



Universidade de Brasília

FACULDADE UNB DE PLANALTINA

RNAS NÃO CODIFICANTES DE CADEIA LONGA NO
DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1: uma revisão
integrativa

ERICK LUCAS CASTRO GERMANO

BRASÍLIA

2023

ERICK LUCAS CASTRO GERMANO

RNAs não codificantes de cadeia longa no desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 1: uma revisão integrativa

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Banca Examinadora, como exigência parcial para a obtenção de título de Licenciado do Curso de Ciências Naturais, da Faculdade UnB Planaltina.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Erina Vitório Rodrigues

BRASÍLIA
2023

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu irmão que, por apresentar uma doença autoimune sem aparente histórico familiar, me intrigou e motivou a investigar se haveriam outras causas, senão somente hereditárias.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente à minha esposa, Barbara Hellen, e aos meus amigos, Renata e Junior, cada um por ter cumprido papéis fundamentais na minha vida pessoal, a qual implica na profissional e acadêmica. Ao apoio, às escutas às lamentações, à paciência, às ajudas que foram incontáveis, muito obrigado.

À minha família, principalmente minha mãe, meu pai, a mamãe de mentirinha e minha avó, minha tia Lena e minha prima Louise, que procuram me incentivar sempre que têm oportunidade a dar continuidade à minha carreira dos sonhos. Meus irmãos, que acabam por me encorajar a procurar ser um bom exemplo. Meu terapeuta que fez milagre desde o início da pandemia. Amizades que se mostravam sempre na torcida por mim e isso me deu pequenas injeções de motivação no caminho, Letícia e Cecília.

Às amigadas que fiz desde a entrada na FUP, Paula e Karla que tive mais facilidade de conexão em primeiros contatos, e depois as Winx, que foram fundamentais para o meu processo de aceitação de que meu lugar era ali, e me ajudaram bastante a aprender a lidar com pessoas no meio acadêmico.

E, sobre o meio acadêmico, nomes que foram mais que essenciais, que me amoleceram, que me mostraram que não é necessário ser rígido, carrasco e inflexível para ser um bom profissional. O contrário, aprendi com essas pessoas o que é uma relação humanizada entre aluno e professor, e o tamanho da relevância que isso tem em nossas vidas. Professora Marcella Brettas, a mãe que foi pra mim, me concedendo tantas oportunidades de me realizar em tantos projetos, trabalhos e que foi uma excelente orientadora. Professora Juliana Caixeta, que me arrancou um abraço nas primeiras aulas e nunca mais eu quis largar dessa mulher. Professora Tatiana Rosado, em meio às idas e vindas FUP-Águas Claras, pude ter uma amizade que nem esperava. E Professora Erina Vitória, por ter aceitado me orientar nessa reta final e ter tido paciência nesse fim de 2022 tão conturbado.

À comunidade FUP, esse campus tão acolhedor, aconchegante, amoroso, transformador. Que privilégio que foi poder estudar neste lugar e conhecer tanta gente maravilhosa. Como diz Professora Juliana, “Êh FUP véa...”

RESUMO

Os RNAs não codificantes de cadeia longa (lncRNA) fazem parte de um conjunto de mecanismos epigenéticos que vêm demonstrando relevância para compreender lacunas em diferentes áreas da saúde, como a fisiopatologia. Sendo de difícil compreensão as origens da Diabetes Mellitus Tipo 1, estudos reportaram que lncRNAs poderiam ter relação com sua patogênese. Portanto, este trabalho teve por objetivo realizar uma revisão integrativa sobre quais os tipos de lncRNAs impactam no desenvolvimento de DM1 e de que forma. Foi realizada uma busca na base de dados Web of Science, com os descritores (“*long noncoding*” AND *diabetes*). Tal busca retornou 540 resultados, sendo selecionados para análise e discussão no trabalho, 8 artigos, os quais levantam evidências sobre o tema de interesse. De acordo com os resultados, pôde-se inferir que existem lncRNAs relacionados a diferentes mecanismos epigenéticos, como modificação de histonas ou modulação proteica, e que tais mecanismos podem ter impactos nas origens de DM1, sendo capazes de influenciar em funções biológicas (diferenciação celular de células- β , desenvolvimento embrionário do pâncreas, regulação de vias metabólicas do sistema imunológico), ou ainda tendo uma correlação de expressão com genes e fatores de transcrição descritos na literatura como essenciais durante a patogênese de DM1.

Palavras-chave: lncRNA, Diabetes Mellitus Tipo 1, mecanismos epigenéticos, patogênese.

ABSTRACT

The long noncoding RNA (lncRNA) belongs to a set of epigenetic mechanisms that have been demonstrating relevance to comprehend gaps in different health areas, like physiopathology. Being hard to understand the origins of Diabetes Mellitus Type 1, studies have reported that lncRNA could have some relation with its pathogenesis. Therefore, this work aimed to do an integrative review about the types of lncRNA impact on the development of DM1 and how. A research was carried out in the database Web of Science, with the string (“long non coding RNA” AND diabetes). The research returned 540 results, being selected for analysis and discussion in the study, 8 articles, which raised evidences about the topic of interest. According to the results, it was possible to infer that the lncRNAs relates to different epigenetic mechanisms, like histone modification or protein modulation, and that mechanisms could impact on DM1 origins, being able to influence biological functions (β -cell differentiation, embryonic development of the pancreas, regulation of metabolic pathways of the immune system), or yet, having an expression correlation with genes or transcription factors described in literature like essentials during the DM1 pathogenesis.

Keywords: lncRNA, Diabetes Mellitus Tipo 1, epigenetic mechanisms, pathogenesis.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	8
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	10
2.1. EPIGENÉTICA	10
2.2. REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA E EPIGENÉTICA.....	11
2.3. RNAS NÃO CODIFICANTES DE CADEIA LONGA.....	12
2.3.1. Possíveis funcionalidades de lncrna	13
2.4. DIABETES MELLITUS TIPO 1 E SUA PATOGÊNESE	16
2.5. MECANISMOS EPIGENÉTICOS E O DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1	17
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	19
3.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	19
3.2. ANÁLISE DE DADOS.....	19
3.3. ANÁLISE DE CIENCIOMETRIA.....	20
4. RESULTADOS.....	20
5. DISCUSSÃO.....	27
5.1. DESENVOLVIMENTO NAS ILHOTAS DE LANGERHANS.....	27
5.2. FATORES DE TRANSCRIÇÃO E GENES ASSOCIADOS AOS LNCRNAS	28
5.3. MECANISMOS ASSOCIADOS AOS LNCRNAS.....	29
6. CONCLUSÃO	31
7. REFERÊNCIAS	32

1. INTRODUÇÃO

O termo epigenética teve diferentes entendimentos e, apesar de variarem as suas definições, há o consenso de que a área trata do estudo de mudanças herdáveis de fenótipos, que independem de alterações nas sequências de DNA (*Deoxyribonucleic acid*) (GRIFFITHS *et al.*, 2016). Existem dois principais mecanismos moleculares epigenéticos: metilação de DNA e alterações estruturais na cromatina, esses divididos em acetilação ou metilação de histonas. Estudos recentes (CHEN *et al.*, 2018; MOWEL *et al.*, 2018; JARROUX, MORILLON e PINSKAYA, 2017; TOLLEFSBOL, 2017) reportam mecanismos que se mostram influentes em alterações fenotípicas por outras vias que não tratem de alterações sequenciais, mas de mudanças na estrutura da cromatina, especificamente nas histonas, por influência de RNAs (*Ribonucleic acid*) não codificantes.

Mecanismos epigenéticos podem influenciar no desenvolvimento de doenças humanas, como o câncer, doenças autoimunes, transtornos cerebrais e depressão (TOLLEFSBOL, 2017). Na área da genética, visando entender sobre doenças com pré-disposição genética, investigou-se gêmeos para identificar as diferenças entre os irmãos em casos de, por exemplo, um ter uma doença autoimune e o outro não. O estudo mostrou que a taxa de concordância para doenças autoimunes varia de 12% a 67,7%, ou seja, o fato de gêmeos monozigóticos terem o mesmo genótipo, não significa que se um expressa alguma doença com predisposição genética, o outro também deve expressar, o que pode inferir que fatores externos exercem influência no desenvolvimento dessas enfermidades (DANG, BUZZETTI e POZZILLI, 2013).

Uma das doenças em evidência nesse contexto é a Diabetes Mellitus Tipo 1 (DM1), cujos mecanismos de causas são ainda objetos de pesquisa na busca por elucidação em pesquisas em saúde (RUI *et al.*, 2016). Desta forma, mecanismos epigenéticos foram associados com o desenvolvimento de DM1, principalmente relacionados à região do antígeno leucocitário humano, cujo está associado à expressão de alguns tipos de lncRNA (DANG, BUZZETTI e POZZILLI, 2013).

A DM1 é a forma mais comum de ocorrência em crianças e adolescentes. De acordo com levantamentos de dados realizados pela Federação Internacional de Diabetes, a população mundial na faixa etária abaixo dos 20 anos é de 2,61 bilhões, destes, cerca de 1,2 milhão são casos diagnosticados com DM1, com uma estimativa de 149.500 casos por ano. Projeções indicam que em 2045 pode haver um crescimento de aproximadamente 8 milhões de pessoas com diabetes no Brasil, portanto, em 2021, 31,9% de subnotificações foram reportadas, ou seja, 5 milhões de pessoas não sabiam que tinham o diagnóstico de diabetes, sendo fundamental o diagnóstico o quanto antes de indivíduos acometidos pela doença

para que se possa evitar as complicações, assim como minimizar os gastos com saúde (IDF, 2021). Portanto, é de interesse da comunidade científica envolvida no tema, a busca por técnicas de diagnósticos e tratamentos, dado que as alterações epigenéticas são possivelmente reversíveis (ZULLO *et al.*, 2017).

Um dos mecanismos epigenéticos sendo apontado como destaque, é a ação de RNAs não codificantes ou funcionais (ZULLO *et al.*, 2017). Existem duas classes gerais dos RNAs, codificantes, que são responsáveis por codificar proteínas dentro dos organismos vivos, e os funcionais, sendo fatores fundamentais em processos de regulação da expressão gênica, não servindo como intermediários a serem traduzidos no metabolismo de proteínas. Dentre os RNAs funcionais, pode-se citar alguns tipos: pequenos RNA nucleares (snRNA), microRNA (miRNA), pequenos RNA de interferência (siRNA), RNA de interação piwi e RNA não codificantes longos (lncRNA) (GRIFFITHS *et al.*, 2016).

Estudos reportam associação de mecanismos epigenéticos com o desenvolvimento de DM1, a exemplo da metilação da molécula de DNA em genes específicos, sendo esse mecanismo o mais estudado pela sua relação com outras doenças, e por ser o primeiro a ser identificado na literatura. Com o avanço da tecnologia, foi possível traçar novas formas de interação de novos mecanismos, como os que envolvem os RNAs não codificantes, dando destaque aos lncRNAs (GOMEZ-LOPERA *et al.*, 2020; MIRZA, KAUR e POCIOT, 2017; MOTTERLE *et al.*, 2015). Ao investigar esses processos e mecanismos epigenéticos citados, é possível que novas abordagens clínicas surjam, levantando evidências que sejam reforçadas nas linhas de pesquisas de diagnósticos e tratamentos de DM1, para que o entendimento sobre as causas da doença seja elucidado.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. EPIGENÉTICA

O conceito de dogma central da biologia molecular, comumente abordado em livros didáticos e ensinado desde o ensino básico, introduzido por Francis Crick em 1958, determina um mecanismo global de informação genética em etapas, de forma sintetizada: DNA, que se replica e/ou passa pela transcrição, formando RNAs que serão traduzidos em proteínas (GRIFFITHS *et al.*, 2016), o que leva a compreender que uma molécula de RNA teria estritamente a função de ser traduzida. No início da década de 40, o termo *epigenotype*, foi proposto por Conrad Waddington (1942), sinalizando mecanismos complexos de desenvolvimento entre o genótipo e o fenótipo.

Posteriormente, Nanney (1958) identifica que haveria um sistema a ser explorado que influenciaria no controle fenotípico além dos conhecidos mecanismos “puramente genéticos”, baseados nas sequências de DNA, como diferenciação celular a partir da exposição e crescimento em ambientes quimicamente diferentes. Outro autor que colaborou para o avanço da epigenética foi Kammerer, julgado por ser um aspirante às teorias Lamarckistas. Vargas (2009) resgata os trabalhos de Kammerer que poderiam ser explicados pela epigenética, sendo o mais polêmico feito com sapos parteiros, cujos desenvolveram características físicas que não fariam parte da espécie após serem expostos a um ambiente diferente de seus habitats naturais por gerações.

Durante os anos de 1944 e 1945, houve um período histórico conhecido como Fome Holandesa, dado nome devido à restrição alimentar da população por consequências da 2ª Guerra Mundial. Estudos foram acompanhando os adultos que nasceram nesse período específico, e identificou-se que os indivíduos expostos à fome materna em estágios iniciais de gravidez nasceram mais pesados e maiores que os não expostos, além disso, quando adultos, apresentaram índices três vezes maiores de doenças cardiovasculares e obesidade (PAINTER, ROSEBOOM e BLEKER, 2005). Heijmans e colaboradores (2008) demonstraram marcadores epigenéticos nessa população, neste caso, identificaram menor metilação de DNA nos indivíduos expostos à subnutrição do que os não expostos.

Existe um consenso quanto ao conceito de epigenética, tratando-se de “alterações fenotípicas que surgem sem que o DNA sofra alteração em suas sequências, podendo ser herdadas por meio de mitose e, aparentemente, por meiose” (TOLLEFSBOL, 2017, p.). Além disso, esses processos epigenéticos, diferentemente de mutações nas bases nitrogenadas, são potencialmente reversíveis, se tratando de mecanismos

bioquímicos que podem ocorrer tanto nos nucleotídeos quanto em outras regiões da cromatina, ou ainda, no núcleo, citoplasma ou fora da célula (SALVIANO-SILVA *et al.*, 2018). Tendo em vista que o DNA, para ser acessado e lido pelas enzimas responsáveis por realizar sua transcrição, necessita estar em estado de heterocromatina (menos compactado) e, assim, um gene poder ser expresso (GRIFFITHS *et al.*, 2016). Identificou-se que esses acessos à molécula de DNA podem ser regulados de diferentes formas, por fatores que não são ditados pelo genoma, e sim pelo epigenoma, cujo representa as transformações bioquímicas chamadas de marcas epigenéticas (RIVAS, TEIXEIRA e KREPISCHI, 2019).

2.2. REGULAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA E EPIGENÉTICA

Estudos de fenômenos epigenéticos surgem em diferentes áreas de forma rápida e dinâmica, desde subáreas da saúde (TOLLEFSBOL, 2017), a desenvolvimento de tecnologias biotecnológicas (POÇAS-FONSECA, CABRAL e MANFRÃO-NETTO, 2020) ou análise de comportamento animal (SHIMAJI, TOMIDA e YAMAGUCHI, 2019). Para que se entenda quais são e como funcionam os principais mecanismos epigenéticos, é necessário revisar como a molécula de DNA se apresenta na célula, assim como explorar o processo de acesso à fita pelos fatores de transcrição. Dentro do núcleo de cada célula, encontra-se cerca de dois metros de DNA compactado e associado a proteínas chamadas histonas, responsáveis pela ação de compactação, formando a cromatina. Existem subunidades mínimas de compactação da molécula, denominadas nucleossomos, formados por quatro pares de histonas envolvidas pela fita de DNA. As histonas organizam a longa molécula de DNA em regiões de diferentes níveis de compactação, sendo as regiões de maior compactação denominadas de eucromatina, e as de menor compactação, denominadas de heterocromatina. Cada região permite o silenciamento ou a expressão de um ou mais genes, respectivamente (GRIFFITHS *et al.*, 2016).

Um gene para ser lido e traduzido, ou seja, expresso, necessita que o DNA esteja minimamente descompactado para se tornar acessível às proteínas chamadas fatores de transcrição, permitindo a sintetização de RNA. Desta forma, a cromatina de eucariotos é dinâmica, ou seja, pode ser alterada a todo instante em diferentes regiões simultaneamente, favorecendo ou impossibilitando a leitura do DNA para transcrição. Existem três possibilidades de alteração da cromatina, sendo: remodelagem (modificação da posição dos nucleossomos), modificação das histonas (adição de

grupos acetil e metil) ou substituição destas por variantes de histonas, assim como metilação da própria molécula de DNA, sendo os mecanismos mais explorados e estudados nos estudos sobre epigenética (GRIFFITHS *et al.*, 2016).

Existem, ao longo da molécula de DNA, regiões, ou sequências específicas, denominadas promotores, responsáveis por sinalizar o início da atividade da enzima RNA polimerase e os fatores de transcrição necessários em células eucariontes. As formas de regulação gênica podem ocorrer em diferentes etapas: i) iniciação da transcrição de RNA (sequência promotora a ser lida), ii) modificações pós transcricionais (como *splicing*), iii) aumento ou diminuição da estabilidade do RNA (adição de cauda poli-A), iv) forma que uma proteína será sintetizada (tradução), modificada, para onde será direcionada ou ainda, v) como será feita a degradação daquela proteína. Em eucariotos, os promotores não são facilmente acessíveis devido ao estado natural inativo do DNA, portanto, na maioria dos casos é necessário que diferentes proteínas participem dos processos de sinalizações para que possa haver ligação e ação da RNA polimerase à molécula (NELSON e COX, 2014).

Pode-se perceber que os RNAs são os principais responsáveis pela regulação gênica, participando como entregadores da mensagem e como atores principais da síntese proteica. Proteínas regulam, sinalizam, constroem, podem ser coadjuvantes e participam antes, durante e após todas as vias metabólicas como catalisadoras (enzimas). Logo, qualquer mecanismo que envolva síntese, modificação ou destruição dessa classe de macromolécula pode afetar como os genes são expressos ou represados (NELSON e COX, 2014).

Evidenciaram-se equívocos nas últimas décadas em relação ao funcionamento dos RNAs, cujos eram entendidos apenas como precursores de proteínas como antes mencionado. Por um tempo se soube da existência de outros tipos de RNA, denominados de “RNA lixo”, até que ao final dos anos 90 até 2003, quando iniciado o projeto ENCODE (Encyclopedia of DNA Elements), percebeu-se que o RNA lixo teria papel fundamental que não o de codificar proteínas, denominados de não codificantes (ncRNA). Atualmente, estudos apontam que apenas 1-2% do genoma transcrito serve para codificar proteínas (CHHABRA, 2017).

2.3. RNAS NÃO CODIFICANTES DE CADEIA LONGA

Dentre os ncRNAs, existem 2 grandes classes, os de cadeia curta (< 200 nucleotídeos) e os de cadeia longa (> 200 nucleotídeos), tendo cada um diferentes subclasses. Em meio aos RNAs de cadeia longa (lncRNA – long non-codig RNA), classificações respeitando diferentes critérios

foram definidas. Comumente utilizado pela plataforma GENCODE e por instituições da área que trabalham com a identificação de novos lncRNAs, o critério de localização em relação ao gene codificador de proteína traz as seguintes classes de lncRNA: intergênicos e intragênicos, sendo que dentre os intragênicos podem haver subclasses, identificados como antisense, bidirecional, intrônico e de sentido sobreposto, a depender da posição ou direção de transcrição (JARROUX, MORILLON E PINSKAYA, 2017).

Até o ano de 2007, tinha-se como incerta a importância biológica de lncRNAs, devido à falta de conservação das sequências de nucleotídeos ao longo da evolução das espécies em que se estudava as novas moléculas, mas, era intrigante a ideia do surgimento de novas subclasses de ncRNAs em diferentes espécies por processos de evolução adaptativa. Ou seja, essas moléculas tinham possíveis funções, até então pouco exploradas por falta de tecnologia ou mesmo por ser uma novidade na área da genética e biologia molecular, e se iniciavam discussões sobre seus papéis por observarem, por exemplo, que as regiões de cromatina perto de onde eram transcritos se tornavam mais abertas à medida que eram mais expressos (PONJAVIC; PONTING; LUNTER, 2007).

2.3.1. Possíveis funcionalidades de lncrna

As primeiras impressões de funcionalidade de lncRNA eram obscuras, pois foram entendidos como um mal funcionamento da atividade de RNA polimerase II, responsável pela sintetização de lncRNA (STRUHL, 2007). No entanto, estudos mostraram que a expressão desta classe de RNA se evidenciava principalmente em fases de desenvolvimento inicial como citado anteriormente, assim como padrões de atividade de conservação de regiões codificadoras de proteínas (MERCER, DINGER e MATTICK, 2009). Em 1989 identificaram o primeiro lncRNA, H19, que pôde ser melhor estudando com a descoberta de outro lncRNA, o *Xist* (*X-inactive-specific transcript*), cujo mecanismo denominado compensação de dose diz respeito ao silenciamento de um cromossomo inteiro, o cromossomo X em mamíferos fêmeas. Com a produção de *Xist* na fase de diferenciação de células tronco embrionárias, observou-se uma reorganização da cromatina por meio da sinalização para ação de fatores de transcrição, de forma a silenciar os genes alvos (JARROUX, MORILLON e PINSKAYA, 2017).

A literatura aponta como uma das influências da expressão de lncRNAs, modificações da cromatina através de metilação e acetilação de histonas, através da sinalização para ação de enzimas responsáveis por tais mecanismos. Ao alterar quimicamente resíduos de aminoácidos das

histonas, os lncRNAs podem permitir que genes sejam ativados ou desativados em diferentes níveis (CHHABRA, 2017). Há ainda mecanismos de regulação transcricionais, como a promoção da ligação de proteínas fundamentais para o funcionamento da maquinaria de transcrição ou atuando como cofatores que modulam atividade de fatores de transcrição, assim como atividades pós-transcricionais, podendo reconhecer sequências que vão auxiliar, por exemplo, na edição, transporte, tradução ou *splicing* de mRNAs (MERCER, DINGER e MATTICK, 2009).

Uma revisão realizada por Salviano-Silva e colaboradores (2018), trouxe um compilado de estudos ao longo da última década, destacando o envolvimento de lncRNAs na homeostase de diferentes tecidos e células. Ao todo, encontraram treze possíveis mecanismos de ação de lncRNA, podendo ser componente do corpúsculo de Barr (*Xist*), potencializadores (*enhancers*), captadores de proteínas reguladoras, sinalizadores, suporte (*scaffold*), moduladores de *splicing*, guias, reguladores de enzimas (melhorando atividade catalítica), esponjas de miRNA, formadores de blocos com proteínas alvo (podendo alterar a funcionalidade), secreção extracelular e precursores de pequenos RNAs (sRNA). A imagem abaixo ilustra as possibilidades de envolvimento dos lncRNAs, assim como suas nomenclaturas a depender da região onde se encontram no genoma e a posição em relação aos genes codificantes ou éxons dos genes. Por terem grande quantidade de funções, os lncRNAs se demonstram relevantes para inúmeros fenômenos biológicos, podendo contribuir com o entendimento de mecanismos não elucidados, como os meios de origem de doenças ainda elusivos na literatura (SALVIANO-SILVA *et al.*, 2018).

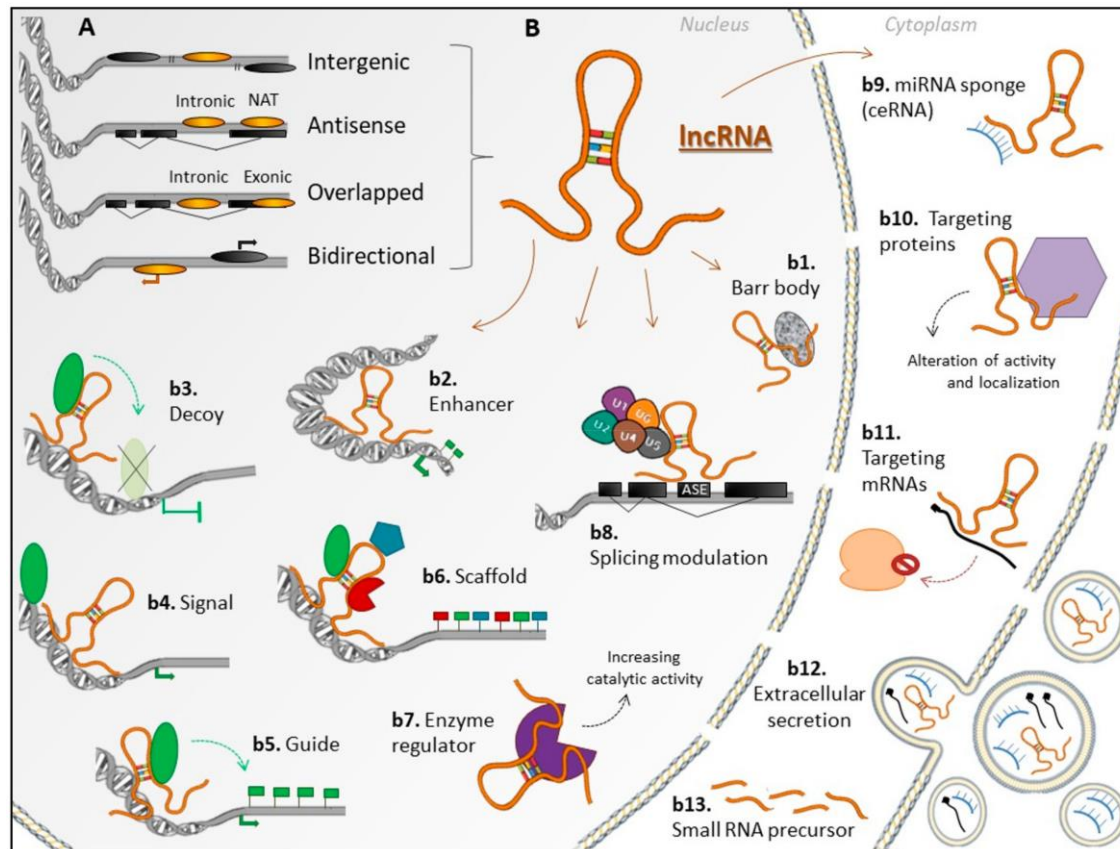


Figura 1 - Localização e funções de LNCRNAs.
Fonte: SALVIANO-SILVA et al. (2018).

Mowel *et al.* (2018) realizaram outro estudo de revisão, analisando diferentes lncRNAs que foram identificados e apontados como reguladores de inflamação em resposta imune inata do organismo, apresentando vantagens como de tempo de resposta, por serem capazes de ativarem genes fundamentais para o processo sem a necessidade de síntese de novas proteínas. Apontaram ainda evidências que mostram relação

de lncRNAs com o sistema imune adaptativo, como na ativação de células T e controle de mecanismos envolvendo linfócitos B e níveis de citocina durante as respostas inflamatórias.

2.4. DIABETES MELLITUS TIPO 1 E SUA PATOGÊNESE

Doenças autoimunes ocorrem quando o sistema imunológico do organismo reconhece células ou moléculas próprias como corpos estranhos, ativando células de defesa para que sejam eliminados. A autoimunidade é um mecanismo geneticamente programado, podendo existir, por vezes, muitos genes envolvidos no desenvolvimento de alguma doença específica, como a DM1, cuja susceptibilidade está associada a mais de 40 *loci* gênicos, localizados no Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC - *Major Histocompatibility Complex*), que no caso dos humanos é denominado Antígeno Leucocitário Humano (HLA – *Human Leukocyte Antigen*). O HLA demonstra forte ligação com o desenvolvimento de doenças autoimunes pelo fato ser fundamental para atividade das células T (DELVES, 2018).

Por ser altamente complexo e dinâmico, elucidar de quais formas o HLA contribui para o desenvolvimento de DM1 é desafiador. Além disso, esse conjunto de genes é o mais polimórfico entre os mamíferos, sendo descobertos cada vez mais alelos para cada gene presente no HLA (DELVES, 2018). Desde o ano de 1987 até 2019, mais de 30000 alelos foram descritos na literatura e registrados nas bases de dados de bioinformática, incluindo genes de classe I (codificam moléculas de histocompatibilidade HLA-A, B e C) e II (codificam moléculas HLA-DR, DQ e DP) (MARSH *et al.*, 2010).

A DM1, por ser uma doença autoimune, faz com que linfócitos T destruam as células β do pâncreas, localizadas nas ilhotas de Langerhans, responsáveis pela secreção de insulina, causando desequilíbrio dos níveis de glicose no sangue (STEFAN *et al.*, 2014). Desde a década de 70, estudos investigam moléculas codificadas pelo HLA que demonstrem ter relação com a susceptibilidade à DM1. Moléculas codificadas pelos genes DQ e DP (classe II), por exemplo demonstraram relevante associação ao desenvolvimento ou resistência à doença (DELVES, 2018; FERNANDES, 2003). Porém, para além das bases genéticas, há interesse da comunidade acadêmica em investigar também mecanismos epigenéticos que influenciem nessa relação HLA-DM1, ou apenas na patogênese de DM1 de forma isolada, pois sabe-se que há fatores genéticos, ambientais e endógenos envolvidos no desenvolvimento da autoimunidade patológica. Estudos de associação genômica ampla, ou análises de ocorrência de

doenças genéticas em gêmeos (nível de concordância) levantaram suspeita para outros mecanismos externos que poderiam influenciar tanto em susceptibilidade quanto em desenvolvimento de doenças, formulando hipóteses de que mecanismos epigenéticos teriam atuação relevante em tais processos (KLEIN *et al.*, 2017).

2.5. MECANISMOS EPIGENÉTICOS E O DESENVOLVIMENTO DE DIABETES MELLITUS TIPO 1

DM1 é caracterizada fisiologicamente por um desequilíbrio imunológico causado pela alta expressão de células T CD4+ e CD8+, linfócitos B produtores de autoanticorpos, ocorrendo ativação do sistema imunológico inato e assim colaborando para a destruição das células β produtoras de insulina. Células T autorreativas têm demonstrado papel fundamental na iniciação e progresso da doença, mas além desses mecanismos envolvendo moléculas do sistema imune, e da predisposição genética associada ao HLA, há fatores externos sendo explorados que colaboram para uma explicação de que o desencadeamento de DM1 seja multifatorial (BLUESTONE, HEROLD e EISENBARTH, 2010). As primeiras observações de mecanismos epigenéticos em indivíduos com DM1 foram de metilação de genes específicos codificadores de insulina, ou ainda, estudos com gêmeos homozigóticos identificaram níveis de metilação global em sítios CpG (regiões promotoras) maior em diabéticos do que em não diabéticos (KLEIN *et al.*, 2017).

A hipótese de que lncRNAs poderiam colaborar nas fases iniciais de desenvolvimento de DM1 foi levantada e confirmada por Motterle *et al.* (2015), em um estudo com ratos não obesos e diabéticos, em que identificaram aumento na expressão de quatro tipos de lncRNA durante processos de insulite (inflamação das ilhotas de Langerhans), além de perceberem que são modulados por citocinas pró-inflamatórias e isso influenciou no aumento de apoptose de células β . Logo, um dos possíveis envoltimentos de lncRNA durante as fases iniciais de DM1 está na disfunção de células β , mediada por citocinas. Há ainda indícios de que lncRNAs podem regular genes que estão associados a potenciadores que podem agir em conjunto com fatores de transcrição e, assim, regulam outros conjuntos de genes que codificam moléculas do HLA (KLAK *et al.*, 2020).

Por ser possivelmente consequência de erros de desenvolvimento embrionário do pâncreas, além das reações de autoimunidade, é de suma importância identificar e entender processos e vias relacionadas à diferenciação celular durante a formação do órgão. Genes como o *Pdx1*

(*pancreatic duodenal homeobox 1*), principal modulador do desenvolvimento pancreático e o *Nkx2.2*, têm sido explorados por terem papel fundamental na diferenciação de células- β . Há, por exemplo, uma diferença de proporções entre células as diferentes células endócrinas nas fases iniciais e finais de desenvolvimento, havendo um predomínio de secretoras de glucagon (células- α) no início e, ao longo do desenvolvimento, o predomínio se torna das secretoras de insulina (células- β) (OGIAS, ORIÁ e BEVILACQUA, 2016). Portanto, identificar mecanismos circundantes aos processos de desenvolvimento embrionário podem trazer elucidções sobre a fisiopatologia de DM1. Diante do exposto, o objetivo geral deste trabalho é investigar quais os tipos de lncRNA impactam no desenvolvimento de DM1. Já os objetivos específicos são i) investigar quais mecanismos epigenéticos podem estar associados à expressão de lncRNA e ii) investigar como os lncRNAs e seus possíveis mecanismos estão relacionados aos fenômenos da fisiopatologia de DM1.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA

A base de dados escolhida para a busca de dados foi a Web of Science (WoS) Coleção Principal (Clarivate Analytics). As palavras-chave escolhidas foram *long noncoding RNA* e *diabetes*, organizadas como na *string*: (“*long noncoding RNA*” AND *diabetes*), realizando a busca em “todos os campos”. Os filtros aplicados foram: i) tipo de documento, deixando apenas artigos; ii) apenas língua inglesa; iii) tempo delimitado entre os anos 2010 e 2022. Posteriormente, utilizou-se o recurso da base para exportação de “registro completo” dos documentos para análise.

3.2. ANÁLISE DE DADOS

Este trabalho trata de uma pesquisa quanti-qualitativa, a fim de realizar uma revisão integrativa, o que permite realizar análises numéricas, assim como questões complexas que estão em processo de elucidação, em concomitância com a possibilidade de flexibilização de alterações metodológicas e analíticas durante a elaboração da pesquisa (SAMPIERI, COLLADO e LUCIO, 2013). A referência para análise de resultados foi o protocolo PRISMA (PAGE *et al.*, 2021), flexibilizando seus critérios, pela revisão se tratar do tipo integrativa.

Foram adotados os seguintes passos para triagem e seleção dos artigos no trabalho: i) leitura de títulos e resumo, identificando quais trabalhos tratavam sobre lncRNA ou diabetes tipo I; ii) leitura completa, para avaliar se o conteúdo dos trabalhos abordava concomitantemente lncRNA e diabetes tipo I, ou ainda, processos fisiopatológicos da doença.

3.3. ANÁLISE DE CIENCIOMETRIA

Foi utilizado o *software* VosViewer® para gerar gráficos com a finalidade de explorar dados cientométricos (MACIAS-CHAPULA, 1998), a partir dos registros extraídos da base WoS e para as demais análises utilizamos o software R (R CORE TEAM, 2020)

4. RESULTADOS

Inicialmente, há a apresentação de uma análise cientométrica, a fim de observar a evolução do tema ao longo dos anos (2012-2022) e as palavras-chave utilizadas com maior frequência e associadas às principais (“*long noncoding RNA*” AND diabetes), para que se possa compreender de que forma evolui a comunicação e a pesquisa do tema (MACIAS-CHAPULA, 1998). Em seguida, uma construção de interrelação entre os resultados encontrados para levantamento de evidências e contrapontos acerca do tema trabalhado, enfatizando as áreas de maior impacto dos estudos selecionados (MARIANO e ROCHA, 2017).

A pesquisa na base de dados Web of Science, recuperou 540 artigos, destes, 47 foram lidos seus títulos e resumos, ao final, 7 artigos foram selecionados para análise completa para serem discutidos no trabalho (Figura 2). Realizou-se a leitura dos títulos para identificar se os estudos abordavam o assunto de interesse, lncRNA e DM1. O próximo passo foi analisar cada estudo a partir da leitura de seus resumos, a fim de encontrar relações entre lncRNA e DM1, ou ainda, com mecanismos que podem ter relação com a fisiopatologia de DM1, sendo sobre diferenciação celular do pâncreas/células- β , ou sobre função celular destas.

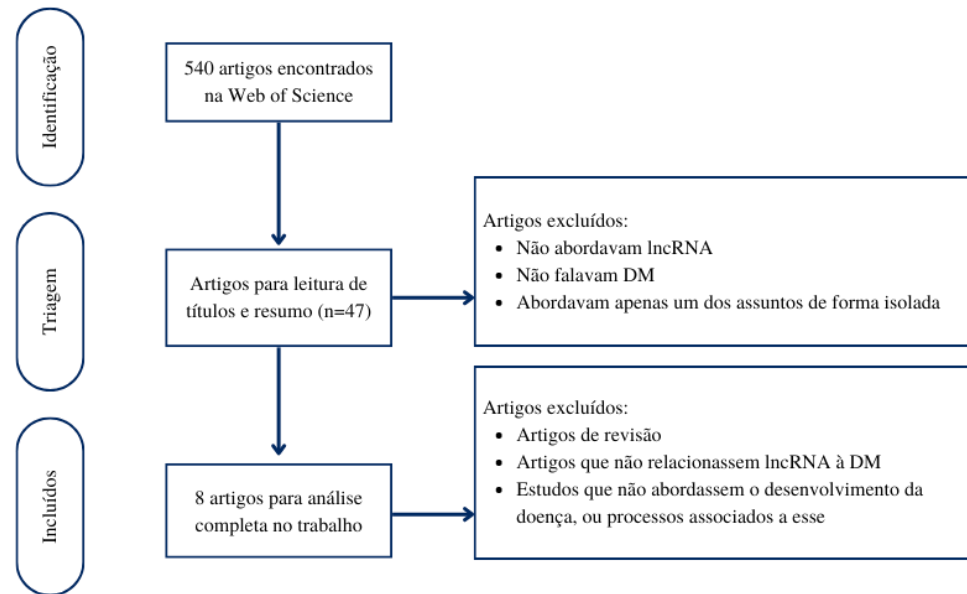


Figura 2 - Diagrama de fluxo PRISMA 2020, com modificações, como estratégia de busca e seleção dos artigos para compor a revisão.
Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

O número de artigos científicos recuperados com a busca aumentou a partir de 2013 até 2019, havendo uma redução a partir de 2020. No entanto, vale ressaltar que aqueles que abordaram a associação de “*long noncoding RNA AND diabetes*”, ou seja, sobre lncRNAs que poderiam ter impacto direto no desenvolvimento de DM1 foram poucos, concentrando-se nos anos de 2020 e 2021 (Figura 3).

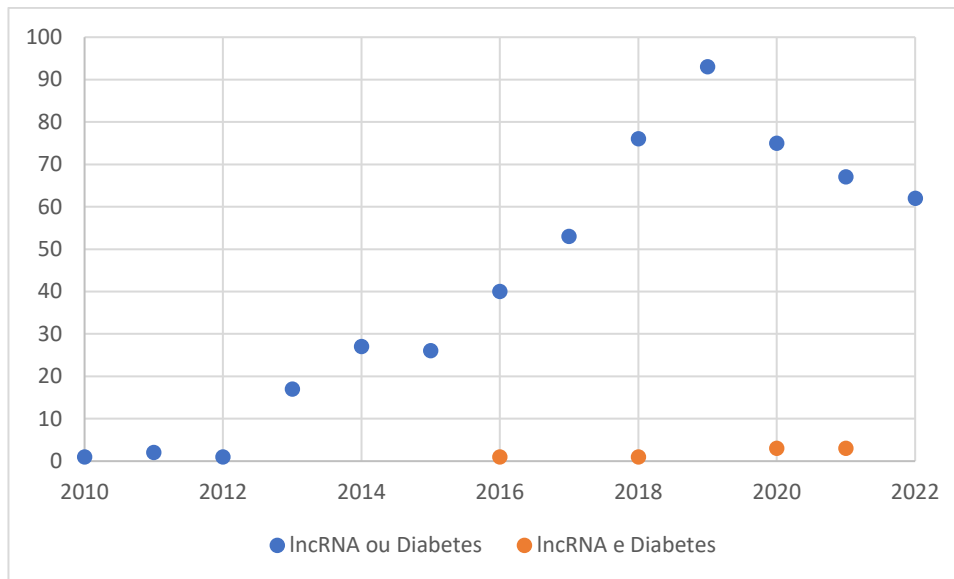


Figura 3 – Gráfico referente aos anos de publicação do tema de interesse. Os pontos em azul representam os artigos que abordavam apenas lncRNA, ou apenas Diabetes (I e II), assim como os dois assuntos concomitantemente, não necessariamente buscando correlação entre os dois. Os pontos alaranjados representam os artigos que traçam alguma correlação entre lncRNA e Diabetes.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Foi possível identificar com base nos resultados obtidos, as palavras-chave que mais se associam ao tema de interesse, ou seja, que são utilizadas com maior frequência (Figura 4), com o intuito de analisar quais as linhas de pesquisa estão sendo exploradas e possuem alguma relação com a área de estudo de lncRNA e diabetes, através de um gráfico de frequência.

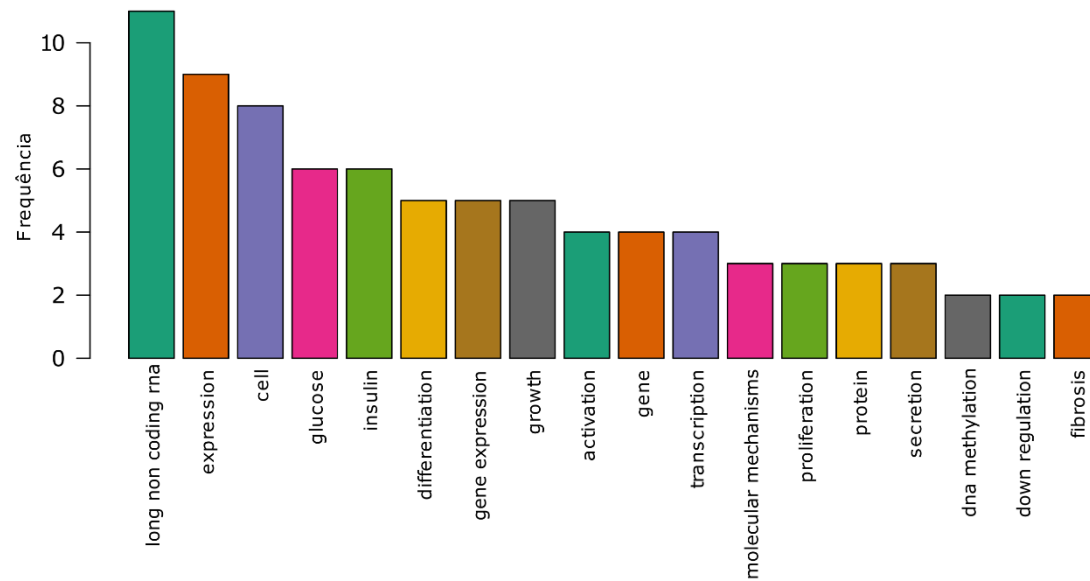


Figura 4 - Figura 2 – Gráfico de frequências de palavras chaves encontradas nos artigos analisados.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Dessa forma, procurou-se identificar estudos que tratassem sobre processos que apresentassem possível relação com a patogênese de DM1 (Tabela 1). Sendo assim, quatro deles abordaram lncRNAs específicos e suas relações com o desenvolvimento, diferenciação e função de células- β , dois sobre secreção/síntese de insulina, e outros dois encontraram impacto de lncRNAs em vias metabólicas fundamentais para o desenvolvimento da doença, podendo servir como diagnóstico prévio. Genes e fatores de transcrição também foram associados a alguns dos lncRNAs estudados, os quais são conhecidos por participarem de etapas essenciais para o bom funcionamento e homeostase da via glicolítica e do desenvolvimento embrionário do pâncreas, assim como do sistema imune.

Tabela 1 — Artigos selecionados para análise

Autor	Amostra	lncRNA destaque	Intervenção	Mecanismo associado	Genes associados	F.T. associados	Função biológica associada
ARNES <i>et al.</i> (2016)	Ratos	<i>blinc1</i>	Deleção da região de <i>blinc1</i>	Alteração de cromatina	Nkx2.2	ChgB	Desenvolvimento e função de células- β
GAERTNER <i>et al.</i> (2020)	Células HEK293T e hESC	LINC000261	Silenciamento do lncRNA	Mecanismos não-nucleares	NE*	MAFB; PAX4	Diferenciação de células- β
GENG <i>et al.</i> (2020)	Humanos	Conjunto (LncsigT1DM)	Comparativo da expressão entre diabéticos e saudáveis	-	-	-	Receptores NOD e sinalização de TGF- β
HUANG <i>et al.</i> (2021)	Humanos	MEG3 e SRA	-	-	IRAK1	-	Regulação de via metabólica
LIEN <i>et al.</i> (2021)	Ratos	HOTAIR	Comparativo de desenvolvimento de ilhotas (2ª e 10ª semanas)	Modificação de histonas	NE*	NE*	Desenvolvimento de ilhotas

Continua...

Continuação...

Autor	Amostra	lncRNA destaque	Intervenção	Mecanismo associado	Genes associados	F.T. associados	Função biológica associada
SHAO <i>et al.</i> (2021)	Ilhotas humanas e Ratos	TUNAR	-	-	-	-	Codificação de microproteína
XIONG <i>et al.</i> (2020)	Ratos e células MIN6	MALAT1	Silenciamento do lncRNA	Modulação proteica (Ptbp1)	-	-	Síntese de Insulina e apoptose de células- β
ZHAO <i>et al.</i> (2018)	Ratos e células MIN6	uc.322	Inserção e deleção do lncRNA em MIN6	-	SOX6	PDX1 e FOXO1	Secreção de insulina, produção de ATP e desenvolvimento de células- β

*NE: Não Especificado, números grandes de genes são citados, não necessariamente tendo relação direta com o lncRNA de interesse. F.T.: Fatores de Transcrição.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Observa-se sete tipos de lncRNAs, sendo que cada um serviu como foco em diferentes estudos. Por apresentarem níveis de expressão relacionados a processos, genes e vias metabólicas que têm alguma relação com desenvolvimento embrionário do pâncreas, ou ainda, com diferenciação celular de ilhotas, onde estão presentes as células β , há evidências que apontam para uma possível relação de lncRNA com o desenvolvimento de DM1, as quais serão discutidas nos tópicos a seguir.

Tabela 2 — lncRNAs possivelmente relacionados com DM1

lncRNA	Relação de expressão nos respectivos estudos
<i>βlinc1</i>	expresso em ilhotas adultas (região do tronco do pâncreas em desenvolvimento)
uc.322	expresso em tecido pancreático
MALAT1	pouco expresso em ratos diabéticos (ilhotas)
LINC000261	expresso em progenitores pancreáticos
SRA	regulação de via metabólica IRAK/LDHA/lactato em DM1
TUNAR	altamente expresso em ilhotas
HOTAIR	expresso durante a maturação/diferenciação de ilhotas

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

5. DISCUSSÃO

5.1. DESENVOLVIMENTO NAS ILHOTAS DE LANGERHANS

Durante o desenvolvimento embrionário do pâncreas, a diferenciação das células- β a partir de progenitores pancreáticos dependem da ação de genes como o Nkx2.2, quando na fase de precursores endócrinos (PAN e WRIGHT, 2011). Arnes e colaboradores (2016) identificaram alta expressão de *blinc1* (*β -cell long intergenic noncoding RNA 1*) tanto na região de ilhotas, quanto especificamente em células β , em experimento *in vivo* com ratos, durante o desenvolvimento pancreático embrionário. Observaram ainda que seria possível o gene Nkx2.2 poder ser regulado por *blinc1*. Os pesquisadores também realizaram a deleção da região codificadora de *blinc1*, e como resultado, os ratos apresentaram resistência à insulina, intolerância à glicose e, durante o desenvolvimento endócrino, houve redução de 50% de células- β em relação ao controle. Fatores de transcrição essenciais codificados pelo gene CHGB para o desenvolvimento das ilhotas também foram afetados negativamente na ausência de *blinc1*.

Há um gene tido como fundamental para o desenvolvimento e funcionamento das células- β , o PDX1 (EBRAHIM, SHAKIROVA e DASHINIMAEV, 2022). Dentre os possíveis mecanismos de regulação da expressão de PDX1, foi identificada, através de uma indução de superexpressão do lncRNA uc.322, uma correlação positiva entre ambos, demonstrando assim possível influência de lncRNA no desenvolvimento de células- β (ZHAO *et al.*, 2018). Outro lncRNA destaque na região de ilhotas é o MALAT1 (*metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1*), que ao comparar ratos diabéticos com não diabéticos, identificaram baixa expressão de MALAT1 na presença de DM na região de ilhotas, sendo que, ao silenciar o lncRNA, houve aumento do número de células apoptóticas nas ilhotas, assim como supressão da proliferação celular em ilhotas primárias (XIONG *et al.*, 2020).

No estudo de Lien *et al.* (2021), fizeram um comparativo de transcriptoma em diferentes fases de maturação das ilhotas em ratos: duas e dez semanas. Encontraram diferentes vias metabólicas relacionadas a transcritos, porém, se tratando de lncRNA, a via de destaque no experimento foi a via regulatória HOTAIR (*HOX transcript antisense RNA*), um lncRNA anteriormente estudado e relacionado ao desenvolvimento de câncer (HAJJARI e SALAVATY, 2015). Identificaram forte expressão do lncRNA nas duas semanas iniciais de desenvolvimento de ilhotas, porém, na semana 10, a via era inibida, o que poderia significar que, se o HOTAIR continuar a ser expresso por falta de controle do organismo, pode acarretar em modificações de histonas indesejáveis durante a maturação do pâncreas.

5.2. FATORES DE TRANSCRIÇÃO E GENES ASSOCIADOS AOS LNCRNAS

O fator de transcrição Nkx2.2, fator codificado pelo gene NKX2-2, presente no pâncreas e estritamente relacionado à diferenciação celular de células- β e à secreção de insulina (SUSSEL *et al.*, 1998), teve sua expressão influenciada, diretamente proporcional, por *βlinc1*, pois, na ausência deste, Nkx2.2 teve uma queda significativa de expressão (ARNES *et al.*, 2016). O lncRNA uc.322 teve maior influência em outro fator de transcrição, codificado por um gene que promove diferenciação de células- β e auxilia na regulação de secreção de insulina, teve sua expressão influenciada por lncRNA, o PDX1, assim como o fator FOXO1, sendo responsável por regular proliferação de células- β através da sinalização de apoptose em estado de resistência à insulina. Houve ainda correlação positiva com SOX6, fatores de transcrição participantes da ativação da secreção de insulina e aumento na produção de ATP em células Min-6 (ZHAO *et al.*, 2018).

No estudo de Geng *et al.* (2020), houve um comparativo entre indivíduos diabéticos e não-diabéticos, e classificaram um conjunto de lncRNAs, caracterizado como 26LncSigT1DM, uma assinatura para DM1. Foi identificado um total de 1326 lncRNAs com expressões diferentes entre cada grupo, porém, os autores deram destaque para 26, pelos níveis de expressão singulares, sendo posteriormente aplicada a outros dois estudos de coorte a indivíduos diabéticos e, após validada (o conjunto 26LncSigT1DM com baixa expressão sinalizou progressão da doença), sugeriu-se tratar a assinatura como uma ferramenta de diagnóstico. Genes que implicam em vias de receptores de NOD, sinalização de TGF- β e absorção de minerais, exploradas e associadas ao desenvolvimento de DM1, por terem papéis fundamentais na regulação de respostas imunes (GENG *et al.*, 2020; GREEN *et al.*, 2003), têm seus respectivos mRNAs influenciados pelos lncRNAs identificados na assinatura 26LncSigT1DM. Tal descoberta pode ser relevante para o desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico prévio de DM1, ou ainda, possíveis doenças autoimunes que tenham evidências de desenvolvimento ligado ao HLA (DELVES, 2018).

Um fato intrigante observado nos resultados do estudo de Gaertner *et al.* (2020), foi a não regulação de FOXA2 pelo LINC000261, um fator de transcrição cujo mecanismo de ação é participar da modulação de cromatina para permitir a leitura e tradução de genes participantes de diferenciação celular em diferentes regiões (JIANG *et al.*, 2020), diferente de outros estudos apontados no artigo que encontraram resultados contrários. Encontrar divergências entre estudos que reportem sobre um mesmo objeto de estudo pode representar uma necessidade de

alerta aos pesquisadores, pois, no caso do artigo em questão sobre LINC000261, as evidências se mostraram mais contundentes, levantando talvez a hipótese de que mecanismos antes acreditados serem regulados pelo lncRNA em questão (regulação de FOXA2), como a diferenciação do endoderma, pode ser desconsiderada e possibilitar novas pesquisas para elucidar os mecanismos responsáveis por tais processos.

5.3. MECANISMOS ASSOCIADOS AOS LNCRNAs

Mecanismos foram apontados em estudos prévios, em que os lncRNAs podem ter envolvimento, como metilação de DNA, processamento de RNA, modelação de cromatina para ativar ou desativar um gene, modulação indireta de genes e de fatores de transcrição, ou ainda como potencializadores (SALVIANO *et al.*, 2018; MERCER, DINGER e MATTICK, 2009). Percebeu-se, com os estudos encontrados, que a diversidade entre os lncRNAs é significativa tanto em quantidade, ou seja, muitos lncRNAs podem existir além dos mapeados na literatura, quanto em função. Uma das grandes dificuldades de se classificar lncRNAs com base em suas funções é o grau de imprecisão que ainda existe ao tentar compreender os mecanismos de ação dos mesmos. O lncRNA MALAT1, por exemplo, possui a capacidade de modular a estabilidade e degradação proteica de Ptbp1, acoplando-se fisicamente à proteína. Quando a expressão de Ptbp1 é suprimida, há diminuição de síntese de insulina somado a disfunção mitocondrial e apoptose de células- β , o que influencia na desestabilização da via metabólica PKM2/PKM1 (via glicolítica), e, analisando o fenômeno, identificou-se que MALAT1 não age na ausência de Ptbp1, indicando possível mecanismo de ação através da proteína, modulando-a pelo mecanismo de *splicing* (XIONG *et al.*, 2020).

Para ocorrer a tradução de um gene em proteína, através dos códons, é necessária a leitura de uma região do DNA denominada *open reading frame* (ORF). A depender do tamanho deste trecho de abertura para leitura, em relação à quantidade de códons, podem ser classificados em ORF ou sORF (*short open reading frame*), contendo este entre 10-100 códons (LEONG *et al.*, 2022). Pouco se compreende sobre o mecanismo de ação dos lncRNAs que atuam através de sORF, mas identificou-se que o LINC000261 possui relação com o desenvolvimento embrionário do pâncreas pela expressão deste lncRNA correlacionada com expressão de microproteínas codificadas por sORF do *locus* que o contém (GAERTNER *et al.*, 2020), o que pode significar que futuros estudos têm a possibilidade de descobrir diferentes funções reguladas por apenas esse lncRNA. Existe ainda outra microproteína, denominada BNLN (*beta cell and neural cell-regulin*) e codificada pelo lncRNA TUNAR, localizada no retículo endoplasmático de células- β , que modula a homeostase de cálcio dentro da célula,

fundamental para produção e secreção de insulina. Demonstrou-se também que essa microproteína interage com uma enzima relevante para a resposta do organismo a altos níveis de glicose, o que pode significar papel significativo de BNLN para o desenvolvimento de diabetes (SHAO *et al.*, 2021).

Em relação à autoimunidade, processo natural que ocorre no corpo humano mas é controlado através de uma inspeção que não permite que receptores de células T ajam contra antígenos próprios, sendo esse procedimento regulado por células T reguladoras (Treg), com função de imunossupressão (DELVES, 2018), o lncRNA SRA (*steroid receptor RNA activator*) demonstrou regular vias metabólicas relevantes para o desenvolvimento de DM1 (IRAK1/LDHA/Lactato), por ter a característica de reprimir a ação de células Treg, podendo sua alta expressão acentuar a diferenciação de células T efetoras e diminuir a regulação imune por Treg, pois o lncRNA induz a fosforilação do gene AKT1, o que acarreta em um desequilíbrio de outra via metabólica (PI3K/AKT) que causa a disfunção das Treg (HUANG *et al.*, 2021).

Os resultados do estudo de Lien *et al.* (2021), em que há um comparativo de 2 e 10 semanas de desenvolvimento de ilhotas em ratos, trouxeram dados sobre macrófagos e células T que residem no pâncreas e regulam o desenvolvimento e a função das ilhotas. Nas análises de transcriptoma, identificaram 198 genes que possivelmente sofrem os três tipos de alteração de cromatina estudados, H3K4me3, H3K27me3 e H3K27Ac, sendo consistente com a descoberta da inibição de HOTAIR na décima semana de análise, pois o lncRNA age como suporte para os complexos responsáveis por esses tipos de modificação de histona. A quantidade de genes que sofrem essas modificações, pode ser relevante para o desenvolvimento de DM1, caso as vias reguladas por HOTAIR sejam prejudicadas de alguma forma, como a atividade de HOTAIR não ser interrompida no tempo certo durante o desenvolvimento pancreático e as transcrições necessárias não ocorram de modo funcional.

6. CONCLUSÃO

A nova grande área da epigenética emerge, e traz novas visões sobre mecanismos genéticos e bioquímicos, e, associada à área de fisiopatologia de doenças, pode auxiliar na compreensão e elucidação de processos ainda desconhecidos. Sendo a patogênese de DM1 de difícil entendimento, estudos vêm reportando que mecanismos epigenéticos podem ter relevante envolvimento no desenvolvimento da doença. Entender os processos que levam à autoimunidade adquirida por disfunção durante o desenvolvimento das ilhotas no pâncreas pode auxiliar na descoberta de novas formas de diagnóstico e tratamentos, além da descoberta de novos biomarcadores para detectar suscetibilidade à DM1.

O fato de existirem variados mecanismos epigenéticos, e a macromolécula denominada lncRNA, relativamente nova, ter forte influência sobre esses processos de diferentes formas, aponta para a necessidade de mais pesquisas serem desenvolvidas para caracterização de novos lncRNAs e identificação de mecanismos de ação dos mesmos. Neste trabalho pôde-se notar que estudos vêm evidenciando a correlação da expressão de lncRNA com genes, vias metabólicas e fatores de transcrição envolvidos tanto no desenvolvimento embrionário do pâncreas de modo geral, como no do sistema imune, sugerindo que pode haver influência das moléculas estudadas com a patogênese de DM1.

Novos estudos são necessários para reunir maior quantidade de evidências de que lncRNAs marcam o desenvolvimento de DM1, ou para desenvolver novas técnicas de detecção e caracterização de suas funções biológicas.

7. REFERÊNCIAS

- ARNES, L. *et al.* beta linc1 encodes a long noncoding RNA that regulates islet beta-cell formation and function. **Genes & Development**, v. 30, n. 5, p. 502–507, 2016.
- BLUESTONE, J.; HEROLD, K.; EISENBARTH, G. Genetic, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes.
- BÖRNER, K.; CHEN, C.; BOYACK, K. W. Visualizing knowledge domains. **Annual Review of Information Science and Technology**, v. 37, n. 1, p. 179–255, 2003.
- CHHABRA, R. The Epigenetics of Noncoding RNA. *In*: TOLLEFSBOL, T. O. (org.). **Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics**. 2. ed. Birmingham: Elsevier, 2017. *E-book*. cap. 35, p. 47-57.
- CHEN, X.; SUN, Y.; CAI, R.; WANG, G.; SHU, X.; PANG, W. Long noncoding RNA: multiple players in gene expression. **BMB Reports**, v. 51, n. 6, p. 280–289, 2018.
- DANG, M. N.; BUZZETTI, R.; POZZILLI, P. Epigenetics in autoimmune diseases with focus on type 1 diabetes. **Diabetes Metabolism Research and Reviews**, v. 29, p. 8-18, 2013.
- DELVES, P. J. ROITT - **Fundamentos de Imunologia**, 13^a ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2018.
- EBRAHIM, N.; SHAKIROVA, K.; DASHINIMAEV, E. PDX1 is the cornerstone of the pancreatic β -cell functions and identity. **Frontiers on Molecular Biosciences**, v. 9, 2022.
- GAERTNER, B. *et al.* A human ESC-based screen identifies a role for the translated lncRNA LINC00261 in pancreatic endocrine differentiation. **Elife**, v. 9, 2020.
- GENG, G.; ZHANG, Z.; CHENG, L. Identification of a Multi-Long Noncoding RNA Signature for the Diagnosis of Type 1 Diabetes Mellitus. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 8, 2020.
- GOMEZ-LOPERA, N. *et al.* A non-coding RNASEH1 gene variant associates with type 1 diabetes and interacts with HLA tagSNPs in families from Colombia. **Pediatric Diabetes**, v. 21, n. 7, p. 1183–1192, 2020.
- GREEN, E. A. *et al.* CD4⁺CD25⁺ T regulatory cells control anti-islet CD8⁺ T cells through TGF- β -TGF- β receptor interactions in type 1 diabetes. **PNAS**, v. 100, n. 19, p. 10878-10833, 2003.
- GRIFFITHS, Anthony J. F. *et al.* **Introdução à Genética**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
- HAJJARI, M.; SALAVATY, A. HOTAIR: an oncogenic long non-coding RNA in different cancers. **Cancer Biology & Medicine**, v. 12, n. 1, p. 1-9, 2015.

HEIJMANS, B. T. *et al.* Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 105, n. 44, p. 17046-17049, 2008.

HUANG, Y.-N. *et al.* Long, Noncoding RNA SRA Induces Apoptosis of beta-Cells by Promoting the IRAK1/LDHA/Lactate Pathway. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 4, 2021.

IDF - INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. **IDF Diabetes Atlas**. 10 ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2021. Disponível em: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>. Acesso em: 22 dez. 2022.

JARROUX, J.; MORILLON, A.; PINSKAYA, M. History, discovery, and classification of lncRNAs. *In: Long Non Coding RNA Biology*. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. Springer New York LLC, 2017. v. 1008, p. 1–46, 2017.

JIANG, W. *et al.* The lncRNA DEANR1 facilitates human endoderm differentiation by activating FOXA2 expression. **Cell Reports**, v. 11, n. 1, p. 137-148, 2015.

KLAK, M. *et al.* Type 1 diabetes: Genes associated with disease development. **Central European Journal of Immunology**, v. 45, n. 4, p. 439-453, 2020.

KLEIN, K. *et al.* The Role of Epigenetics in Autoimmune Disorders. *In: TOLLEFSBOL, T. O. (org.). Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics*. 2. ed. Birmingham: Elsevier, 2017. *E-book*. cap. 35, p. 535-547.

LEONG, A. Z.-X. *et al.* Short open reading frames (sORFs) and microproteins: an update on their identification and validation measures. **Journal of Biomedical Science**, v. 29, n. 19, 2022.

LIEN, Y.-C. *et al.* The Transcriptome and Epigenome Reveal Novel Changes in Transcription Regulation During Pancreatic Rat Islet Maturation. **Endocrinology**, v. 162, n. 11, 2021.

MACIAS-CHAPULA, C. A. O papel da infometria e da cienciometria e sua perspectiva nacional e internacional. **Ciência da Informação**, v. 27, n. 2, 1998.

MARIANO, A. M.; SANTOS, M. R. *Revisão da Literatura: Apresentação de uma Abordagem Integradora*. **AEDM International Conference – Economy, Business and Uncertainty: Ideas for a European and Mediterranean industrial policy**. Reggio Calabria (Itália), 2017.

MARSH, S. G. E. *et al.* Nomenclature for factors of the HLA system. **Tissue Antigens**, v. 75, p. 291-455, 2010.

MERCER, T.; DINGER, M. MATTICK, J. Long non-coding RNA: insights into functions. **Nature Reviews Genetics**, v.10, n. 3, p. 155-159, 2009.

MIRZA, A. H.; KAUR, S.; POCIOT, F. Long non-coding RNAs as novel players in β cell function and type 1 diabetes. **Human Genomics**, v. 11, n. 17, 2017.

- MOTTERLE, A. *et al.* Involvement of long non-coding RNAs in beta cell failure at the onset of type 1 diabetes in NOD mice. **Diabetologia**, v. 58, n. 8, p. 1827–1835, 2015.
- MOWEL, W. K. *et al.* Control of Immune Cell Homeostasis and Function by lncRNAs. **Trends in immunology**, v. 39, n. 1, p. 55–69, 2018.
- NANNEY, D. L. Epigenetic Control Systems. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**. v. 44, n. 7, p. 712-717, 1958.
- NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- OGIAS, D.; ORIÁ, R. B.; BEVILACQUA, E. Embriologia do pâncreas e sistema hepatobiliar. *In*: ORIÁ, R. B.; BRITO, G. A. C (org.). **Sistema digestório: integração básico-clínica** [livro eletrônico]. São Paulo: Blucher, 2016.
- PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA statement: an update guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n. 71, 2021.
- PAINTER, R. C.; ROSEBOOM, T. J.; BLEKER, O. P. Prenatal exposure to the Dutch famine and disease in later life: An overview. **Reproductive Toxicology**, v. 20, n. 3, p. 345-352, 2005.
- PAM, F. C.; WRIGHT, C. Pancreas Organogenesis: From Bud to Plexus to Gland. **Developmental Dynamics**, v. 240, p. 530-565, 2011.
- POÇAS-FONSECA, M.; CABRAL, C.; MANFRÃO-NETTO, J. Epigenetic manipulation of filamentous fungi for biotechnological applications: a systematic review. **Biotechnology Letters**, v. 42, n. 6, p. 885-904, 2020.
- PONJAVIC, J.; PONTING, C.; LUNTER, G. Functionality or transcriptional noise? Evidence for selection withing long noncoding RNA. **Genome Research**, v. 17, n. 5, p. 556-565, 2007.
- RIVAS, M. P.; TEIXEIRA, A. C. B.; KREPISCHI, A. C. V. Epigenética: conceito, mecanismos e impacto em doenças humanas. **Genética na Escola**, v. 14, n. 1, 2019.
- SALVIANO-SILVA, A. *et al.* Besides Pathology: Long Non-Coding RNA in Cell and Tissue Homeostasis. **Non-coding RNA**, v. 4, n. 3, 2018.
- SAMPIERI, R. H.; COLLADO, C. F.; LUCIO, M. del P. B. **Metodologia de Pesquisa**. 5 ed. Porto Alegre: Penso, 2013.
- SHAO, F. *et al.* A Putative Long noncoding RNA-encoded Micropeptide Maintains Cellular Homeostasis in Pancreatic β -cells. **The FASEB Journal**, v. 35, n. S1, p. fasebj.2021.35.S1.03623, 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1096/fasebj.2021.35.S1.03623>.
- SHIMAJI, K.; TOMIDA, S.; YAMAGUCHI, M. Regulation of animal behavior by epigenetic regulators. **Frontiers in Biociences**, v. 24, p. 1071-1084, 2019.

STEFAN, M. *et al.* DNA methylation profiles in type 1 diabetes twins point to strong epigenetic effect on etiology. **Journal of Autoimmunity**, v. 50, p. 33-37, 2014.

STRUHL, K. Transcriptional noise and the fidelity of initiation by RNA polymerase II. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 14, n. 2, 2007.

SUSSEL, L. *et al.* Mice lacking the homeodomain transcription factor Nkx2.2 have diabetes due to arrested differentiation of pancreatic β cells. **Development**, v. 125, n. 12, p. 2213-2221, 1998.

TOLLEFSBOL, T. O. **Handbook of Epigenetics: The New Molecular and Medical Genetics**. 2. ed. Birmingham: Elsevier, 2017. *E-book*. Disponível em: <https://www.elsevier.com/books/handbook-of-epigenetics/tollefsbol/978-0-12-805388-1>.

VARGAS, A. O. Did Paul Kammerer discover epigenetic inheritance? A modern look at the controversial midwife toad experiments. **Journal of Experimental Zoology. Part B, Molecular and developmental evolution**, v. 312, n. 7, 2009.

WADDINGTON, C. H. The Epigenotype. **Endeavour**, p. 18-20, 1942.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Director's-General statement in IHR Emergency Committee on Novel Coronavirus (2019-nCoV). **WHO**, Geneva, 30 jan. 2020. Disponível em: [https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)). Acesso em: 13 jan. 2023.

XIONG, L. *et al.* LncRNA-Malat1 is Involved in Lipotoxicity-Induced beta-cell Dysfunction and the Therapeutic Effect of Exendin-4 via Ptbp1. **Endocrinology**, v. 161, n. 7, 2020.

ZHAO, X. *et al.* Expression characteristics of long noncoding RNA uc.322 and its effects on pancreatic islet function. **Journal of Cellular Biochemistry**, v. 119, n. 11, p. 9239–9248, 2018.

ZULLO, A. *et al.* Epigenetics and type 1 diabetes: mechanisms and translational applications. **Translational Research**, v. 185, p. 85-93, 2017.