvo. Inibe a apoptose por ubiquitinação e direcionamento para degradação de uma série de proteínas pró-apoptóticas, incluindo DIABLO / SMAC, HTRA2 e SEPT4 / ARTS que são liberadas da mitocôndria para o citosol após estímulo apoptótico (823 aa)
OGT	UDP-N-acetilglucosamina - peptídeo N-acetilglucosaminiltransferase subunidade de 110 kDa; Catalisa a transferência de uma única N-acetilglucosamina de UDP-GlcNAc para um resíduo de serina ou treonina em proteínas citoplasmáticas e nucleares, resultando em sua modificação com uma N-acetilglucosamina ligada a beta (O-GlcNAc). Glicosila um grande e diversificado número de proteínas, incluindo histona H2B, AKT1, EZH2, PFKL, KMT2E / MLL5, MAPT / TAU e HCFC1. Pode regular seus processos celulares por meio de cross-talk entre glicosilação e fosforilação ou afetando o processamento proteolítico. Envolvido na resistência à insulina (1046 aa)
TRIM35	Proteína 35 contendo motivo tripartido; Reduz a fosforilação da tirosina dependente de FGFR1 de PKM, inibindo a produção de lactato dependente de PKM, o metabolismo da glicose e o crescimento celular. Envolvido no mecanismo de morte celular (Por semelhança); Proteínas de dedo anular (493 aa)
MCU	Proteína uniporter de cálcio mitocondrial; Uniporter de cálcio da membrana interna mitocondrial que medeia a captação de cálcio para a mitocôndria. Constitui a subunidade formadora de poros e condutora de cálcio do complexo uniporter (uniplex). A atividade é regulada por MICU1 e MICU2. Em níveis baixos de Ca (2+), a atividade de MCU é regulada negativamente por MICU1 e MICU2; em níveis mais altos de Ca (2+), MICU1 aumenta a atividade de MCU. A homeostase do cálcio mitocondrial desempenha papéis importantes na fisiologia celular e regula a bioenergética celular, os sinais citoplasmáticos do cálcio e a ativação das vias de morte celular (351 aa)
TMCC1	Proteína 1 dos domínios transmembranar e coiled-coil; Proteína da membrana do retículo endoplasmático que promove a fissão do endossomo associada ao retículo endoplasmático. Localiza-se em locais de contato entre o retículo endoplasmático e os endossomos e atua promovendo o recrutamento do retículo endoplasmático para os túbulos do endossomo para a fissão. A fissão da membrana endossômica de endossomos iniciais e tardios é essencial para separar regiões destinadas à degradação lisossomal de portadores a serem reciclados para a membrana plasmática (653 aa)
BCL2	Regulador de apoptose Bcl-2; Suprime a apoptose em uma variedade de sistemas celulares, incluindo células linfocitárias e neurais dependentes de fator. Regula a morte celular controlando a permeabilidade da membrana mitocondrial. Parece funcionar em um sistema de loop de feedback com caspases. Inibe a atividade da caspase, impedindo a liberação do citocromo c da mitocôndria e / ou ligando-se ao fator de ativação da apoptose (APAF-1). Pode atenuar a inflamação ao impedir a ativação do inflamassoma de NLRP1, portanto, a ativação de CASP1 e a liberação de IL1B; Família BCL2 (239 aa)
CAAP1	Atividade de caspase e inibidor de apoptose 1; Proteína anti-apoptótica que modula uma alça de amplificação de feedback mitocondrial caspase-3/9 dependente de caspase-10 (361 aa)
STXBP3	Proteína 3 de ligação à syntaxina; Juntamente com STX4 e VAMP2, pode desempenhar um papel no movimento dependente de insulina de GLUT4 e na ancoragem / fusão de vesículas contendo GLUT4 intracelular com a superfície celular em adipócitos (592 aa)
CLUH	Homólogo de proteína de mitocôndrias agrupadas; Proteína de ligação ao mRNA envolvida na distribuição citoplasmática adequada das mitocôndrias. Liga especificamente mRNAs de proteínas mitocondriais codificadas por núcleo no citoplasma e regula o transporte ou a tradução desses transcritos perto da mitocôndria, desempenhando um papel na biogênese mitocondrial (1309 aa)

Legenda. Foram incluídos apenas genes com escore > 70 alvos envolvidos no metabolismo lipídico (vermelho) e glicêmico (verde) e em funções mitocondriais (amarelo)

- **hsa-mirR-20a-5p**

Genes de interesse, cuja expressão pode ser regulada por hsa-mirR-20-5p

NENHUMA OBSERVAÇÃO

- **hsa-mirR126-3p**

Genes de interesse, cuja expressão pode ser regulada por hsa-mirR-126-3p

Gene	Descrição
PMM1	Fosfomanomutase 1; Envolvido na síntese de GDP-manose e dolicol-fosfato-manose necessárias para uma série de reações críticas de transferência de manosil. Além disso, pode ser responsável pela degradação da glicose-1,6-bifosfato no cérebro isquêmico; Pertence à família eucariótica PMM (262 aa)
IRS1	Substrato 1 do receptor de insulina; Pode mediar o controle de vários processos celulares pela insulina. Quando fosforilado pelo receptor de insulina liga-se especificamente a várias proteínas celulares contendo domínios SH2, como a subunidade p85 de fosfatidilinositol 3-quinase ou GRB2. Ativa a fosfatidilinositol 3-quinase quando ligada à subunidade p85 reguladora (por similaridade) (1242 aa)

Legenda. Foram incluídos apenas genes com escore > 70 alvos, envolvidos no metabolismo glicêmico (verde).

- **hsa-mirR191-5p**

Genes de interesse, cuja expressão pode ser regulada por hsa-mirR191-5p

Gene	Descrição
B4GALT6	Beta-1,4-galactosiltransferase 6; Necessário para a biossíntese de glicoesfingolipídeos; Beta 4-glicosiltransferases (382 aa)
LRP8	Proteína 8 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade; Receptor de superfície celular para ligantes contendo Reelin (RELN) e apolipoproteína E (apoE). LRP8 participa na transmissão do sinal de Reelin extracelular para processos de sinalização intracelular, ligando-se a DAB1 em sua cauda citoplasmática. Reelin atua através do receptor VLDL (VLDLR) e LRP8 para regular a fosforilação da tirosina DAB1 e a função dos microtúbulos nos neurônios. LRP8 tem maior afinidade para Reelin do que VLDLR. LRP8 é, portanto, um componente chave da via Reelin que governa a estratificação neuronal do prosencéfalo durante o brai embrionário (963 aa)
CBLN4	Precursor da cerebelina 4; Cerebelina-4; Pode estar envolvido em funções sinápticas no SNC. Pode desempenhar um papel na exportação de CBLN3 do retículo endoplasmático e secreção (por semelhança) (201 aa)
CBFA2T3	Proteína CBFA2T3; Corepressor transcricional que facilita a repressão transcricional por meio de sua associação com fatores de transcrição de ligação ao DNA e recrutamento de outros corepressores e enzimas modificadoras de histonas. Pode reprimir a expressão de MMP7 de uma maneira dependente de ZBTB33. Reduz os níveis de proteína e estabilidade do regulador transcriptinal HIF1A; interage com o EGLN1 e promove a ubiquitinação dependente da prolil hidroxilação do HIF1A e a via de degradação do proteassoma. Contribui para a inibição da glicólise e estimulação da respiração mitocondrial (653 aa)
CEBPB	Proteína beta de ligação a CCAAT / potenciador; Importante fator de transcrição que regula a expressão de genes envolvidos nas respostas imunológicas e inflamatórias. Também desempenha um papel significativo na adipogênese, bem como na via gliconeogênica, regeneração hepática e hematopoiese. O local de reconhecimento de consenso é 5'-T [TG] NNGNAA [TG] -3 '. Sua capacidade funcional é governada por interações de proteínas e modificações de proteínas pós-tradução. Durante a embriogênese inicial, desempenha funções essenciais e redundantes com CEBPA. Tem um efeito promitótico em muitos tipos de células, como adipócitos (345 aa)

Legenda. Foram incluídos apenas genes com escore > 70 alvos envolvidos no metabolismo lipídico (vermelho) e glicêmico (verde) e em funções mitocondriais (amarelo) e de retículo endoplasmático (azul)

- **hsa-mirR24-3p**

Genes de interesse, cuja expressão pode ser regulada por hsa-mirR24-3p

Gene	Descrição
INSIG1	Proteína do gene 1 induzida por insulina; Medeia o controle de feedback da síntese de colesterol, controlando SCAP e HMGCR. Funciona bloqueando o processamento de proteínas de ligação a elementos reguladores de esterol (SREBPs). Capaz de reter o complexo SCAP-SREBF2 no ER, impedindo-o de escoltar SREBPs para o Golgi. Inicia a degradação associada ao retículo endoplasmático (ERAD) de HMGCR mediada por esterol mediada por ubiquitina por meio do recrutamento da redutase para a ubiquitina ligase, AMFR / gp78. Pode desempenhar um papel no crescimento e na diferenciação de tecidos envolvidos no controle metabólico.
CIDEA	A morte celular induzindo dffa como efetor a; Ativador de morte celular CIDE-A; Atua como um coativador CEBPB em células epiteliais mamárias para controlar a expressão de um subconjunto de genes alvo a jusante CEBPB, incluindo ID2, IGF1, PRLR, SOCS1, SOCS3, XDH, mas não caseína. Ao interagir com o CEBPB, fortalece a associação do CEBPB com o promotor XDH, aumenta a acetilação das histonas e dissocia o HDAC1 do promotor (Por similaridade). Liga-se às gotículas de lipídios e regula seu aumento, restringindo a lipólise e favorecendo o armazenamento. Nos locais de contato focal entre as gotículas lipídicas (219 aa)
MRPL4	Proteína L4 ribossomal 39S, mitocondrial; Proteína ribossomal mitocondrial L4; Pertence à família da proteína ribossômica universal uL4 (311 aa)
PDP2	[Piruvato desidrogenase [transferência de acetil]] - fosfatase 2, mitocondrial; Catalisa a desfosforilação e a reativação concomitante da subunidade alfa do componente E1 do complexo piruvato desidrogenase; Fosfatases de proteínas, dependentes de Mg ²⁺ + / Mn ²⁺ + (529 aa)
BNIP3L	BCL2 / adenovírus E1B 19 kDa que interage com a proteína 3 semelhante à proteína; induz apoptose. Interage com proteínas anti-apoptose virais e celulares. Pode superar os supressores BCL-2 e BCL-XL, embora altos níveis de expressão de BCL-XL inibam a apoptose. Inibe a apoptose induzida por BNIP3. Envolvido no controle de qualidade mitocondrial por meio de sua interação com SPATA18 / MIEAP: em resposta ao dano mitocondrial, participa do processo catabólico da proteína mitocondrial (também denominado MALM) levando à degradação das proteínas danificadas no interior da mitocôndria. A interação física de SPATA18 / MIEA (219 aa)
SCAMP5	Proteína 5 de membrana associada ao transportador secretor; Necessário para a exocitose dependente de cálcio de citocinas contendo sequência de sinal, como CCL5. Provavelmente atua em cooperação com a máquina SNARE. Pode desempenhar um papel no acúmulo da proteína poliglutamina expandida (polyQ) huntingtina (HTT) em caso de estresse no retículo endoplasmático por meio da inibição da via de endocitose; Proteínas de membrana transportadoras secretoras (235 aa)
RER1	Retenção no receptor 1 de classificação do retículo endoplasmático; Proteína RER1; Envolvido na recuperação de proteínas da membrana do retículo endoplasmático do compartimento de Golgi inicial (196 aa)
SRI	Sorcin; Proteína de ligação ao cálcio que modula o acoplamento excitação-contracção no coração. Contribui para a homeostase do cálcio no retículo sarcoplasmático do coração. Modula a atividade dos canais de cálcio RYR2; Domínio EF-hand contendo (198 aa)
YOD1	Ubiquitin thioesterase OTU1; Hidrolase que pode remover a ubiquitina conjugada das proteínas e participa da degradação associada ao retículo endoplasmático (ERAD) para proteínas lumenais mal dobradas. Pode atuar aparando a cadeia de ubiquitina no substrato associado para facilitar sua passagem pelo poro VCP / p97. Porções de ubiquitina em substratos podem apresentar um impedimento estérico para o processo de rosqueamento quando o substrato é transferido para o poro VCP e rosqueado através do canal axial de

	VCP. Medeia a desubiquitinação de cadeias de poliubiquitina ligadas a 'Lys-27', 'Lys-29' e 'Lys-33'. (348 aa)
LRPAP1	Proteína associada ao receptor alfa-2-macroglobulina; Chaperone molecular para proteínas relacionadas ao receptor de LDL que podem regular sua atividade de ligação ao ligante ao longo da via secretora; Pertence à família alfa-2-MRAP
SCARB1	Membro 1 da classe B do receptor eliminador; Receptor para diferentes ligantes, como fosfolipídeos, éster de colesterol, lipoproteínas, fosfatidilserina e células apoptóticas. Receptor para HDL, mediando a captação seletiva de éter colesterílico e efluxo de colesterol dependente de HDL. Também facilita o fluxo de colesterol livre e esterificado entre a superfície celular e as lipoproteínas contendo apoB e as lipoproteínas modificadas, embora menos eficientemente que o HDL. Pode estar envolvido na fagocitose de células apoptóticas, por meio de sua atividade de ligação à fosfatidilserina; Receptores eliminadores
SOGA1	Proteína SOGA1; Regula a autofagia desempenhando um papel na redução da produção de glicose de maneira dependente de adiponectina e insulina; Pertence à família SOGA (1661 aa)
R1H2	Receptor de oxisteróis LXR-beta; Receptor nuclear. Liga-se preferencialmente a repetições diretas de oligonucleotídeo de fita dupla possuindo a sequência de meio-local de consenso 5'-AGGTCA-3' e espaçamento 4-nt (DR-4). Regula a captação de colesterol por meio da ubiquitinação de LDLR, VLDLR e LRP8 dependente de MYLIP; DLDLR e LRP8. Interage funcionalmente com RORA para a regulação de genes envolvidos no metabolismo do fígado (por similaridade). Exibe uma atividade de ativação transcricional dependente de ligante; Pertence à família de receptores de hormônios nucleares. Subfamília NR1 [também conhecida como UNR, LXRβ, NER]
MYLIP	Ubiquitina-proteína ligase MYLIP; E3 ubiquitina-proteína ligase que medeia a ubiquitinação e subsequente degradação proteassomal da cadeia leve reguladora da miosina (MRLC), LDLR, VLDLR e LRP8. A atividade depende das enzimas E2 da família UBE2D. A degradação proteassomal de MRLC leva à inibição do crescimento de neurites na presença de NGF, neutralizando a estabilização de MRLC pela proteína semelhante à saposina (CNPY2 / MSAP) e reduzindo o crescimento de neurites estimulado por CNPY2. Atua como um inibidor dependente de esterol da captação de colesterol celular mediando a ubiquitinação e subsequente degradação de LDLR [também conhecido como PP5242, BM-023, IDOL]
LRP8	Proteína 8 relacionada ao receptor de lipoproteína de baixa densidade; Receptor de superfície celular para ligantes contendo Reelin (RELN) e apolipoproteína E (apoE). LRP8 participa na transmissão do sinal de Reelin extracelular para processos de sinalização intracelular, ligando-se a DAB1 em sua cauda citoplasmática. Reelin atua através do receptor VLDL (VLDLR) e LRP8 para regular a fosforilação da tirosina DAB1 e a função dos microtúbulos nos neurônios. LRP8 tem maior afinidade para Reelin do que VLDLR. LRP8 é, portanto, uma componente chave da via Reelin que governa a estratificação neuronal do prosencéfalo durante o brai embrionário.

Legenda. Foram incluídos apenas genes com escore > 70 alvos envolvidos no metabolismo lipídico (vermelho) e glicêmico (verde) e em funções mitocondriais (amarelo) e de retículo endoplasmático (azul)

- **hsa-mirR29b-3p**

Genes de interesse, cuja expressão pode ser regulada por hsa-mirR29b-3p

Gene	Descrição
PGAP2	Fixação pós-GPI às proteínas fator 2; Envolvido nas etapas de remodelação lipídica da maturação da âncora GPI. Necessário para a expressão estável de proteínas ancoradas por GPI na superfície celular (por similaridade) (315 aa)
PTEN	Fosfatase e homólogo de tensina; Supressor de tumor. Atua como uma proteína fosfatase de especificidade dupla, desfosforilando proteínas fosforiladas em tirosina, serina e treonina. Também atua como uma fosfatase lipídica, removendo o fosfato na posição D3 do anel inositol do fosfatidilinositol 3,4,5-trisfosfato, fosfatidilinositol 3,4-difosfato, fosfatidilinositol 3- fosfato e inositol 1,3,4,5-tetraquisfosfato com ordem de preferência de substrato in vitro PtdIns (3,4,5) P3> PtdIns (3,4) P2> PtdIns3P> Ins (1,3,4,5) P4 (403 aa)
SEC23A	Proteína de transporte de proteína Sec23A; Componente do complexo proteico revestido II (COPII) que promove a formação de vesículas de transporte a partir do retículo endoplasmático (RE). O revestimento tem duas funções principais, a deformação física da membrana do retículo endoplasmático em vesículas e a seleção de moléculas de carga para seu transporte ao complexo de Golgi; Pertence à família SEC23 / SEC24. Subfamília SEC23 (765 aa)
SERINC5	Incorporador de serina 4/5; Incorporador de serina 5; Fator de restrição necessário para restringir a infectividade de lentivírus, como o HIV-1: atua inibindo uma etapa inicial da infecção viral. Prejudica a penetração da partícula viral no citoplasma. Aumenta a incorporação de serina em fosfatidilserina e esfingolipídios. Pode desempenhar um papel no fornecimento de moléculas de serina para a formação de glicosfingolipídios de mielina em oligodendrócitos (por similaridade) (461 aa)
GRAMD1B	Proteína 1b contendo o domínio Gram; Transportador de colesterol que medeia o transporte não vesicular de colesterol da membrana plasmática (PM) para o retículo endoplasmático (ER) (por similaridade). Contém domínios únicos para ligação do colesterol e do PM, servindo assim como uma ponte molecular para a transferência do colesterol do PM para o ER (por similaridade). Desempenha um papel crucial na homeostase do colesterol na glândula adrenal e tem a capacidade única de localizar o PM com base no nível de colesterol da membrana (por semelhança). Em condições pobres em lipídios localiza-se na membrana ER (745 aa)
NAPB	Proteína de fixação de NSF beta-solúvel; Necessário para o transporte vesicular entre o retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi (302 aa)
SH3PXD2B	SH3 e proteína 2B contendo o domínio PX; Proteína adaptadora envolvida na formação de invadopódios e podossomos e degradação da matriz extracelular. Liga metaloproteinases de matriz (ADAMs), NADPH oxidases (NOXs) e fosfoinositídeos. Atua como uma proteína organizadora que permite a geração de espécies reativas de oxigênio (ROS) dependentes de NOX1 ou NOX3 e a localização de ROS. Desempenha um papel na expansão clonal mitótica durante o estágio inicial imediato de diferenciação de adipócitos (por similaridade) (911 aa)
AK4	Adenilato quinase 4, mitocondrial; Envolvido na manutenção da homeostase de nucleotídeos celulares, catalisando a interconversão de fosfatos de nucleosídeos. Fosforila com eficiência AMP e dAMP usando ATP como doador de fosfato, mas fosforila apenas AMP quando usa GTP como doador de fosfato. Também exibe ampla atividade de difosfato quinase de nucleosídeo; Pertence à família da adenilato quinase. Subfamília AK3 (223 aa)
JAZF1	Justaposto com outra proteína de dedo de zinco 1; Atua como um corepressor transcricional do receptor nuclear órfão NR2C2. Inibe a expressão da enzima gliconeogênese PCK2 através da inibição da atividade de NR2C2 (por similaridade). Também está envolvido na ativação transcricional de NAMPT pela promoção da expressão de PPARA e PPARD (por similaridade). Desempenha um papel no metabolismo lipídico suprimindo a lipogênese,

	<p>umentando a lipólise e diminuindo o acúmulo de lipídeos no tecido adiposo (Por semelhança). Desempenha um papel na homeostase da glicose, melhorando o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina (243 aa)</p>
CPS1	<p>Carbamoil-fosfato sintase [amônia], mitocondrial; Envolvido no ciclo da ureia de animais ureotéticos, onde a enzima desempenha um papel importante na remoção do excesso de amônia da célula (1506 aa)</p>
TIMM8B	<p>Subunidade Tim8 B da translocase da membrana interna da importação mitocondrial; Provável chaperona mitocondrial intermembrana que participa da importação e inserção de algumas proteínas transmembrana multipassagem na membrana mitocondrial interna. Também necessário para a transferência de precursores de barril beta do complexo TOM para a máquina de classificação e montagem (complexo SAM) da membrana externa. Atua como uma proteína semelhante a uma chaperona que protege os precursores hidrofóbicos da agregação e os guia através do espaço intermembranar mitocondrial (Por similaridade) (98 aa)</p>
NREP	<p>Proteína relacionada à regeneração neuronal; Pode ter papéis na função neural. A expressão ectópica aumenta a motilidade dos gliomas. Também promove a regeneração axonal (por semelhança). Também pode ter funções na diferenciação celular (Por semelhança). Induz a diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos e migração amebóide de miofibroblastos. Aumenta a regulação do ácido retinóico da biogênese de gotículas de lipídios (por similaridade). Regula negativamente a expressão de TGFB1 e TGFB2, mas não de TGFB3 (por similaridade). Pode desempenhar um papel na regulação da geração alveolar (112 aa)</p>
INSIG1	<p>Proteína do gene 1 induzida por insulina; Medeia o controle de feedback da síntese de colesterol, controlando SCAP e HMGCR. Funciona bloqueando o processamento de proteínas de ligação a elementos reguladores de esterol (SREBPs). Capaz de reter o complexo SCAP-SREBF2 no ER, impedindo-o de escoltar SREBPs para o Golgi. Inicia a degradação associada ao retículo endoplasmático (ERAD) de HMGCR mediada por esterol mediada por ubiquitina por meio do recrutamento da redutase para a ubiquitina ligase, AMFR / gp78. Pode desempenhar um papel no crescimento e na diferenciação dos tecidos envolvidos no controle metabólico (277 aa)</p>
PARG	<p>Poli (ADP-ribose) glicohidrolase; A poli (ADP-ribose) sintetizada após dano ao DNA está presente apenas transitoriamente e é rapidamente degradada pela poli (ADP-ribose) glicohidrolase. PARG atua tanto como uma endo- e exoglicosidase, liberando PAR de comprimento diferente, bem como monômeros de ribose ADP. Necessário para a transativação do gene dependente do ácido retinóide, provavelmente por desPARsilação da histona desmetilase KDM4D, permitindo a desrepressão da cromatina em promotores do gene dependente de RAR. Envolvido na síntese de ATP no núcleo, juntamente com PARP1, NMNAT1 e NUDT5 (976 aa)</p>
SEC11A	<p>Homólogo A de SEC11, subunidade do complexo de peptidase de sinal; Subunidade catalítica do complexo de peptidase de sinal SEC11A; Componente do complexo de peptidase de sinal microsomal que remove os peptídeos de sinal de proteínas nascentes à medida que são translocados para o lúmen do retículo endoplasmático (185 aa)</p>
PAG1	<p>Fosfoproteína associada a microdomínios 1 enriquecidos com glicoesfingolípídeos; Regula negativamente a sinalização mediada por TCR (receptor de antígeno de células T) em células T e a sinalização mediada por FCER1 (receptor epsilon de imunoglobulina de alta afinidade) em mastócitos. Promove a ativação e recrutamento de CSK para jangadas lipídicas, o que resulta na inibição de LCK. Inibe a formação de sinapses imunológicas, evitando o arranjo dinâmico das proteínas do lipid raft. Pode estar envolvido na sinalização de adesão celular (432 aa)</p>

BTG2	Proteína BTG2; Proteína antiproliferativa; a função é mediada pela associação com subunidades deadenilase do complexo CCR4-NOT. Ativa a deadenilação do mRNA de uma maneira dependente de CNOT6 e CNOT7. In vitro pode inibir a atividade da deadenilase de CNOT7 e CNOT8. Envolvido na regulação do ciclo celular. Pode estar envolvido na interrupção do crescimento e na diferenciação dos precursores neuronais (por similaridade). Modula a regulação da transcrição mediada por ESR1. Envolvido na despolarização mitocondrial e crescimento de neuritos; Pertence à família BTG (158 aa)
HMGCS2	Hidroximetilglutaril-CoA sintase, mitocondrial; Esta enzima condensa acetil-CoA com acetoacetil-CoA para formar HMG-CoA, que é o substrato para HMG-CoA redutase (508 aa)
ERLIN2	Er lipid raft associado 2; Erlin-2; Componente do complexo ERLIN1 / ERLIN2 que medeia a degradação associada ao retículo endoplasmático (ERAD) dos receptores 1,4,5-trifosfato de inositol (IP3Rs), como ITPR1. Promove ERAD acelerado por esterol de HMGCR provavelmente implicando um complexo de ubiquitina ligase contendo AMFR / gp78. Envolvido na regulação da homeostase do colesterol celular pela regulação da via de sinalização SREBP. Pode promover a retenção de ER do complexo SCAP-SREBF (339 aa)
PGAP1	Fixação pós-gpi a proteínas inositol desacilase 1; GPI inositol-desacilase; Envolvido na desacilação de inositol de proteínas ancoradas em GPI. A desacilação de inositol GPI pode ser importante para o transporte eficiente de proteínas ancoradas por GPI do retículo endoplasmático para o Golgi (por similaridade) (922 aa)
RORA	Receptor alfa órfão relacionado com Rar; Receptor nuclear ROR-alfa; Receptor nuclear que se liga ao DNA como um monômero a elementos de resposta ROR (RORE) contendo um único motivo central meio-local 5'-AGGTCA-3' precedido por uma curta sequência rica em AT. Regulador chave do desenvolvimento embrionário, diferenciação celular, imunidade, ritmo circadiano, bem como lipídios, esteróides, xenobióticos e metabolismo da glicose. Considerados como tendo atividade transcricional intrínseca, possuem alguns ligantes naturais como oxisteróis que agem como agonistas (25-hidroxicolesterol) ou agonistas inversos (esteróis 7-oxigenados) (556 aa)
OSBPL11	Proteína 11 relacionada com a proteína de ligação ao oxisterol; Desempenha um papel na regulação dos níveis de ADIPOQ e FABP4 na diferenciação de adipócitos e também está envolvido na regulação do armazenamento de triglicerídeos nos adipócitos. Liga-se fracamente ao 25-hidroxicolesterol; Pertence à família OSBP (747 aa)
PIK3R1	Subunidade alfa / beta / delta reguladora da fosfoinositida-3-quinase; Subunidade alfa reguladora da fosfatidilinositol 3-quinase; Liga-se às proteínas-Tyr quinases ativadas (fosforiladas), por meio de seu domínio SH2, e atua como um adaptador, mediando a associação da unidade catalítica p110 à membrana plasmática. Necessário para o aumento estimulado pela insulina na captação de glicose e na síntese de glicogênio em tecidos sensíveis à insulina. Desempenha um papel importante na sinalização em resposta a FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, KITLG / SCF, KIT, PDGFRA e PDGFRB. Da mesma forma, desempenha um papel na sinalização ITGB2 (724 aa)
NAA40	N (alfa) -acetiltransferase 40, subunidade catalítica natd; N-alfa-acetiltransferase 40; N-alfa-acetiltransferase que medeia especificamente a acetilação dos resíduos N-terminais das histonas H4 e H2A. Em contraste com outras N-alfa-acetiltransferase, tem uma seletividade muito específica para histonas H4 e H2A N-terminal e reconhece especificamente a 'sequência Ser-Gly-Arg-Gly'. Atua como um regulador negativo da apoptose. Pode desempenhar um papel no metabolismo lipídico hepático (Por semelhança); Pertence à família da acetiltransferase. Subfamília NAA40 (237 aa)
ADAMTS9	Uma desintegrina e metaloproteinase com motivos de trombospondina 9; Cliva os grandes proteoglicanos agregados, agrecan (no local '1838-Glu- -Ala-1839') e versican (no local '1428-Glu- -Ala-1429'). Tem uma função independente de protease na promoção do transporte do retículo endoplasmático para o aparelho de Golgi de uma variedade de cargas secretoras; Metalopeptidases ADAM com motivo de trombospondina tipo 1 (1935 aa)

SCAMP5	Proteína 5 de membrana associada ao transportador secretor; Necessário para a exocitose dependente de cálcio de citocinas contendo sequência de sinal, como CCL5. Provavelmente atua em cooperação com a máquina SNARE. Pode desempenhar um papel no acúmulo da proteína poliglutamina expandida (polyQ) huntingtina (HTT) em caso de estresse no retículo endoplasmático por meio da inibição da via de endocitose; Proteínas de membrana transportadoras secretoras (235 aa)
PIK3R3	Subunidade alfa / beta / delta reguladora da fosfoinositida-3-quinase; Subunidade gama reguladora da fosfatidilinositol 3-quinase; Liga-se a proteína-tirosina quinases ativadas (fosforiladas) por meio de seu domínio SH2 e regula sua atividade quinase. Durante a estimulação com insulina, também se liga ao IRS-1 (461 aa)
B3GNT5	Lactosilceramida 1,3-N-acetil-beta-D-glucosaminiltransferase; Beta-1,3-N-acetilglucosaminiltransferase que desempenha um papel fundamental na síntese das cadeias de carboidratos da série lacto ou neolacto em glicolípídios, notadamente por participar da biossíntese de estruturas de carboidratos HNK-1 e Lewis X. Possui forte atividade para lactosilceramida (LacCer) e neolactotetraosilceramida (nLc (4) Cer; paraglobosídeo), resultando na síntese de Lc (3) Cer e neolactopentaosilceramida (nLc (5) Cer), respectivamente. Provavelmente desempenha um papel central na regulação da síntese de glicolípídios (378 aa)
MAFB	Fator de transcrição MafB; Atua como um ativador ou repressor transcricional. Desempenha um papel fundamental na regulação da hematopoiese específica da linhagem, reprimindo a transcrição mediada por ETS1 de genes específicos do eritróide em células mielóides. Necessário para diferenciação de células beta monocíticas, macrófagos, osteoclastos, podócitos e ilhotas. Envolvido na sobrevivência do túbulo renal e maturação F4 / 80. Ativa os promotores da insulina e do glucagon. Junto com PAX6, transativa fracamente o promotor do gene glucagon através do elemento G1 (323 aa)
SLC16A1	Transportador de monocarboxilato 1; Transportador de monocarboxilato acoplado a prótons. Catalisa o transporte rápido através da membrana plasmática de muitos monocarboxilatos, como lactato, piruvato, oxoácidos de cadeia ramificada derivados de leucina, valina e isoleucina, e os corpos cetônicos acetoacetato, beta-hidroxibutirato e acetato. Dependendo do tecido e das circunstâncias, medeia a importação ou exportação de ácido láctico e corpos cetônicos. Necessário para a assimilação normal de nutrientes, aumento do tecido adiposo branco e ganho de peso corporal quando em dieta rica em gordura (500 aa)
TMEM65	Proteína transmembranar 65; Pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento e função cardíaca. Pode regular a condução cardíaca e a função da proteína de junção comunicante GJA1. Pode contribuir para a estabilidade e localização adequada de GJA1 no disco intercalado cardíaco, regulando assim a comunicação da junção de lacuna (por semelhança). Também pode desempenhar um papel na regulação da respiração mitocondrial e na manutenção do número de cópias do DNA mitocondrial (240 aa)
COL5A2	Colágeno tipo v / xi / xxiv / xxvii, alfa; Cadeia alfa-2 (V) do colágeno; O colágeno tipo V é um membro do colágeno do grupo I (colágeno formador de fibrilar). É um componente menor do tecido conjuntivo de distribuição quase onipresente. O colágeno tipo V liga-se ao DNA, sulfato de heparana, trombospondina, heparina e insulina. O colágeno tipo V é um fator determinante na montagem de matrizes específicas de tecidos (por similaridade) (1499 aa)
LPL	Lipoproteína lipase; A função primária dessa lipase é a hidrólise dos triglicerídeos dos quilomícrons circulantes e das lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL). A ligação aos proteoglicanos de sulfato de heparina na superfície da célula é vital para a função. A apolipoproteína, APOC2, atua como um coativador da atividade LPL na presença de lipídios na superfície luminal do endotélio vascular (Por semelhança); Pertence à superfamília da hidrolase AB. Família da lipase (475 aa)
HMGCR	3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase; Glicoproteína transmembrana que é a enzima limitadora da taxa na biossíntese do colesterol, bem como na biossíntese de isoprenóides não esteróis que são essenciais para a função

	celular normal, incluindo ubiquinona e proteínas geranilgeranil; Pertence à família da HMG-CoA redutase (888 aa)
OSBP	Proteína 1 de ligação ao oxisterol; Transportador de lipídeos envolvido no contra-transporte de lipídios entre o complexo de Golgi e as membranas do retículo endoplasmático: troca especificamente esterol por fosfatidilinositol 4-fosfato (PI4P), entregando esterol ao Golgi em troca de PI4P, que é degradado pela fosfatase SAC1 / SACM1L no retículo endoplasmático. Liga o colesterol e uma variedade de oxisteróis, incluindo 25-hidroxicolesterol. A ligação ao colesterol promove a formação de um complexo com PP2A e uma tirosina fosfatase que desfosforila ERK1 / 2 (807 aa)
COL5A3	Colágeno tipo v / xi / xxiv / xxvii, alfa; Cadeia de colágeno alfa-3 (V); O colágeno tipo V é um membro do colágeno do grupo I (colágeno formador de fibrilar). É um componente menor do tecido conjuntivo de distribuição quase onipresente. O colágeno tipo V liga-se ao DNA, sulfato de heparana, trombospondina, heparina e insulina (1745 aa)
PRKAB2	Subunidade beta-2 da proteína quinase ativada por 5'-AMP; Subunidade não catalítica da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), uma proteína quinase sensora de energia que desempenha um papel fundamental na regulação do metabolismo energético celular. Em resposta à redução dos níveis intracelulares de ATP, a AMPK ativa as vias de produção de energia e inibe os processos que consomem energia: inibe a biossíntese de proteínas, carboidratos e lipídios, bem como o crescimento e a proliferação celular. AMPK atua via fosforilação direta de enzimas metabólicas e por efeitos de longo prazo via fosforilação de reguladores de transcrição (272 aa)
FNDC5	Proteína 5 contendo o domínio de fibronectina tipo III; Irisina: ao contrário do camundongo, pode não estar envolvida nos efeitos benéficos do exercício muscular, nem na indução do escurecimento do tecido adiposo branco humano; Domínio de fibronectina tipo III contendo (212 aa)
LDLRAD3	Proteína 3 contendo o domínio do receptor de lipoproteína de classe A de baixa densidade; Pode influenciar o processamento de APP, resultando em uma diminuição na produção de sAPP-alfa e aumento na produção de peptídeo P3 amiloidogênico (345 aa)
GCSH	Proteína H do sistema de clivagem da glicina mitocondrial; O sistema de clivagem da glicina catalisa a degradação da glicina. A proteína H (GCSH) transporta o grupo metilamina da glicina da proteína P (GLDC) para a proteína T (GCST); Pertence à família GcvH (173 aa)
CNR1	Receptor de canabinóide 1; Receptor acoplado à proteína G para canabinóides endógenos (eCBs), incluindo N-araquidonoiletanolamida (também chamada de anandamida ou AEA) e 2-araquidonoilglicerol (2-AG), bem como fitocannabinóides, como delta (9) -tetrahydrocannabinol (THC). Medeia muitos efeitos induzidos por canabinóides, agindo, entre outros, na ingestão de alimentos, perda de memória, motilidade gastrointestinal, catalepsia, atividade ambulatoria, ansiedade, dor crônica. A sinalização geralmente envolve a redução do AMP cíclico. No hipotálamo, pode ter um efeito duplo na respiração mitocondrial (472 aa)
SGK1	Soro / quinase 1 regulada por glicocorticóides; Serina / treonina-proteína quinase Sgk1; Serina / treonina-proteína quinase que está envolvida na regulação de uma ampla variedade de canais iônicos, transportadores de membrana, enzimas celulares, fatores de transcrição, excitabilidade neuronal, crescimento celular, proliferação, sobrevivência, migração e apoptose. Desempenha um papel importante na resposta ao estresse celular. Contribui para a regulação da retenção renal de Na (+), eliminação renal de K (+), apetite de sal, secreção de ácido gástrico, troca intestinal de Na (+) / H (+) e transporte de nutrientes, sensibilidade ao sal dependente de insulina de [...] (526 aa)
FERMT2	Homólogo 2 da família Fermitin; Proteína de andaime que aumenta a ativação da integrina mediada por TLN1 e / ou TLN2, mas ativa integrinas apenas fracamente por si só. Liga-se a membranas enriquecidas em fosfoinosítídeos. Aumenta a adesão celular mediada por integrina na matriz extracelular e a propagação celular; isso requer sua capacidade de interagir com as integrinas e com as membranas fosfolipídicas. Necessário para a montagem de

	aderências focais. Participa da conexão entre os locais de adesão da matriz extracelular e o citoesqueleto de actina e também na orquestração da montagem de actina (687 aa)
TMTC3	Proteína 3 contendo uma repetição transmembrana e TPR; Envolvido na regulação positiva da degradação da proteína proteassomal no retículo endoplasmático (RE) e no controle da resposta ao estresse do RE; Domínio de repetição de tetratricopeptídeo contendo (914 aa)
SESTD1	Domínio SEC14 e proteína 1 contendo repetição de espectrina; Pode atuar como a proteína de ancoragem primária direcionando a renovação da membrana e montagem dos canais de potencial receptor transiente TRPC4 e TRPC5. Liga fosfolipídios, como fosfatidilinositol monofosfatos, fosfatidilinositol difosfatos (PIP2s) e ácido fosfatídico, mas não menos lipídios polares, incluindo fosfatidilcolina, fosfatidilserina e fosfatidilinositol. A ligação a PIP2s é dependente de cálcio. Pode estar envolvido na localização da membrana plasmática de CTNNB1 (696 aa)
ENHO	Homeostase energética associada; Adropin; Envolvido na regulação da homeostase da glicose e metabolismo lipídico (76 aa)
FER	Tirosina-proteína quinase Fer; Tirosina-proteína quinase que atua a jusante dos receptores de superfície celular para fatores de crescimento e desempenha um papel na regulação do citoesqueleto de actina, montagem de microtúbulos, formação de lamelipódios, adesão celular, migração celular e quimiotaxia. Atua a jusante de EGFR, KIT, PDGFRA e PDGFRB. Atua a jusante do EGFR para promover a ativação do NF-kappa-B e a proliferação celular. Pode desempenhar um papel na regulação do ciclo celular mitótico. Desempenha um papel na via de sinalização do receptor de insulina e na ativação da fosfatidilinositol 3-quinase (822 aa)
GAB1	Proteína 1 de ligação associada a GRB2; Proteína adaptadora que desempenha um papel nas cascatas de sinalização intracelular desencadeadas por quinases do tipo receptor ativadas. Desempenha um papel na sinalização de FGFR1. Provavelmente envolvido na sinalização pelo receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e o receptor de insulina (INSR); Domínio de homologia de Pleckstrina contendo (724 aa)
SH3GLB1	Endofilina-B1; Pode ser necessário para a dinâmica normal da membrana mitocondrial externa. Necessário para transporte retrógrado mediado por coatômero em certas células (por similaridade). Pode recrutar outras proteínas para membranas com alta curvatura. Pode promover a fusão da membrana. Envolvido na ativação da apoptose dependente de caspase, promovendo a ativação de BAX / BAK1. A isoforma 1 atua pró-apoptótica em fibroblastos (por semelhança). Envolvido na apoptose independente da caspase durante a inanição nutricional e envolvido na regulação da autofagia. Ativa a atividade da lipídio quinase de PIK3C3 durante a autofagia (394 aa)
PDHX	Componente da proteína X piruvato desidrogenase, mitocondrial; Necessário para ancorar a dihidrolipoamida desidrogenase (E3) ao núcleo da dihidrolipoamida transacetilase (E2) dos complexos piruvato desidrogenase de eucariotos. Esta ligação específica é essencial para um complexo PDH funcional (501 aa)
ERP44	Proteína residente do retículo endoplasmático 44; Medeia a retenção dependente de tiol na via secretora inicial, formando dissulfetos mistos com proteínas de substrato por meio de seu motivo CRFS conservado. Inibe a atividade do canal de cálcio de ITPR1. Pode ter um papel no controle do dobramento de proteínas oxidativas no retículo endoplasmático. Necessário para reter ERO1A e ERO1B no retículo endoplasmático (406 aa)
SGMS2	Fosfatidilcolina: ceramida colinafosfotransferase 2; As esfingomielina sintetizam o esfingolipídeo, esfingomielina, por meio da transferência do grupo da cabeça da fosfatidila, fosfatidilcolina, para a hidroxila primária da ceramida. A reação é bidirecional, dependendo dos respectivos níveis de esfingolipídeo e ceramida. A membrana plasmática SMS2 também pode converter a fosfatidiletanolamina

	(PE) em ceramida fosfatidiletanolamina (CPE). Forma principal no fígado. Necessário para o crescimento celular em certos tipos de células. Regulador dos níveis de superfície celular de ceramida, um importante mediador de sinalização celular (365 aa)
CAV2	Caveolin-2; Pode atuar como uma proteína de arcabouço dentro das membranas caveolares. Interage diretamente com as subunidades alfa da proteína G e pode regular funcionalmente sua atividade. Atua como uma proteína acessória em conjunto com CAV1 no direcionamento para jangadas de lipídios e direcionando a formação de caveolae. A forma fosforilada com Ser-36 tem um papel na modulação da mitose em células endoteliais. Regulador positivo da mitogênese celular da via de sinalização MAPK. Necessário para a translocação nuclear estimulada por insulina e ativação de MAPK1 e STAT3 (162 aa)
SEC24D	SEC24 homólogo D, componente complexo de revestimento COPII; Proteína transportadora de proteína Sec24D; Componente do complexo proteico revestido II (COPII) que promove a formação de vesículas de transporte a partir do retículo endoplasmático (RE). O revestimento tem duas funções principais, a deformação física da membrana do retículo endoplasmático em vesículas e a seleção de moléculas de carga para seu transporte ao complexo de Golgi. Desempenha um papel central na seleção de carga dentro do complexo COPII e junto com SEC24C pode ter uma especificidade diferente em comparação com SEC24A e SEC24B (1032 aa)
TMEM33	Proteína 33 transmembranar; Atua como um regulador da rede do retículo endoplasmático tubular (RE). Suprime a formação induzida por RTN3 / 4 dos túbulos ER. Regula positivamente a sinalização de resposta de proteína não dobrada mediada por PERK e IRE1 (247 aa)

Legenda. Foram incluídos apenas genes com escore > 70 alvos envolvidos no metabolismo lipídico (vermelho) e glicêmico (verde) e em funções mitocondriais (amarelo) e de retículo endoplasmático (azul)

- **hsa-mirR148b-5p**

Genes de interesse, cuja expressão pode ser regulada por **hsa-mirR148b-5p**

Gene	Descrição
CFHR1	Proteína 1 relacionada ao fator H do complemento; Envolvido na regulação do complemento. As formas dimerizadas têm afinidade por fragmentos do complemento ligados ao tecido e competem eficientemente com o inibidor fisiológico do complemento CFH. Pode se associar com lipoproteínas e pode desempenhar um papel no metabolismo lipídico (330 aa)
AREL1	Proteína ligase 1 da ubiquitina E3 resistente à apoptose; E3 ubiquitina-proteína ligase que aceita ubiquitina de uma enzima E2 de conjugação de ubiquitina na forma de um tioéster e, em seguida, transfere diretamente a ubiquitina para substratos-alvo. Inibe a apoptose por ubiquitinação e direcionamento para degradação de uma série de proteínas pró-apoptóticas, incluindo DIABLO / SMAC, HTRA2 e SEPT4 / ARTS que são liberadas da mitocôndria para o citosol após estimulação apoptótica (823 aa)
TMED4	Proteína 4 contendo o domínio emp24 transmembranar; Envolvido no tráfego de proteínas vesiculares, principalmente na via secretora inicial. Envolvido na manutenção do aparelho de Golgi. Parece desempenhar um papel na biossíntese da carga secretada, incluindo o processamento. Envolvido na resposta ao estresse do retículo endoplasmático. Pode desempenhar um papel na regulação da resposta ao choque térmico e apoptose (Por semelhança); Proteínas de tráfego transmembrana p24 (227 aa)
RAB1A	RAB1A, membro da família de oncogene RAS; Proteína Rab-1A relacionada com Ras; As pequenas GTPases Rab são reguladoras chave do tráfego da membrana intracelular, desde a formação das vesículas de transporte até a sua fusão com as membranas. O ciclo de Rabs entre uma forma ligada a GDP inativa e uma forma ligada a GTP ativa que é capaz de recrutar para as membranas diferentes conjuntos de efetores a jusante diretamente responsáveis pela formação de vesículas, movimento, amarração e fusão. RAB1A regula o transporte de proteínas vesiculares do retículo endoplasmático (RE) para o compartimento de Golgi e para a superfície celular (205 aa)
ERP44	Proteína residente do retículo endoplasmático 44; Mede a retenção dependente de tiol na via secretora inicial, formando dissulfetos mistos com proteínas de substrato por meio de seu motivo CRFS conservado. Inibe a atividade do canal de cálcio de ITPR1. Pode ter um papel no controle do dobramento de proteínas oxidativas no retículo endoplasmático. Necessário para reter ERO1A e ERO1B no retículo endoplasmático (406 aa)
CREBRF	Fator regulatório CREB3; Atua como um regulador negativo da resposta ao estresse do retículo endoplasmático ou resposta à proteína não dobrada (UPR). Reprime a atividade transcricional de CREB3 durante o UPR. Recruta CREB3 em focos nucleares (639 aa)
JAZF1	Justaposto com outra proteína de dedo de zinco 1; Atua como um corepressor transcricional do receptor nuclear órfão NR2C2. Inibe a expressão da enzima gliconeogênese PCK2 através da inibição da atividade de NR2C2 (por similaridade). Também está envolvido na ativação transcricional de NAMPT pela promoção da expressão de PPARA e PPARD (por similaridade). Desempenha um papel no metabolismo lipídico suprimindo a lipogênese, aumentando a lipólise e diminuindo o acúmulo de lipídeos no tecido adiposo (Por semelhança). Desempenha um papel na homeostase da glicose, melhorando o metabolismo da glicose e a sensibilidade à insulina (243 aa)
MRPL50	Proteína ribossomal L50 39S, mitocondrial; Proteína ribossomal mitocondrial L50 (158 aa)
KLF10	Fator 10 semelhante ao de Krueppel; Repressor transcricional que se liga à sequência consenso 5'-GGTGTG-3'. Desempenha um papel na regulação do relógio circadiano; liga-se à sequência da caixa GC no promotor do componente do relógio do núcleo ARTNL / BMAL1 e reprime sua atividade

	transcricional. Regula a expressão circadiana de genes envolvidos na lipogênese, gliconeogênese e glicólise no fígado. Reprime a expressão de PCK2, uma enzima da etapa limitante da gliconeogênese (por similaridade). Pode desempenhar um papel na regulação do ciclo celular (480 aa)
HMGCS1	Hidroximetilglutaril-CoA sintase, citoplasmática; Esta enzima condensa acetil-CoA com acetoacetil-CoA para formar HMG-CoA, que é o substrato para HMG-CoA redutase (520 aa)
FABP2	Proteína de ligação de ácidos graxos, intestinal; Acredita-se que FABP desempenhe um papel no transporte intracelular de ácidos graxos de cadeia longa e seus ésteres de acil-CoA. O FABP2 provavelmente está envolvido na síntese de lipoproteínas ricas em triglicerídeos. Liga os ácidos graxos de cadeia longa saturados com alta afinidade, mas se liga com uma afinidade menor aos ácidos graxos de cadeia longa insaturados. O FABP2 também pode ajudar a manter a homeostase energética, funcionando como um sensor de lipídios; Pertence à superfamília da calicina. Família de proteínas de ligação a ácidos graxos (FABP) (132 aa)
PLA1A	Membro A da fosfolipase A1; Hidrolisa a ligação éster na posição sn-1 dos glicerofosfolipídios e produz 2-acil lisofosfolipídios. Hidrolisa a fosfatidilserina (PS) na forma de lipossomas e 1-acil-2 lisofosfatidilserina (liso-PS), mas não trioleína, fosfatidilcolina (PC), fosfatidiletanolamina (PE), ácido fosfatídico (PA) ou fosfatidilinositol (PI). A isoforma 2 hidrolisa a liso-PS, mas não a PS. A hidrólise de liso-PS em mastócitos peritoneais ativados por receptores de IgE leva a estimular a produção de histamina; Pertence à superfamília da hidrolase AB. Família da lipase (456 aa)
ABHD2	Monoacilglicerol lipase ABHD2; Acilglicerol lipase dependente de progesterona que catalisa a hidrólise do endocanabinóide araquidonoilglicerol (AG) da membrana celular. Atua como um receptor de progesterona: a ligação da progesterona ativa a atividade da acilglicerol lipase, mediando a degradação de 1-araquidonoilglicerol (1AG) e 2-araquidonoilglicerol (2AG) em glicerol e ácido araquidônico (AA). Desempenha um papel fundamental na capacitação do esperma em resposta à progesterona, mediando a degradação de 2AG, um inibidor do canal de cálcio do esperma CatSper, levando ao influxo de cálcio via CatSper e atividade espermática (425 aa)
UGCG	Ceramida glucosiltransferase; Catalisa a primeira etapa de glicosilação na biossíntese de glicosíngolipídios, a transferência de glicose para ceramida. Também pode servir como um "flippase"; Pertence à família da glucosiltransferase 2 (394 aa)
PIK3C2A	Subunidade alfa contendo o domínio Fosfatidilinositol 4-fosfato 3-quinase C2; Gera fosfatidilinositol 3-fosfato (PtdIns3P) e fosfatidilinositol 3,4-bifosfato (PtdIns (3,4) P2) que atuam como segundos mensageiros. Tem um papel em vários eventos de tráfego intracelular. Funções na sinalização e secreção de insulina. Necessário para a translocação do transportador de glicose SLC2A4 / GLUT4 para a membrana plasmática e captação de glicose em resposta à ativação de RHOQ mediada por insulina. Regula a secreção de insulina através de dois mecanismos diferentes: envolvido na secreção de insulina induzida por glicose (1686 aa)
ELOVL2	Alongamento da proteína 2 de ácidos graxos de cadeia muito longa; Catalisa a primeira reação limitadora da taxa das quatro que constituem o ciclo de alongamento dos ácidos graxos de cadeia longa. Este processo enzimático ligado ao retículo endoplasmático permite a adição de 2 carbonos à cadeia de ácidos graxos / VLCFAs de cadeia longa e muito longa por ciclo. Age especificamente em relação ao acil-CoA poliinsaturado com a maior atividade em relação ao acil-CoA C20: 4 (n-6). Enzima de condensação que catalisa a síntese de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia muito longa (C20- e C22-PUFA) (296 aa)
SLC35F6	Família de portadores de soluto 35 membros F6; Envolvido na manutenção do potencial de membrana mitocondrial em células de adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC). Promove o crescimento das células do adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) (371 aa)

	Endofilina-B1; Pode ser necessário para a dinâmica normal da membrana mitocondrial externa. Necessário para transporte retrógrado mediado por coatômero em certas células (por similaridade). Pode recrutar outras proteínas para membranas com alta curvatura. Pode promover a fusão da membrana.
SH3GLB1	Envolvido na ativação da apoptose dependente de caspase, promovendo a ativação de BAX / BAK1. A isoforma 1 atua pró-apoptótica em fibroblastos (por semelhança). Envolvido na apoptose independente da caspase durante a inanição nutricional e envolvido na regulação da autofagia. Ativa a atividade da lipídio quinase de PIK3C3 durante a autofagia (394 aa)

Legenda. Foram incluídos apenas genes com escore > 70 alvos envolvidos no metabolismo lipídico (vermelho) e glicêmico (verde) e em funções mitocondriais (amarelo) e de retículo endoplasmático (azul)

- **hsa-mirR425-5p**

Genes de interesse, cuja expressão pode ser regulada por **hsa-mirR425-5p**

Gene	Descrição
PAX4	Proteína de caixa emparelhada Pax-4; Desempenha um papel importante na diferenciação e desenvolvimento das células beta das ilhotas pancreáticas. Repressor transcricional que se liga a um elemento comum nos promotores do glucagon, insulina e somatostatina. Compete com PAX6 por este mesmo sítio de ligação do promotor. A isoforma 2 parece ser uma forma negativa dominante que antagoniza a atividade transcricional de PAX4; Homeoboxes e pseudogenes da classe PRD (343 aa)
PGM2L1	Sintase de glicose-1,6-bisfosfato; Glicose 1,6-bisfosfato sintase; A glicose 1,6-bisfosfato sintase usando 1,3-bisfosfoglicerato como doador de fosfato e uma série de açúcares 1-fosfato como aceitadores, incluindo glicose 1-fosfato, manose 1-fosfato, ribose 1-fosfato e desoxirribose 1-fosfato. 5 ou 6-fosfosugares são substratos ruins, com exceção da glicose 6-fosfato. Também sintetiza ribose 1,5-bisfosfato. Tem apenas baixas atividades de fosfopentomutase e fosfoglucomutase (622 aa)
FASTKD3	Proteína 3 contendo o domínio da quinase FAST, mitocondrial; Necessário para respiração mitocondrial normal; Pertence à família FAST quinase (662 aa)
CD36	Glicoproteína plaquetária 4; Glicoproteína multifuncional que atua como receptor para uma ampla gama de ligantes. Os ligantes podem ser de natureza proteica, como trombospondina, fibronectina, colágeno ou beta-amiloide, bem como de natureza lipídica, como lipoproteína de baixa densidade oxidada (LDLox), fosfolipídios aniônicos, ácidos graxos de cadeia longa e lipopeptídeos diacilados bacterianos. Eles são geralmente multivalentes e podem, portanto, envolver vários receptores simultaneamente, a formação resultante de agrupamentos de CD36 inicia a transdução de sinal e internalização de complexos receptor-ligante. O dependente [...] (472 aa)

Legenda. Foram incluídos apenas genes com escore > 70 alvos envolvidos no metabolismo lipídico (vermelho) e glicêmico (verde) e em funções mitocondriais (amarelo)

Anexo D. Alteração de marcadores bioquímicos da homeostase glicêmica entre pacientes que apresentaram ou não remissão de diabetes tipo 2 após derivação gástrica em y de Roux

Variável	Período	R	n	NR	n	RAMONA	P1	P2	P3
Insulin (μ U/mL)	PRE	22,47 \pm 11,25	12	11,21 \pm 3,73	7	0,0117	ref.	ref.	0,001
	POS 3M	8,88 \pm 4,40	11	7,20 \pm 1,31	5		0,004	0,138	0,827
	POS 12M	5,45 \pm 0,35	12	6,19 \pm 0,29	7		0,002	0,043	0,000
	POS 60M	5,88 \pm 0,48	9	7,00 \pm 0,63	5		0,008	0,138	0,007
Glucose (mg/dL)	PRE	207,00 \pm 67,72	12	247,43 \pm 74,96	7	0,0057	ref.	ref.	0,384
	POS 3M	96,83 \pm 20,56	12	120,43 \pm 25,09	7		0,003	0,018	0,028
	POS 12M	84,83 \pm 8,77	12	102,43 \pm 15,63	7		0,003	0,018	0,056
	POS 60M	99,11 \pm 16,33	9	153,40 \pm 46,63	5		0,011	0,043	0,007
HbA1c (%)	PRE	9,03 \pm 1,79	12	9,37 \pm 1,26	7	0,0356	ref.	ref.	0,536
	POS 3M	6,06 \pm 0,48	11	6,39 \pm 0,51	7		0,003	0,018	0,479
	POS 12M	6,34 \pm 1,82	12	6,10 \pm 1,81	7		0,006	0,017	0,837
	POS 60M	26,37 \pm 51,07	9	13,70 \pm 8,48	4		0,594	0,465	0,604
C-peptide (ng/mL)	PRE	4,45 \pm 1,31	12	3,31 \pm 1,49	7	0,0331	ref.	ref.	0,142
	POS 3M	2,66 \pm 0,47	11	2,62 \pm 0,91	5		0,008	0,273	0,827
	POS 12M	2,21 \pm 0,47	12	2,42 \pm 0,53	6		0,002	0,249	0,616
	POS 60M	3,34 \pm 2,51	8	2,43 \pm 0,73	4		0,161	0,465	0,570

Dados expressos como média \pm desvio padrão p1: vs. pré-operatório no grupo de pacientes com remissão de diabetes tipo 2 (R); vs. p2: pré-operatório no grupo de pacientes sem remissão de diabetes tipo 2 (NR.); p3: comparação entre pacientes R e NR. Diferenças significativas encontram-se destacadas em negrito. PRE: pré-operatório; POS: pós-operatório; M: meses

Anexo E. Alteração de marcadores bioquímicos da homeostase lipídica entre pacientes com remissão de diabetes tipo 2 após derivação gástrica em y de Roux que apresentaram ou não recidiva da doença

Variável	Período	R-sr	n	R-cr	n	RAMONA	p1	p2	p3
c-HDL (mg/dL)	PRE	46,30 ± 9,45	10	38,75 ± 13,23	4	0,0252	ref.	ref.	0,300
	POS 3M	45,70 ± 9,20	10	37,75 ± 10,56	4		0,539	0,715	0,190
	POS 12M	57,00 ± 12,17	10	47,00 ± 15,30	4		0,028	0,068	0,300
	POS 60M	62,50 ± 14,48	10	50,25 ± 17,42	4		0,005	0,068	0,300
c-LDL (mg/dL)	PRE	117,90 ± 23,43	10	96,75 ± 49,69	4	0,0592	ref.	ref.	0,450
	POS 3M	85,40 ± 17,85	10	100,75 ± 46,49	4		0,013	1,000	0,840
	POS 12M	87,60 ± 16,56	10	100,50 ± 46,36	4		0,022	1,000	0,840
	POS 60M	92,50 ± 13,24	10	108,75 ± 44,46	4		0,017	1,000	0,730
c-VLDL (mg/dL)	PRE	28,00 ± 9,36	10	24,75 ± 8,50	4	0,0399	ref.	ref.	0,450
	POS 3M	19,70 ± 7,20	10	25,25 ± 14,17	4		0,058	0,854	0,640
	POS 12M	16,30 ± 2,54	10	21,25 ± 8,22	4		0,011	0,285	0,240
	POS 60M	19,20 ± 4,71	10	21,50 ± 8,54	4		0,017	0,593	0,840
Total Cholesterol (mg/dL)	PRE	192,20 ± 21,24	10	160,25 ± 59,87	4	0,0467	ref.	ref.	0,140
	POS 3M	150,80 ± 21,30	10	163,75 ± 66,18	4		0,013	1,000	0,730
	POS 12M	160,90 ± 17,21	10	168,75 ± 60,86	4		0,011	1,000	0,640

Triglycerides (mg/dL)	POS 60M	174,20 ± 12,61	10	180,50 ± 58,73	4	0,0346	0,037	0,465	0,640
	PRE	139,50 ± 46,99	10	124,50 ± 43,21	4		ref.	ref.	0,450
	POS 3M	98,20 ± 35,74	10	127,50 ± 71,22	4		0,066	0,715	0,540
	POS 12M	81,00 ± 12,91	10	106,75 ± 41,48	4		0,013	0,285	0,240
	POS 60M	93,00 ± 28,93	10	111,25 ± 45,79	4		0,013	0,593	0,54

Dados expressos como média ± desvio padrão p1: vs. pré-operatório no grupo de pacientes com remissão e sem recidiva de diabetes tipo 2 (R-sr.); vs. p2: pré-operatório no grupo de pacientes com remissão e com recidiva de diabetes tipo 2 (R-cr.); p3: comparação entre pacientes R-sr e R-cr. Diferenças significativas encontram-se destacadas em negrito. PRE: pré-operatório; POS: pós-operatório; M: meses.

Anexo F. Alteração de marcadores bioquímicos da homeostase glicêmica entre pacientes que apresentaram ou não remissão de diabetes tipo 2 após derivação gástrica em y de Roux

Variável	Período	R	n	NR	n	RAMONA	P1	P2	P3
c-HDL (mg/dL)	PRE	45,00 ± 11,45	12	44,86 ± 9,65	7	0,0387	ref.	ref.	0,711
	POS 3M	43,33 ± 10,42	12	43,86 ± 10,16	7		0,326	0,609	0,967
	POS 12M	52,83 ± 12,85	12	55,86 ± 11,33	7		0,005	0,063	0,837
	POS 60M	61,11 ± 17,14	9	55,20 ± 13,81	5		0,008	0,043	0,298
c-LDL (mg/dL)	PRE	106,42 ± 29,59	12	125,00 ± 24,80	7	0,0287	ref.	ref.	0,227
	POS 3M	89,50 ± 32,34	12	94,14 ± 28,12	7		0,099	0,090	0,340
	POS 12M	85,58 ± 29,93	12	86,71 ± 19,35	7		0,060	0,043	0,592
	POS 60M	98,33 ± 31,71	9	95,00 ± 6,78	5		0,374	0,043	1,000
c-VLDL (mg/dL)	PRE	26,83 ± 6,99	12	27,57 ± 9,54	7	0,0303	ref.	ref.	1,000
	POS 3M	21,67 ± 8,72	12	21,14 ± 7,73	7		0,084	0,080	0,773
	POS 12M	17,83 ± 5,77	12	16,00 ± 2,16	7		0,008	0,028	0,650
	POS 60M	18,67 ± 6,04	9	22,00 ± 5,15	5		0,036	0,225	0,147
Total Cholesterol (mg/dL)	PRE	178,25 ± 36,48	12	197,43 ± 20,86	7	0,0314	ref.	ref.	0,299
	POS 3M	154,50 ± 41,59	12	159,14 ± 33,29	7		0,084	0,043	0,340
	POS 12M	156,25 ± 37,21	12	158,57 ± 22,52	7		0,062	0,028	0,384

Triglycerides (mg/dL)	POS 60M	178,11 ± 37,88	9	172,20 ± 8,67	5		0,859	0,043	1,000
	PRE	134,08 ± 34,84	12	137,43 ± 48,35	7		ref.	ref.	0,967
	POS 3M	108,83 ± 43,90	12	105,86 ± 38,74	7		0,099	0,108	0,837
	POS 12M	89,00 ± 28,91	12	79,71 ± 10,90	7	0,0320	0,008	0,028	0,650
	POS 60M	90,89 ± 35,77	9	111,40 ± 28,22	5		0,036	0,225	0,240

Dados expressos como média ± desvio padrão p1: vs. pré-operatório no grupo de pacientes com remissão de diabetes tipo 2 (R); vs. p2: pré-operatório no grupo de pacientes sem remissão de diabetes tipo 2 (NR.); p3: comparação entre pacientes R e NR. Diferenças significativas encontram-se destacadas em negrito. PRE: pré-operatório; POS: pós-operatório; M: meses

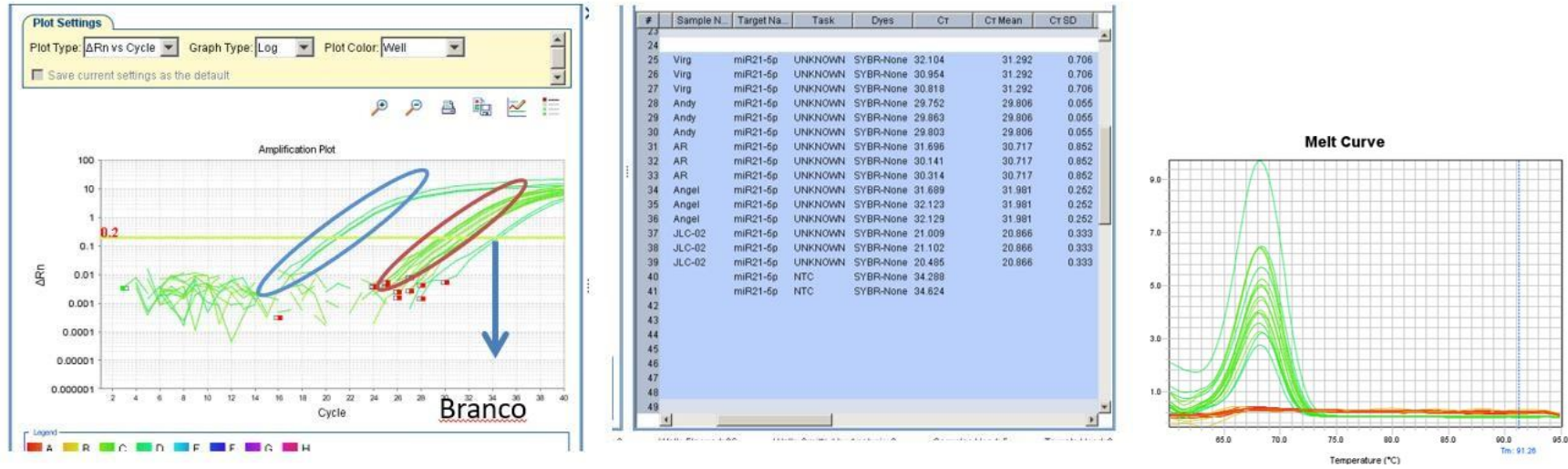
Anexo G. Alteração de marcadores bioquímicos da homeostase lipídica entre pacientes com remissão de diabetes tipo 2 após derivação gástrica em Y de Roux que apresentaram ou não recidiva da doença

Variável	Período	R-sr	n	R-cr	n	RAMONA	Valor p1	Valor p2	Valor p3
Insulin (µU/mL)	PRE	15,80 ± 8,03	10	24,35 ± 18,15	4		ref.	ref.	0,450
	POS 3M	6,80 ± 1,42	9	9,93 ± 5,53	4	0,0213	0,015	0,144	0,500
	POS 12M	5,91 ± 0,49	10	5,18 ± 0,29	4		0,009	0,068	0,020
	POS 60M	6,35 ± 0,82	10	6,10 ± 0,65	4		0,009	0,068	0,840
Glucose (mg/dL)	PRE	231,40 ± 87,49	10	194,50 ± 42,35	4		ref.	ref.	0,540
	POS 3M	102,60 ± 21,54	10	94,25 ± 14,20	4	0,0313	0,007	0,068	0,640
	POS 12M	93,90 ± 16,41	10	86,00 ± 11,52	4		0,007	0,068	0,730
	POS 60M	122,00 ± 45,46	10	109,75 ± 20,61	4		0,007	0,068	1,000
HbA1c (%)	PRE	9,69 ± 1,62	10	7,65 ± 1,07	4		ref.	ref.	0,050
	POS 3M	6,32±0,43	9	5,70 ± 0,64	4	0,0198	0,008	0,068	0,150
	POS 12M	6,28±1,93	10	5,25 ± 1,92	4		0,009	0,144	0,450
	POS 60M	26,62±51,23	9	13,13 ± 2,91	4		0,767	0,068	0,260
Peptídeo-C (ng/mL)	PRE	3,73 ± 1,41	10	4,68 ± 1,78	4	0,0205.	ref	ref.	0,730
	POS 3M	2,39 ± 0,48	9	2,85 ± 0,53	4		0,025	0,068	0,150

POS 12M	2,38 ± 0,56	9	2,18 ± 0,43	4	0,037	0,068	0,500
POS 60M	3,02 ± 2,44	9	3,07 ± 0,16	3	0,214	0,109	0,150

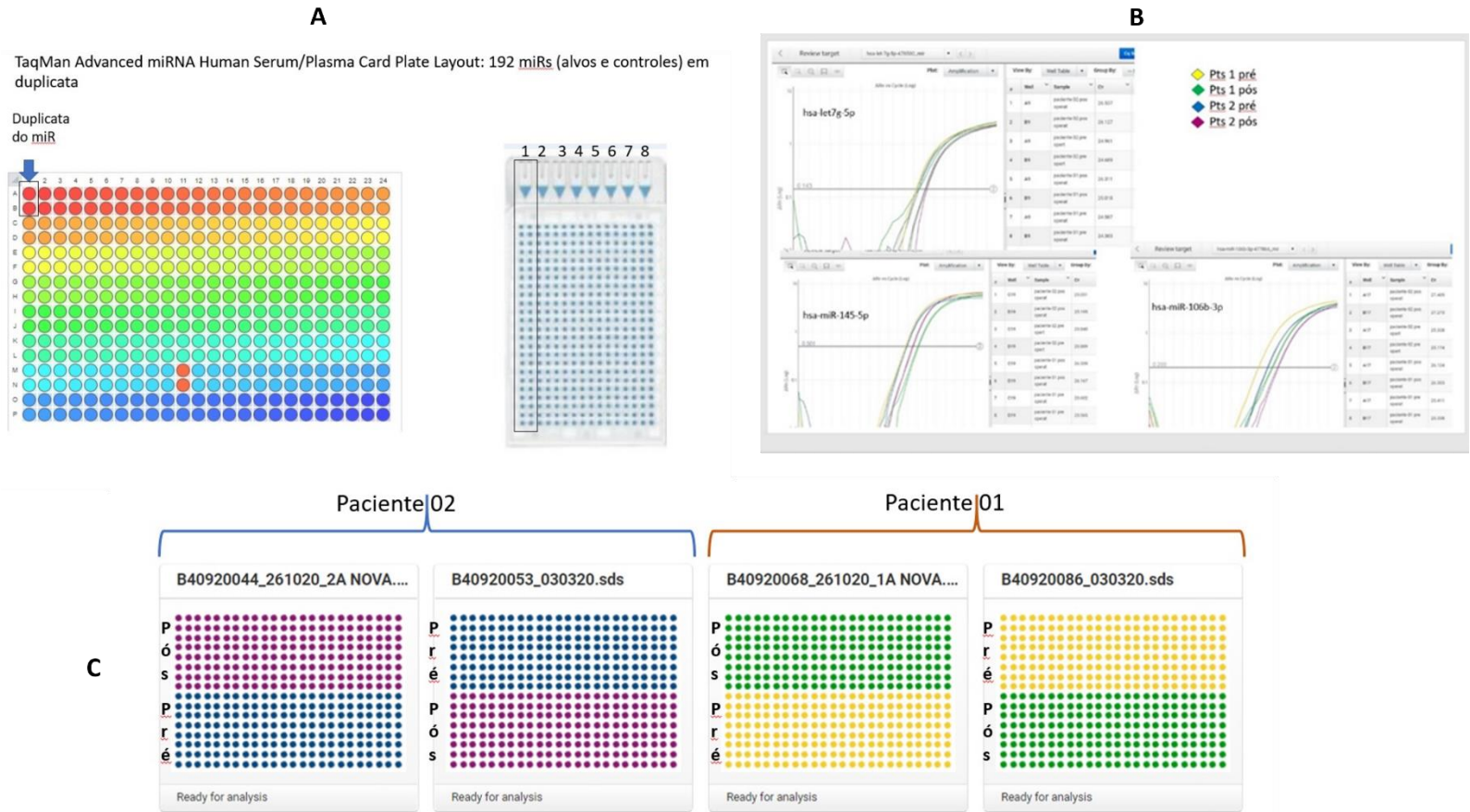
Dados expressos como média ± desvio padrão p1: vs. pré-operatório no grupo de pacientes com remissão e sem recidiva de diabetes tipo 2 (R-sr.); vs. p2: pré-operatório no grupo de pacientes com remissão e com recidiva de diabetes tipo 2 (R-cr.); p3: comparação entre pacientes R-sr e R-cr. Diferenças significativas encontram-se destacadas em negrito. PRE: pré-operatório; POS: pós-operatório; M: meses

APÊNDICE 1. Resultado do ensaio piloto para análise da qualidade e integridade do miRNA com o alvo miR-21-5p



Legenda. Ensaio realizado em amostras de plasma das pacientes do estudo (círculo vermelho), em comparação com amostras externas de plasma (pacientes com câncer), sabidamente positivas para o miRNA alvo (círculo azul)

APÊNDICE 2. Ensaios de rastreamento de miRNAs no plasma



Legenda. Ensaio de expressão de miRNA com 384 poços (A), análise quantitativa e qualitativa de expressão de miRNA plasmáticos(B), disposição das amostras de plasma nos ensaios