



**PROCESSO SELETIVO DE BOLSISTA PARA ESTÁGIO PÓS-DOUTORAL
PROGRAMA DE DESENVOLVIMENTO DA PÓS-GRADUAÇÃO (PDPG)
PÓS DOUTORADO ESTRATÉGICO (CAPES)**

O Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição e do Esporte e Metabolismo, no uso de suas atribuições, em conformidade com o disposto no [Edital CAPES nº 16/2022](#) - Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação (PDPG) – Pós-Doutorado – Estratégico, torna público o edital do processo seletivo para estágio pós-doutoral para admissão primeiro semestre de 2023.

1. DA MODALIDADE DE ESTÁGIO PÓS-DOUTORAL

1.1 O estágio pós-doutoral implica na realização do estágio com atribuição de bolsa ao(a) candidato(a) aprovado(a).

1.2 Serão admitidos na seleção recém-doutores(as) titulados(as) há no máximo 5 (cinco) anos, a contar da data da implementação da bolsa.

1.3 Para este edital será selecionado candidato(a) para preenchimento de 01 (uma) cota de bolsa concedida pela CAPES dentro do Edital nº 16/2022 – Programa de Desenvolvimento da Pós-Graduação (PDPG-CAPES) – Pós-Doutorado Estratégico.

1.4 A cota de bolsa para estágio Pós-doutoral está associada às ações do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição e do Esporte e Metabolismo (conforme Apêndice A), em que (a) recém-doutor(a) irá aprofundar os seus conhecimentos em um determinado tema de pesquisa, envolvendo-se com atividades da pesquisa, de ensino e de extensão na área de Programação Metabólica.

2. DOS OBJETIVOS GERAIS DO ESTÁGIO DE PÓS-DOUTORADO

2.1 Promover a realização de estudos de alto nível.

2.2 Reforçar os grupos de pesquisa nacionais.

2.3 Renovar os quadros nos Programas de Pós-Graduação nas instituições de ensino superior e de pesquisa.

2.4 Promover a inserção de pesquisadores brasileiros e estrangeiros em estágio pós-doutoral, estimulando sua integração com projetos de pesquisa desenvolvidos pelos Programas de Pós-Graduação no país.

3. DO PÚBLICO-ALVO E DA CONCESSÃO DA BOLSAS

3.1 Os(as) candidatos(as) devem possuir graduação e doutorado, prioritariamente, em Biologia, Biotecnologia, Farmácia, Nutrição, Educação Física ou Ciências do Esporte, Medicina, Medicina Veterinária, Enfermagem, Fisioterapia, Odontologia. Serão aceitas solicitações de inscrição de outras áreas afins do conhecimento, como Ciências da Saúde e áreas correlatas.

3.1.1 É desejável experiência nas ferramentas: Biologia Molecular para clonagem de genes e modificação celular, em especial, conhecimento de CRISPR/Cas9, transfecção de siRNA e genotipagem; Cultivo de células de Eucariotos; Manuseio de animais experimentais (camundongos) em biotério;

3.2 É desejável conhecimento em Informática (pacote Office, ferramentas de edição de vídeos, criação e manutenção de websites e Canva).

3.2.1 É desejável habilidade de comunicação e escrita em inglês e habilidade de trabalhar em ambiente multidisciplinar.

3.3 O valor das bolsas é definido pela CAPES, conforme informado no site:

<https://www.gov.br/capes/pt-br/aceso-a-informacao/acoes-e-programas/bolsas/prestacao-de-contas/valores-de-bolsas>

3.4 A cota de bolsa concedida pela CAPES ao Programa de Pós-Graduação em 2023 será paga diretamente ao(à) beneficiário(a) através do Sistema de Controle de Bolsas e Auxílios (SCBA).

3.5 A cota de bolsa de pós-doutorado concedida pela CAPES terá duração de 24 meses, a partir da data de sua implementação.

3.6 Não será permitida a utilização de dados bancários de terceiros, conta conjunta na qual o(a) bolsista não seja o(a) titular ou de conta poupança para recebimento da bolsa.

3.7 É vedada a concessão de bolsas para docentes que integram a estrutura da UNICAMP.

3.8 É vedado ao(à) bolsista acumular bolsa de outro programa da CAPES ou de outra agência de fomento federal, estadual ou municipal, exceto nos casos expressamente autorizados em ato normativo da CAPES, mediante requerimento prévio.

3.9 O(a) candidato(a) deverá ter o título de Doutor(a) obtido em cursos avaliados pela CAPES e reconhecidos pelo CNE/MEC. Em caso de diploma obtido em instituição estrangeira, este será analisado pela Comissão de Seleção.

3.10 Deverá, também, o(a) candidato(a) disponibilizar currículo atualizado na Plataforma Lattes do CNPq ou, se estrangeiro(a), currículo com histórico de registro de patentes e/ou publicação de trabalhos científicos e tecnológicos de impacto e/ou prêmios de mérito acadêmico nos últimos 5 anos (Apêndice B).

4. SÃO ATRIBUIÇÕES DO(A) PÓS-DOCTORANDO(A):

4.1 Elaborar Relatório Semestral de Atividades a ser submetido à aprovação da Comissão do Programa de Pós-Graduação.

4.2 Ministras aulas na graduação e na pós-graduação.

4.3 Participar de atividades, tais como, seminários, bancas de dissertação e qualificação, organização de eventos e publicações.

4.4 Engajar-se nas atividades do projeto de pesquisa ao qual seu plano de trabalho está vinculado.

4.5 Dedicar-se, em regime integral, às atividades de Pós-Doutorado.

4.6 Possuir dispensa integral de sua instituição de origem ou não ter vínculo empregatício formal.

4.7 Residir no município de Limeira durante o período do Pós-Doutorado.

5. DA INSCRIÇÃO

5.1. O período para solicitações de inscrição será de **25 de novembro de 2022 a 06 de janeiro de 2023**.

5.2. Os(as) candidatos(as) solicitarão inscrição e encaminharão os documentos exclusivamente através dos correios eletrônicos: ppgcnem@unicamp.br com cópia para posgrad@fca.unicamp.br. O e-mail deverá, na identificação do assunto, observar o seguinte padrão: PÓS-DOC ESTRATÉGICO/CNEM - EDITAL 16/2022: NOME DO CANDIDATO.

5.3 Os(as) candidatos(as) deverão anexar os seguintes documentos, obrigatoriamente, em UM ARQUIVO ÚNICO na extensão .pdf, identificado no formato indicado (sobrenome_primeiro nome do candidato_posdoc_cnem), não ultrapassando 15 MB:

a) Carta de motivação explicitando as razões do interesse em realizar o projeto de Pós Doutorado e indicando a comprovação (artigos publicados, cursos realizados, parte da dissertação/tese, dentre outros) das experiências citadas no item 3.1.1 deste edital;

b) Cópia de documento de identificação (CPF e RG ou, se pessoa estrangeira, Passaporte);

c) Cópia do Diploma da Graduação, de Mestrado e de Doutorado (no caso de aluno em processo de defesa, comprovante de agendamento de defesa de doutorado até fevereiro de 2023);

- d) Cópia do currículo, modelo Lattes, atualizado, ou, se pessoa estrangeira, currículo conforme Apêndice B;
- e) Plano de atividades contendo interesses, ações e possibilidades de intervenções no projeto descrito no Apêndice A deste edital.
- f) Duas cartas de recomendação.

5.4 O(a) candidato(a) assume que são verdadeiras as documentações e informações enviadas neste processo seletivo.

5.5 É de inteira responsabilidade do candidato garantir o envio correto e adequado de toda documentação solicitada neste edital.

5.6 Não serão consideradas as inscrições condicionais, extemporâneas ou por via distinta da especificada no item 5.2.

6. DA AVALIAÇÃO E SELEÇÃO

O processo seletivo será conduzido por uma Comissão de Seleção nomeada pela Coordenação do Programa de Pós-graduação em Ciências da Nutrição e do Esporte e Metabolismo e terá as seguintes etapas:

6.1 Etapa 1 - Homologação das inscrições (Etapa eliminatória)

Consiste na verificação da elegibilidade do candidato e adequação da documentação submetida.

6.2 Etapa 2 – Análise curricular e Plano de Atividades (Etapa classificatória)

Consiste na verificação do mérito acadêmico-científico da proposta, sua aderência ao PPG e às ferramentas descritas no item 3.1.1, bem como relevância e viabilidade do plano de atividades.

6.3 Etapa 3 - Entrevista (Etapa classificatória)

7. DOS RESULTADOS E RECURSOS

7.1 O resultado do Processo Seletivo será divulgado no site oficial da Faculdade de Ciências Aplicadas: <https://www.fca.unicamp.br/portal/pt-br/posgrad/pos-ingresso/pos-ingresso-pnpd.html>

7.2 O candidato poderá interpor recurso ao resultado final do Processo Seletivo, no prazo de 05 (cinco) dias úteis, a contar da publicação no site, por meio de manifestação formal por e-mail posgrad@fca.unicamp.br

7.3 O resultado do recurso será encaminhado em até 05 (cinco) dias úteis ao e-mail indicado pelo candidato requerente no ato da inscrição.

8. CRONOGRAMA DO PROCESSO SELETIVO

- a) Período de inscrição: 25 de novembro de 2022 a 06 de janeiro de 2023
- b) Homologação das inscrições: 11 de janeiro de 2023
- c) Análise curricular e Plano de Atividades: 16 de janeiro de 2022
- d) Entrevistas: 18 de janeiro de 2023.
- e) Resultado Final: até 23 de Janeiro de 2023

*Obs.: Todas as informações relativas a essa seleção, incluindo a lista com os horários e ferramentas virtuais para as entrevistas, serão divulgados no site do programa: <https://www.fca.unicamp.br/portal/pt-br/posgrad/pos-ingresso/pos-ingresso-pnpd.html>.

Havendo a necessidade de qualquer alteração do calendário em função de novas diretrizes estabelecidas pela Unicamp em decorrência de situações que envolvam a saúde pública, os candidatos inscritos serão informados por e-mail.

9. DISPOSIÇÕES FINAIS

9.1 A inscrição do candidato implica a aceitação das normas e instruções para o processo de seleção, contidas neste edital, e nos comunicados já emitidos ou que vierem a se tornar públicos.

9.2 O candidato selecionado deverá aderir ao Programa de Pesquisador de Pós-Doutorado da UNICAMP nos termos da Deliberação CONSU-A-3/2018.

9.3 Os casos omissos serão apreciados pela Comissão de Pós-graduação da FCA.



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: m fusaro@unicamp.br



Apêndice A

A programação do apetite na progênie pela obesidade materna: mecanismos de desenvolvimento e de prevenção da obesidade infantil induzida pela hiperfagia

Responsável: Profa. Dra. Maria Claudia G. de Oliveira
Faculdade de Ciências Aplicadas da UNICAMP, campus Limeira/SP (FCA/UNICAMP)
Docente dos cursos de Nutrição e Ciências do Esporte
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição e do Esporte e Metabolismo
(PPG-CNEM)

Equipe

Co-Responsável: Profa. Dra. Adriana Souza Torsoni – docente da FCA/UNICAMP; Membro Permanente do PPG-CNEM; Pesquisadora do Laboratório de Distúrbios do Metabolismo (LabDiMe)

Prof. Dr. Marcio Alberto Torsoni – docente da FCA/UNICAMP; Membro Permanente do PPG-CNEM; Pesquisador do LabDiMe.

Profa. Leticia Martins Ignácio-Souza Zimmerman – – docente da FCA/UNICAMP; Membro Colaborador do PPG-CNEM; Pesquisadora do LabDiMe.

Profa. Dra. Marciane Milanski Ferreira – docente da FCA/UNICAMP; Membro Permanente do PPG-CNEM; Pesquisadora do LabDiMe.

Profa. Dra. Kelly Pereira Coca – docente da Escola Paulista de Enfermagem/UNIFESP; Membro Permanente do PPG-Enfermagem; Pesquisadora do Centro de Aleitamento Ana Abrão

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta – docente da Faculdade de Medicina/UFPel; Membro Permanente do PPG-Epidemiologia; Pesquisador do Centro de Pesquisas Epidemiológicas da UFPel

Dr. Michael Glenn Ross – pesquisador do Lundquist Institute, UCLA.

Dra. Mina Desai – pesquisadora do Lundquist Institute, UCLA.

Mayara da Nóbrega Baqueiro - aluna de mestrado do PPG-CNEM, FCA/UNICAMP (bolsista CAPES).

Dra. Lais Angélica de Paula Simino – pesquisadora de pós-doutorado FCA/UNICAMP (bolsista FAPESP).

Limeira
2022



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



RESUMO

Tanto no organismo humano quanto animal, os tecidos podem ser individualmente programados em períodos críticos do desenvolvimento, como a vida intrauterina, de forma a modular a sua resposta frente a ambientes de exposição diversos após o nascimento, podendo levar ao desenvolvimento de doenças como a obesidade. Nos EUA e no Brasil, a obesidade e a síndrome metabólica são epidemias em curso, promovendo grandes desafios de saúde pública e significativos encargos econômicos.

As adaptações na função neuronal tem sido destacadas em estudos sobre a obesidade humana mas pouco se sabe sobre as relações de causa e efeito dessas modulações: 1) se é possível, por exemplo, identificar sujeitos que são mais susceptíveis ao desenvolvimento de obesidade antes do estabelecimento dos mecanismos fisiopatológicos dessa doença; 2) os estudos da função neural ainda são escassos, especificamente em regiões anatômicas do cérebro que podem expressar essas adaptações em janelas muito curtas do desenvolvimento, como as fases embrionárias ou infantis, podendo fornecer informações importantes sobre o controle do balanço energético e do peso corporal.

O presente projeto pretende avaliar se alterações na função neuronal durante fases críticas do desenvolvimento, como gestação e lactação, são determinantes para o desenvolvimento de hiperfagia e obesidade dos descendentes. Além disso, o projeto também busca capacitar e instrumentalizar novos profissionais na área da saúde para o aprofundamento do estudo em programação metabólica e manejo perinatal, através da criação de uma infraestrutura de pesquisa básica e clínica sustentável no Brasil, juntamente com um programa de educação em saúde pública sobre a importância da alimentação saudável, nutrição e controle de peso direcionado a adolescentes, mães e famílias.

PALAVRAS-CHAVE: Programação; Obesidade; Neurogênese; Hiperfagia

ABSTRACT

In both human and animal organisms, tissues can be individually programmed in critical periods of development, such as intrauterine life, in order to modulate their response to different exposure environments after birth, which can lead to the development of diseases such as obesity. In the US and Brazil, obesity and metabolic syndrome are ongoing epidemics, leading to major public health challenges and significant economic burdens.

Adaptations in neuronal function have been highlighted in studies on human obesity, but little is known about the cause-and-effect relationships of these modulations: 1) whether it is possible, for example, to identify subjects who are more susceptible to developing obesity before the establishment of the pathophysiological mechanisms of this disease; 2) studies of neural function are still scarce, specifically in anatomical regions of the brain that can express these adaptations in very short developmental windows, such as embryonic or infant stages, which can provide important information on the control of energy balance and body weight.

This project aims to assess whether changes in neuronal function during critical stages of development, such as pregnancy and lactation, are determinant for the development of hyperphagia and obesity in offspring. In addition, the project also seeks to train and equip new health professionals to further study in metabolic programming and perinatal management, through the creation of a sustainable basic and clinical research infrastructure in Brazil, together with an education program in public health on the importance of healthy eating, nutrition and weight control aimed at adolescents, mothers and families.

KEY WORDS: Programming; Obesity; Neurogenesis; Hyperphagia

1. ENUNCIADO DO PROBLEMA DE PESQUISA

A epidemia global de obesidade se estendeu a países de baixa e média renda (PBMR) [1,2], os quais, em uma dramática transição nutricional, passaram da desnutrição materno-infantil para a supernutrição [3,4]. No Brasil, o sobrepeso e obesidade materna pré-gestacional mais que dobrou desde 1982, com taxas próximas a 50% em 2015 [5,6]. Na população de gestantes, a incidência de obesidade varia de 18,5 a 38,3% [7] com achados paralelos em crianças com sobrepeso e obesidade [8,9]. Complicações crônicas da obesidade já estão presentes em crianças pré-adolescentes e adolescentes em todos os PBMRs e pressagiam um aumento adicional na síndrome metabólica na idade adulta [10].

O aumento da ingestão de energia, e não exclusivamente a redução do gasto energético, explica em grande parte o ganho de peso da população em crianças e adultos [11,12]. Assim, o equilíbrio entre o apetite e a saciedade representa um regulador crítico da ingestão de energia e da obesidade.

Apesar dessas descobertas, surpreendentemente pouco se sabe sobre os mecanismos neurais pelos quais o sobrepeso e obesidade materna programam hiperfagia e obesidade na prole.

Mães obesas têm risco aumentado de gerarem recém-nascidos grandes para a idade gestacional (GIGA) [13]. Bebês GIGA têm um risco duas vezes maior de desenvolver obesidade pré-escolar [14] e síndrome metabólica na vida adulta [15-23]. A importância do ambiente gestacional é evidenciada pela descoberta de que filhos de mães obesas, que se submeteram à cirurgia bariátrica, têm probabilidade três vezes menor de desenvolverem obesidade grave em comparação com irmãos nascidos antes da cirurgia [24]. Estudos em animais replicaram as evidências de obesidade programada em humanos. Camundongos filhos de mães obesas, alimentadas com dieta rica em gordura, são predispostos ao desenvolvimento de obesidade na vida adulta [25,26], bem como ao desenvolvimento de um espectro de distúrbios neurológicos [27-30].

Durante os períodos críticos do desenvolvimento, a exposição materna à obesidade e à dietas ricas em gordura aumentam o risco de aparecimento de obesidade infantil e na vida adulta da progênie, pelo menos em parte, pelo aumento da ingestão alimentar induzido por hiperfagia.

A região do cérebro que controla a ingestão de alimentos consiste de neurônios que se originam de células neuroprogenitoras (NPC) para aumentar (apetite) e suprimir (saciedade) a ingestão de alimentos. O apetite é controlado por um circuito de núcleos hipotalâmicos envolvidos na síntese de sinais de apetite ou saciedade, áreas de ação desse sinal e locais regulatórios. O local regulador do apetite é predominantemente o núcleo arqueado (ARC), que recebe entrada de sinais tanto da periferia (por exemplo, pâncreas, adipócitos), como de fontes centrais [31]. O ARC contém principalmente neurônios orexígenos (que expressam NPY; neuropeptídeo Y e AgRP; proteína relacionada ao agouti proteína) e anorexígenos (que expressam POMC; pró-opiomelanocortina e CART; transcrito regulado por cocaína e anfetamina).

O desenvolvimento do ARC começa durante a vida fetal [32], seguido por um desenvolvimento neural pós-natal [33-35]. Células progenitoras neurais (NPCs) no terceiro ventrículo sofrem proliferação, autorrenovação e divisão terminal em células neuronais ou gliais [36-38]. A maioria dos neurônios no núcleo ARC hipotalâmico de camundongos dividem-se terminalmente entre o dia embrionário e10.5 e e18, com o pico ocorrendo em e10.5-e12.5 [39-41].

Após a divisão terminal, esses neurônios migram para sítios nos núcleos hipotalâmicos, diferenciando-se para fenótipos neuronais específicos e formam circuitos funcionais. As projeções de roedores no ARC são formadas principalmente durante a segunda semana pós-natal [42-44], embora em primatas não humanos e humanos as projeções hipotalâmicas se formam durante a vida fetal [45].

A diferenciação de células progenitoras neurais (NPCs) para neurônios ou células gliais é regulada por uma interação espacial/ temporal de fatores de comunicação celular (por exemplo, Notch / Hes1 / Hes5) e uma série de fatores de transcrição, como os da família bHLH (basic helix-loop-helix), incluindo Mash1 e Ngn3 [46]. No início do



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



desenvolvimento, o receptor Notch regula a proliferação de NPC, aumentando a expressão de Hes1, que por sua vez, suprime a expressão proneurogênica de Mash1 e Ngn3. Uma vez que os NPCs se diferenciam em neurônios, Mash1 e Ngn3 promovem o desenvolvimento de neurônios POMC [38]. Conseqüentemente, camundongos Mash1 (-/-) demonstram expressão reduzida de POMC em neurônios do ARC, enquanto camundongos Mash1 (+/-) superexpressam inesperadamente neurônios NPY [38]. Camundongos Ngn3 (-/-) apresentam expressão celular reduzida de POMC e aumentada de NPY [39]. De todas as células NPY, 25-50% surgem da maturação de neurônios que expressam POMC [46] sob a influência de Ngn3 [47]. Mesmo uma superexpressão moderada de NPY no ARC, concomitante com subexpressão de POMC, é suficiente para induzir a superalimentação e a obesidade [48].

A obesidade materna, tão bem como o consumo de dieta rica em gordura, aumenta a população de neurônios orexígenos hipotalâmicos e peptídeos neuronais na prole [49-52], programando a hiperfagia nos descendentes [25,50,53-56].

Da mesma forma, a obesidade materna reduz a expressão de POMC da prole com um aumento na sinalização de NPY no ARC [57], enquanto os filhos nascidos de mães alimentadas com uma dieta rica em carboidratos demonstram aumento na liberação de NPY [58]. Ratos e camundongos descendentes de mães obesas exibem expressão reduzida de Ngn3 e Mash1 no tecido hipotalâmico, consistente com aumento de AgRP e redução de POMC no ARC [50,59]. O grupo de colaboradores do presente projeto demonstrou recentemente que a obesidade materna reduz a expressão de mRNA de Mash1 e aumenta os neurônios NPY [51,60].

A obesidade materna está associada a um ambiente placentário lipotóxico, com ativação de vias inflamatórias e estresse oxidativo [61-63]. Níveis séricos aumentados de TNF α , PCR, leptina e IL-6 provenientes do tecido adiposo [64-66] são observados nessas mães. Além disso, gestantes obesas e fetos apresentam níveis elevados de TNF α no sangue do cordão umbilical [63,67-68] fluido placentário [62] e líquido amniótico [68]. Estudos com roedores confirmam o aumento da expressão de citocinas no cérebro da prole, e a transferência da inflamação materna para fetal, tanto sistêmica, quanto cerebral, tem sido demonstrada por diversos grupos de pesquisa [69-73]. Ácidos graxos saturados (SFAs) maternos são transferidos para o feto através da placenta, por meio de receptores de lipoproteínas, lipases e proteínas de ligação a ácidos graxos [74] e desempenham um papel importante na diferenciação celular e nas respostas celulares [75].

Obesidade materna pré-gestacional correlaciona-se inversamente com os níveis fetais de ácidos graxos poliinsaturados de cadeia longa [76] e bebês de mães obesas apresentam níveis aumentados de SFAs (como palmitato, estearato) [77]. O consumo de dietas ricas em gordura durante a gravidez, tanto em ratos, quanto em primatas não humanos eleva os níveis plasmáticos materno de palmitato e estearato [78-79] e regula positivamente o transporte de nutrientes da placenta [80].

Tanto os SFAs, quanto as citocinas inflamatórias prejudicam a função mitocondrial. IL-6 hiperpolariza mitocôndrias e promove desacoplamento da produção de ATP [81] enquanto lipopolissacarídeo, IL-1B e leptina induzem aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS) e disfunção mitocondrial [82-85]. Entre crianças com níveis séricos de palmitato e estearato elevados, as células endoteliais umbilicais apresentam expressão gênica reduzida de genes relacionados ao metabolismo mitocondrial [77], enquanto a exposição in vitro a palmitato ou estearato induz disfunção mitocondrial e reduz a geração de ATP [86-87]. O remodelamento e a função mitocondrial são críticos para a neurogênese, e a apoptose mitocondrial e os níveis de ROS regulam o destino das NPC para célula glial ou neuronal [88].

Além dos efeitos diretos de ROS na diferenciação de NPC, os efeitos epigenéticos induzidos por ROS contribuem ainda mais para a hiperfagia determinada pela programação materna. A ribonuclease Dicer é uma enzima de processamento de pré-microRNA central para a maturação do microRNA [89-90]. A ablação de Dicer prejudica a especificação de destino celular e causa morte celular neuronal [90-91]. Evidências recentes indicam um papel para miRNAs no desenvolvimento hipotalâmico, uma vez que foi visto que a deleção condicional de Dicer em neurônios que expressam POMC (Pomc- Cre; Dicer1flox / flox) leva à hiperfagia e obesidade [92]. Especificamente, a perda de Dicer favorece a diferenciação de células progenitoras que expressam Pomc em neurônios NPY,



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



resultando em aumento da ingestão de alimentos e obesidade, tendo como protagonistas nesse processo os miRNAs miR-103/107, que são essenciais para maturação de neurônios POMC [93].

Além da gestação, o período de lactação tem se mostrado determinante para o ganho de peso excessivo. Os benefícios do leite humano (LH), comparado à fórmulas comerciais são bem reconhecidos [94-95] e a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que os bebês sejam amamentados exclusivamente durante os primeiros 6 meses de vida. Apesar das evidências de que a amamentação reduz a incidência de obesidade infantil [96-98], taxas de obesidade infantil de bebês GIGA amamentados são quase 50% maiores do que bebês de tamanho apropriado para a idade gestacional alimentados com fórmula [14]. Mesmo entre bebês de tamanho apropriado para a idade gestacional, amamentados exclusivamente, um subgrupo desenvolve obesidade de início precoce [99]. Esses achados sugerem que a programação do apetite e da adipogênese da prole [50,100] contribuem para o crescimento excessivo do recém-nascido. Outro fato agravante na programação do apetite é que a composição do leite humano de obesas pode contribuir ainda mais para o ganho de peso rápido. No entanto, há dados limitados sobre a composição do leite humano ou de seu conteúdo energético.

Estudos em primatas não humanos e roedores mostram que o conteúdo energético total do leite e o crescimento neonatal podem ser afetados pela obesidade materna e pela dieta [101,102]. Em estudos com roedores, a dieta materna rica em gordura resulta em um conteúdo energético total do leite mais elevado, com concentração significativamente maior de lipídios, proteínas e lactose [56,102 -104]. A análise da gordura da dieta, do leite e dos tecidos dos filhotes mostram alterações semelhantes de ácidos graxos com níveis aumentados de ácido palmítico e seus derivados monoinsaturados [105], sugerindo que os ácidos graxos do leite são derivados da “síntese de novo” dentro da glândula mamária [106-107]. Além disso, genes relacionados às respostas inflamatórias e imunes também são impactados pelos elevados níveis de citocinas inflamatórias (TNF α e IL6) observadas no leite de mães obesas [108-109].

Vários estudos mostram que os filhotes nascidos e amamentados por mães obesas desenvolvem obesidade e síndrome metabólica na vida adulta. Em contraste, se esses descendentes forem criados por mães não obesas, os mesmos crescerão com peso e IMC normais até a vida adulta [25]. Esses achados sugerem que, apesar da programação de hiperfagia da prole [56], uma redução no conteúdo energético total do leite pode prevenir o ganho excessivo de peso do recém-nascido e o desenvolvimento de obesidade.

Dessa forma, considerando o exposto acima, nossa hipótese é que a obesidade e/ou o consumo materno de dieta hiperlipídica induz disfunção mitocondrial de células neuroprogenitoras (NPC), altera sinais neurogênicos específicos e diferencia o núcleo ARC para um aumento de neurônios orexígenos (NPY / AgRP) em relação a neurônios anorexígenos (POMC), levando à hiperfagia e obesidade da prole.

2. OBJETIVOS GERAL E ESPECÍFICOS

O objetivo do presente projeto é investigar os mecanismos moleculares subjacentes pelos quais a nutrição perinatal altera a neurogênese hipotalâmica, com o intuito de identificar alvos para prevenção ou intervenção do ciclo da obesidade.

Os objetivos específicos do presente projeto são:

1. Determinar o mecanismo pelo qual a obesidade materna modula a relação neuronal hipotalâmica dos descendentes e a hiperfagia;
2. Determinar se os descendentes de mães obesas têm maior ingestão calórica proveniente do leite;
3. Determinar se a ingestão reduzida de energia do leite materno evita a obesidade pós-natal;
4. Investigar a relação entre o índice de massa corporal materno, a caloria total do leite humano e o volume ingerido pela criança; e determinar se o controle da ingestão do leite humano e fórmula infantil das crianças de mães obesas previne o excesso de ganho de peso infantil até o sexto mês de vida.



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: m fusaro@unicamp.br



5. Criar um centro regional de treinamento especializado em programação metabólica e manejo perinatal.

3. METODOLOGIA

Para alcançar o objetivo 1 “Determinar o mecanismo pelo qual a obesidade materna modula a relação neuronal hipotalâmica da prole e a hiperfagia”, examinaremos os níveis de citocinas plasmáticas por ELISA e de ácidos graxos maternos e da prole por cromatografia gasosa acoplado a espectrômetro de massas, a expressão gênica no núcleo arqueado (ARC) hipotalâmico por qPCR e Western Blot e o número de neurônios que controlam apetite/saciedade na prole recém-desmamada (3 semanas) e adulta (3 ou 6 meses), através de imunofluorescência, utilizando microscopia confocal.

Para alcançar o objetivo 2 “Determinar se a prole de mães obesas tem maior ingestão calórica proveniente do leite”, quantificaremos a ingestão de leite da prole por avaliação indireta do peso em comparação ao ganho de peso do recém-nascido e a composição do leite por cromatografia gasosa acoplado a espectrômetro de massas. Também avaliaremos a glicemia, perfil lipídico e citocinas plasmáticas na prole de mães e controle após desmame.

Para alcançar o objetivo 3 “Determinar se a ingestão reduzida de energia do leite evita a obesidade pós-natal”, limitaremos o volume de leite, através do ajuste do tamanho da ninhada para 10 filhotes/ninhada. Para limitar o consumo calórico durante o período de amamentação, utilizaremos o modelo de crossfostering, onde a prole de mães controles será amamentada por mães obesas e a prole de mães obesas será amamentada por mães controles. Avaliaremos a plasticidade e remodelamento do ARC por qPCR, Western Blot e microscopia confocal.

Para alcançar o objetivo 4 “Investigar a relação entre o índice de massa corporal materno, a caloria total do leite humano e o volume ingerido pela criança; e determinar se o controle da ingestão do leite humano e fórmula infantil das crianças de mães obesas previne o excesso de ganho de peso infantil até o sexto mês de vida”, será realizado um estudo observacional prospectivo, seguido de ensaio clínico no Centro Ana Abrão, Universidade Federal de São Paulo, Brasil. As puérperas com $\geq 18 \text{Kg/m}^2$, com filhos em aleitamento materno a partir de 2 a 4 semanas de vida. Serão coletadas amostra de sangue materno e amostras de leite materno. As amostras serão analisadas quanto ao conteúdo nutricional e hormonal. Para alcançar o objetivo 5 “Criar um centro regional de treinamento especializado em programação metabólica e manejo perinatal”, utilizaremos a abordagem descrita no item 5 do presente projeto “Relevância e Impacto do Projeto para o Desenvolvimento Científico, Tecnológico ou de Inovação”.

A seguir, segue uma breve descrição das técnicas a serem aplicadas.

3.1. Animais Experimentais

A realização do presente trabalho foi aprovada pelo CEUA/UNICAMP, sob o número de protocolo 5639-1/2020. O manuseio dos animais experimentais será conforme descrito no Guide for the Care and Use of Laboratory Animals publicado pelo National Institute of Health. Os animais permanecerão em gaiolas microisoladoras, com acesso à água e alimentação ad libitum e ciclo claro/escuro de 12 horas.

Serão utilizados camundongos C57/BL6 fêmeas, provenientes do Centro de Bioterismo da UNICAMP (CEMIB), com 5 semanas de idade. Os animais serão mantidos por um período de adaptação de 8 semanas em dieta controle (C – Research Diet) ou dieta hipercalórica/hiperlipídica (HC- Research Diet) para indução da obesidade. Após esse período, as fêmeas serão alocadas com machos controle de mesma idade para acasalamento. No dia embrionário 20 (e20), parte da prole será sacrificada para as análises de interesse e o restante da prole será ajustada para 6 ou 10 animais por mãe, para padronizar o acesso ao leite materno. Aos 21 dias de vida, será realizado o desmame e a prole passará a receber apenas dieta controle até o próximo dia experimental (d28 ou d90 ou d180).

3.2 Avaliação de parâmetros murinométricos e bioquímicos séricos



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



O peso corpóreo será determinado semanalmente e nos dias experimentais em todos os grupos. A adiposidade será avaliada nos dias experimentais dos animais jovens e adultos, pela razão entre a massa de tecido adiposo branco epididimal/epigonadal e o peso corpóreo total. Para os animais no e20, o comprimento (cm) será mensurado e a adiposidade será estimada através do cálculo do LIO (Lee Index of Obesity), pela fórmula: massa corporal (g) $(1/3)$ / tamanho naso-anal (cm).

A glicemia será aferida através de um corte na cauda e análise do sangue capilar em glicosímetro portátil (Accucheck Performa) ou, para os animais em idade embrionária, o sangue para a aferição será coletado após decaptação. Os demais parâmetros bioquímicos séricos (colesterol, triglicérides) serão avaliados após separação do soro por centrifugação do sangue e por kits específicos, de acordo com as especificações dos fabricantes (Laborlab).

3.3 ELISA

Concentrações teciduais ou séricas de citocinas e hormônios serão determinadas através de imuno-ensaio colorimétrico (ELISA) de acordo com recomendação do fabricante (R&D Systems). Quando necessário, será utilizado anticoagulante para a coleta de amostras de sangue e separação de plasma.

3.4 Cromatografia gasosa acoplada a espectrômetro de massas

O perfil de ácidos graxos das amostras será determinado usando um GCMS-QP2010 da Shimadzu (Tóquio, Japão), com uma coluna de sílica Stabilwax (30 m x 0,25 mm, e 0,25 um de diâmetro interno) adquirida da Restek®. O hélio ultrapuro será adotado como gás corrente (1,3 mL / min). Utilizando um injetor automático (AOC-20i), serão injetados 1 mL das amostras, na razão de 1:10 (split). As condições serão estabelecidas em 250 ° C de temperatura do injetor, iniciando a 80 ° C seguindo 5 ° C / min até 175 ° C, e 3 ° C / min até 230 ° C, mantendo por 20 minutos. A voltagem de ionização será de 70 eV, com a fonte de ionização a 200 ° C, mantendo o modo de varredura total com amplitude entre 35-500 m / ze, 0,2 segundos por varredura.

3.5 Avaliação de Ingestão de leite da prole

Após o nascimento, nos dias 4, 8, 12, 16 e 20, os animais serão submetidos ao regime de peso-sucção-peso, no qual os filhotes serão removidos de suas mães por 4 horas às 8:00am horas e pesados antes de voltar para as mães às 12:00 horas para amamentar por 30 minutos. Os filhotes serão pesados novamente para estimar a produção de leite.

3.6 Coleta e Análise de Leite

O leite será obtido nos dias 12 e 16. As mães e seus filhotes serão separados por 5 horas. Após este período, o contato físico será restabelecido por 5 minutos, a fim de estimular naturalmente a ejeção do leite. As mães serão anestesiadas com anestésico inalatório isoflurano, seguido pela administração de 0,1 ml de ocitocina (2UI, ip). A área dos mamilos será umedecida com água esterilizada e o leite será coletado por meio da ordenha manual.

As amostras de leite serão congeladas a -80 ° C para análise de gordura, proteína, carboidrato, ácidos graxos e citocinas. Uma alíquota de leite será misturada com PBS estéril contendo inibidores de protease (Sigma) e centrifugada a 14.000 x g por 20 minutos a 4 ° C, para separar as proteínas e gorduras.

Serão utilizados micro-métodos para analisar o leite. A gordura será medida pelo método Creamatocrit, enquanto a fração proteica será determinada pelo método de Bradford modificado (BioRad Inc., Hercules, CA). A Lactose será analisada por digestão enzimática e detecção de galactose (BioVision, Inc., Milpitas, CA). O teor calórico será calculado pelo somatório do teor de gordura, proteína e lactose assumindo o valor de 9kcal/g, 4kcal/g e 4kcal/g, respectivamente. O perfil de ácidos graxos será analisado por meio de por cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas, e as citocinas por ensaio de ELISA comercial (R&D Systems).



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



3.7 Análise da expressão gênica por PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR)

O hipotálamo extraído das mães e filhotes será utilizado para analisar a expressão gênica de Mash1, Ngn3, Npy, Agrp, Pomc, Cart por meio da PCR quantitativo em tempo real (qRT-PCR). Os mRNA hipotalâmicos serão extraídos usando reagente RNAzol (Sigma-Aldrich) conforme as recomendações do fabricante. A quantificação de RNA total será efetuada utilizando o equipamento NanoDrop ND-2000 (Thermo Electron, WI, EUA). A transcrição reversa será realizada com 3 µg de RNA e High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific). A expressão gênica será realizada usando o sistema de detecção TaqMan e primers específicos para os genes-alvo. O controle endógeno utilizado será rplp0. A expressão gênica será quantificada por meio de PCR quantitativo em tempo real em amostras com 20ng de DNA complementar (cDNA) na plataforma ABI Prism 7500 Fast. Os dados serão expressos em valores relativos, determinados pelo método de comparação do threshold cycle ($2^{-\Delta\Delta Ct}$), conforme as recomendações do fabricante.

3.8 Análise de conteúdo de Proteínas por Western Blotting

O hipotálamo será dissecado para avaliar a expressão de proteínas Mash 1 e Ngn3. As amostras serão preparadas a partir do tecido congelado. Primeiramente, o tecido será solubilizado em tampão de extração gelado recém-preparado (EDTA 10mM; Trisma base 100mM; pirofosfato de Na 10mM; fluoreto de sódio 100mM; ortovanadato de sódio; PSMF 2 mM e aprotinina 0,1mg/mL) por 10 segundos em temperatura de 4°C no homogeneizador Bead ruptor em velocidade máxima. Após a homogeneização, a amostra será centrifugada a 11000 rpm por 30 minutos para retirada do material insolúvel. Com a amostra homogeneizada e centrifugada, as proteínas do sobrenadante serão quantificadas usando método Bradford de ligação do corante e ressuspensas em solução tampão de Laemmli (100µL de tampão/400µL de amostra) contendo DTT. Para a análise, 50 µg de proteínas serão separadas por meio da eletroforese em gel de poliacrilamida com dodecilsulfato de sódio (SDS-PAGE) e transferidas eletroforéticamente para uma membrana de nitrocelulose utilizando o aparelho mini gel da Bio-Rad (Bio Rad, Richmond, CA, USA). Posteriormente, as membranas de nitrocelulose serão tratadas com uma solução bloqueadora de ligação inespecífica de anticorpo à base de leite desnatado a 5% e incubadas durante a noite à 4°C com anticorpos específicos. Posteriormente, serão incubadas com anticorpos secundários. As proteínas reconhecidas pelos anticorpos secundários serão detectadas por quimioluminescência e visualizadas por autorradiografia. As bandas serão quantificadas por densitometria óptica por meio do Software Scion Image (ScionCorp, 41 MD, USA).

3.9 Determinação de apoptose neuronal

Para avaliar a morte celular hipotalâmica induzida por espécies reativas de oxigênio (EROs), será realizada o método de coloração de TUNEL, o qual detecta a fragmentação do DNA identificada pela enzima deoxinucleotidil terminal transferase. O método será realizado usando kit comercial específico.

3.10 Análise da distribuição e localização subcelular de Proteínas por Imunofluorescência

Para a análise por Imunofluorescência, os animais serão anestesiados e sacrificados para a retirada do hipotálamo inteiro. Após a extração, o tecido será lavado em Solução Tampão Fosfato de Sódio (PBS 0,1M pH 7,4), seco, mergulhado em isopentano, resfriado em nitrogênio líquido e congelado. Utilizando o criostato, serão efetuados cortes no tecido com 5µm de espessura em - 20°C, os quais serão dispostos em lâminas de vidro e mantidos 30 minutos em temperatura ambiente. Após este processo, as lâminas serão mergulhadas em solução fixadora de paraformaldeído 4% por 30 minutos e lavadas em PBS. Posteriormente, para a permeabilização, as lâminas serão incubadas em solução tampão PBS com 0,5% de Triton X-100 e 0,05% de dodecilsulfato de sódio (SDS) por 30 minutos e lavadas. Para o bloqueio, serão incubadas por duas horas em albumina 1% diluída em solução PBT (PBS 0,1M + 0,25% de Triton X-100). As lâminas serão incubadas em anticorpos primários específicos diluídos em 1% albumina e solução PBT deixados em câmara úmida overnight à 4°C. Posteriormente, serão lavadas com PBS e



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: m fusaro@unicamp.br



incubadas em anticorpos secundários em câmara úmida. Serão utilizados os anticorpos secundários: anti-IgG de coelho conjugado com fluoróforo Alexa Fluor 488 e anti-IgG de camundongo conjugado com Alexa Fluor 594 (Thermo Fisher Scientific, 1:500) diluídos em PBS. Posteriormente, as lâminas serão lavadas em PBS e incubadas no marcador fluorescente de DAPI (Sigma, D9542, 1:2000) durante 10 minutos. Depois da exposição, serão lavadas em PBS e dispostas em meio para imunofluorescência IMMU-Mount (Thermo Fisher Scientific) e cobertas com lamínulas. A obtenção das imagens ocorrerá por meio da ampliação em 200x em microscópio óptico de fluorescência. O software ImageJ (<http://rsbweb.nih.gov/ij/>) será utilizado para a quantificação automática.

3.11 Estudo em humanos

Estudo observacional prospectivo, seguido de ensaio clínico a serem realizados no Centro Ana Abrão, Universidade Federal de São Paulo, Brasil. As puérperas com $\geq 18 \text{Kg/m}^2$, com filhos em aleitamento materno a partir de 2 a 4 semanas de vida serão convidadas para participarem do estudo e, as que aceitarem, serão entrevistadas pela equipe da pesquisa para obtenção das características sociodemográficas, informações das condições de saúde, dados obstétricos e da criança. O estudo observacional prospectivo incluirá puérperas em aleitamento materno exclusivo nos primeiros dois meses pós-parto subdivididas em 3 grupos: eutróficas, ≥ 25 a $29,9 \text{Kg/m}^2$ e $\geq 30 \text{Kg/m}^2$. A coleta de dados ocorrerá em dois períodos: 8 a 14 dias e de 7 a 9 semanas após o parto. Em cada uma das avaliações, serão coletadas uma amostra de sangue materno (20 ml) e amostras contínuas de 10 ml de leite materno, extraídas em uma das mamas até seu esvaziamento. Os bebês também completarão uma sessão de amamentação e serão pesados antes e depois para avaliar a transferência de leite em uma mamada. Em seguida, será feita uma intervenção na qual serão incluídas as puérperas obesas ($\geq 30 \text{Kg/m}^2$) que estiverem amamentando seus filhos com leite materno exclusivo extraído (grupo 1) e com crianças em aleitamento artificial (grupo 2). Para tanto serão igualmente recrutadas na consulta de 2 a 4 semanas e randomizadas para o grupo padrão (sem intervenção) e o grupo volume controlado (com intervenção). A intervenção consiste no ajuste de até -10% do volume ou da ingestão calórica diária apenas para as crianças que apresentarem risco de peso excessivo (maior que percentil 75 do IMC, curva da OMS) durante o seguimento, sob a supervisão de um pediatra. Todos os grupos serão acompanhados em intervalos de 2 semanas para avaliação do peso, comprimento e espessura das dobras cutâneas da criança. As amostras de leite dos dois grupos serão analisadas quanto ao conteúdo nutricional e as amostras de sangue serão avaliadas quanto ao status hormonal e bioquímico. Espera-se determinar a existência de uma relação entre o índice de massa corporal materno, o conteúdo calórico total do leite materno e a ingestão de leite infantil; e determinar se a ingestão calibrada de leite ou fórmula evita a adiposidade. Espera-se que a restrição modesta (<10% de redução) do volume / calorias do leite normalize o crescimento infantil, de modo a permanecer dentro de 50-90% dos valores da OMS.

3.12 Análise dos resultados

Os resultados serão apresentados como média e erro padrão da média. Para a comparação de médias entre dois grupos, será utilizado o teste t de Student para amostras independentes. Para comparação de mais de dois grupos, será utilizada a análise de variância (ANOVA) e, quando necessário, teste de Tukey HSD para comparação múltipla de médias. Em todos os casos, o nível de significância para rejeição da hipótese de nulidade será de 5% ($p < 0,05$). Os dados serão analisados através do software GraphPad Prism, versão 7 (GraphPad Software, Inc. USA).

4. RESULTADOS ESPERADOS

O presente projeto está previsto para ser desenvolvido no curso temporal de cinco anos em parceria estabelecida entre a UCLA (Lundquist Institute), a UNICAMP (FCA), a UNIFESP (Centro de Aleitamento Ana Abraão) e a UFPel (Centro de Pesquisas Epidemiológicas).

Nossa proposta é estudar os mecanismos pelos quais a obesidade materna programa o desenvolvimento hipotalâmico e a hiperfagia da prole (em animais – no Lab da UNICAMP e em humanos – nos Labs da UNIFESP e



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



UFPel) e a contribuição desse aumento na obtenção de energia para o ganho de peso rápido durante o início da vida, a fim de compreender e prevenir o desenvolvimento da obesidade infantil, o ciclo de obesidade geracional e as consequências neuropatológicas desse processo de adoecimento.

O modelo experimental de obesidade materna, usando roedores murinos, tem sido utilizado nos EUA e no Brasil, demonstrando que a obesidade materna e/ou o consumo de dieta hiperlipídica resulta em hiperfagia e obesidade da prole, semelhante aos efeitos de programação observados em humanos.

Em nossos laboratórios na UNICAMP, realizaremos todos os estudos envolvendo avaliações em modelos experimentais animais, com vistas à entender os mecanismos envolvidos no desenvolvimento de obesidade pelos descendentes de mães obesas, com foco nas alterações envolvidas na neurogênese e neurodiferenciação de neurônios do ARC que modulam a hiperfagia, através de alterações na via de sinalização das proteínas Mash e Ngn-3, ou até mesmo de alterações epigenéticas, como a expressão diferencial de miRNAs, que levam à diferenciação de neurônios POMC (anorexigênicos) em NPY (orexigênicos).

Nós acreditamos que a obesidade e/ou o consumo de dieta hiperlipídica materna induz disfunção mitocondrial de células neuroprogenitoras (NPC) e aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS), que alteram sinais neurogênicos específicos e diferenciam o núcleo ARC para um aumento preferencialmente de neurônios orexígenos (NPY / AgRP) em relação a neurônios anorexígenos (POMC), levando à hiperfagia e obesidade na prole. Um resumo gráfico dos resultados esperados está demonstrado na figura 1.

Área Acadêmica

R. Pedro Zaccaria, 1300 – Jd. Santa Luiza – Limeira/SP - CEP 13.484-350

Telefones: (19)3701-6704 FAX: (019) 37016680

posgrad@fca.unicamp.br - www.fca.unicamp.br

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, do Esporte e Metabolismo



Dieta Hiperlipídica

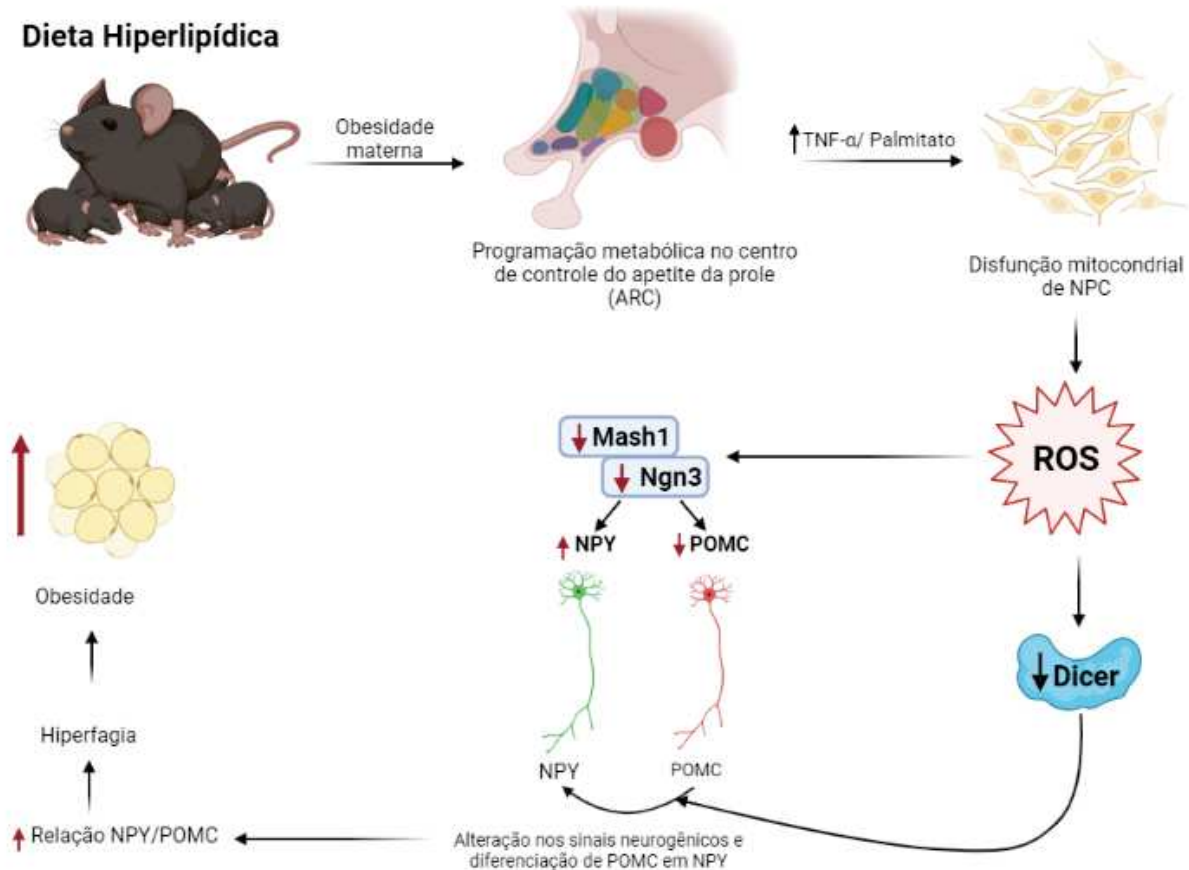


Figura 1: Resumo gráfico dos resultados esperados para o presente projeto.

Também realizaremos todas as análises bioquímicas e hormonais em amostras de sangue e leite humano, a fim de correlacionar o índice de massa corporal materno com a caloria total do leite humano e o volume ingerido pela criança e determinar se o controle da ingestão do leite humano e fórmula infantil das crianças de mães obesas previne o excesso de ganho de peso infantil até o sexto mês de vida.

Especificamente para o presente projeto, levando-se em consideração a parceria estabelecida com os pesquisadores da UCLA (EUA), UNIFESP e UFPel, espera-se obter resultados em modelos animais e em humanos que subsidiem a escolha de alvos para tratamento nutricional ou farmacológico, contribuindo com o sistema de saúde, sob o ponto de vista sócio-econômico, para redução dos custos com o ciclo vicioso da obesidade. Os parceiros do exterior, da UNIFESP e UFPel realizarão estudos de intervenção de alimentação com mamadeira, usando leite humano e fórmula em crianças recebidas no Centro de Aleitamento Ana Abraão (em São Paulo). Caso sejam bem-sucedidos, serão incluídos estudos adicionais de intervenção para a prevenção da obesidade em bebês amamentados exclusivamente, abordando vias moleculares e bioquímicas específicas, cujas alterações foram encontradas em estudos com animais em nosso laboratório da UNICAMP. Benefícios mais amplos para a sociedade incluem o aumento da conscientização na comunidade de que uma dieta pouco saudável e a obesidade materna podem promover alterações no desenvolvimento fetal e obesidade em bebês, crianças e adultos.



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



5. RELEVÂNCIA E IMPACTO DO PROJETO PARA O DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO, TECNOLÓGICO OU DE INOVAÇÃO

O projeto prevê a consolidação e ampliação das atividades do Centro de Pesquisa em Programação Metabólica e Manejo Perinatal (do inglês, MPPM) centralizado na UNICAMP. A proposta é de um programa autossustentável, que inclui um centro regional para treinamento especializado de estudantes (ensino médio, graduação, pós-graduação) e pesquisadores em neurociência, com vistas a aprimorar o estudo do desenvolvimento comportamental e cognitivo do sistema nervoso e do comprometimento desde a concepção até o envelhecimento, levando a estratégias de implementação preventiva e terapêutica.

A proposta será concentrada em programas de verão e inverno de oito semanas, atraindo estudantes de todo o Brasil, bem como bolsas de viagem e estadia para estudantes de instituições dos EUA. A instituição sede (FCA-UNICAMP) servirá como local de treinamento, incluindo técnicas avançadas (como CRISPR/Cas9, RNA scope, dentre outros), complementados por webinários e cursos de ensino à distância para investigadores em todo o Brasil.

A articulação estabelecida com o já existente Centro de Pesquisas em Obesidade e Comorbidades (OCRC) da UNICAMP auxiliará na divulgação de resultados científicos em programas educacionais a adolescentes escolares, mães e famílias da região de Campinas-Limeira, enfatizando alimentação saudável e prática de exercício físico para controle de peso.

Em suma, o projeto fomentará a capacitação local e treinamento de estudantes e investigadores brasileiros em técnicas avançadas em neurociências, bem como a construção de redes de colaboração entre as comunidades de pesquisa dos EUA e do Brasil para abordar, de forma abrangente, o problema da obesidade.

6. REFERÊNCIAS

1. Senbanjo IO, Senbanjo CO, Afolabi WA, Olayiwola IO. Co-existence of maternal overweight and obesity with childhood undernutrition in rural and urban communities of Lagos State, Nigeria. *Acta Biomed.* 2019;90(3):266-74.
2. Armenta-Guirado B, Martinez-Contreras T, Candia-Plata MC, Esparza-Romero J, Martinez-Mir R, Haby MM, et al. Effectiveness of the Diabetes Prevention Program for Obesity Treatment in Real World Clinical Practice in a Middle-Income Country in Latin America. *Nutrients.* 2019;11(10).
3. Conde WL, Monteiro CA. Nutrition transition and double burden of undernutrition and excess of weight in Brazil. *Am J Clin Nutr.* 2014;100(6):1617S-22S.
4. Coutinho JG, Gentil PC, Toral N. [Malnutrition and obesity in Brazil: dealing with the problem through a unified nutritional agenda]. *Cad Saude Publica.* 2008;24 Suppl 2:S332-40.
5. Horta BL, Barros FC, Lima NP, Assuncao MCF, Santos IS, Domingues MR, et al. Maternal anthropometry: trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982-2015. *Int J Epidemiol.* 2019;48(Suppl 1):i26-i36.
6. Collaboration NCDRF. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627-42.



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



7. Galtier-Dereure F, Boegner C, Bringer J. Obesity and pregnancy: complications and cost. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5 Suppl):1242S-8S.
8. Goncalves H, Barros FC, Buffarini R, Horta BL, Menezes AMB, Barros AJD, et al. Infant nutrition and growth: trends and inequalities in four population-based birth cohorts in Pelotas, Brazil, 1982-2015. *Int J Epidemiol.* 2019;48(Suppl 1):i80-i8.
9. de Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1257-64.
10. Poskitt EM. Childhood obesity in low- and middle-income countries. *Paediatr Int Child Health.* 2014;34(4):239-49.
11. Swinburn B, Sacks G, Ravussin E. Increased food energy supply is more than sufficient to explain the US epidemic of obesity. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(6):1453-6.
12. Scarborough P, Burg MR, Foster C, Swinburn B, Sacks G, Rayner M, et al. Increased energy intake entirely accounts for increase in body weight in women but not in men in the UK between 1986 and 2000. *Br J Nutr.* 2011;105(9):1399-404.
13. Satpathy HK, Fleming A, Frey D, Barsoom M, Satpathy C, Khandalavala J. Maternal obesity and pregnancy. *Postgrad Med.* 2008;120(3):E01-9.
14. Kaul P, Bowker SL, Savu A, Yeung RO, Donovan LE, Ryan EA. Association between maternal diabetes, being large for gestational age and breast-feeding on being overweight or obese in childhood. *Diabetologia.* 2019;62(2):249-58.
15. Van Eerden P. Obesity in pregnancy. *S D Med.* 2011;Spec No:46-50.
16. Davenport MH, Cabrero MR. Maternal nutritional history predicts obesity in adult offspring independent of postnatal diet. *J Physiol.* 2009;587(Pt 14):3423-4.
17. Catalano P, deMouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(4):642-9.
18. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(3):653-8.
19. Drake AJ, Reynolds RM. Impact of maternal obesity on offspring obesity and cardiometabolic disease risk. *Reproduction.* 2010;140(3):387-98.
20. Catalano PM. Obesity and pregnancy--the propagation of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3505-6.
21. Oken E, Rifas-Shiman SL, Field AE, Frazier AL, Gillman MW. Maternal gestational weight gain and offspring weight in adolescence. *Obstetrics and Gynecology.* 2008;112(5):999-1006.



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: m fusaro@unicamp.br



22. Lake JK, Power C, Cole TJ. Child to adult body mass index in the 1958 British birth cohort: associations with parental obesity. *ArchDisChild*. 1997;77(5):376-81.
23. Wrotniak BH, Shults J, Butts S, Stettler N. Gestational weight gain and risk of overweight in the offspring at age 7 y in a multicenter, multiethnic cohort study. *AmJClinNutr*. 2008;87(6):1818-24.
24. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J ClinEndocrinolMetab*. 2009;94(11):4275-83.
25. Desai M, Jellyman JK, Han G, Beall M, Lane RH, Ross MG. Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211(3):237-.
26. Hermann GM, Dallas LM, Haskell SE, Roghair RD. Neonatal macrosomia is an independent risk factor for adult metabolic syndrome. *Neonatology*. 2010;98(3):238-44.
27. Sherman M, Liu MM, Birnbaum S, Wolf SE, Minei JP, Gatson JW. Adult obese mice suffer from chronic secondary brain injury after mild TBI. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):171.
28. Wang Q, Yuan J, Yu Z, Lin L, Jiang Y, Cao Z, et al. FGF21 Attenuates High-Fat Diet-Induced Cognitive Impairment via Metabolic Regulation and Anti-inflammation of Obese Mice. *Mol Neurobiol*. 2018;55(6):4702-17.
29. Baufeld C, Osterloh A, Prokop S, Miller KR, Heppner FL. High-fat diet-induced brain region-specific phenotypic spectrum of CNS resident microglia. *Acta Neuropathol*. 2016;132(3):361-75.
30. Sriram K, Benkovic SA, Miller DB, O'Callaghan JP. Obesity exacerbates chemically induced neurodegeneration. *Neuroscience*. 2002;115(4):1335-46.
31. Luquet S, Perez FA, Hnasko TS, Palmiter RD. NPY/AgRP neurons are essential for feeding in adult mice but can be ablated in neonates. *Science*. 2005;310(5748):683-5.
32. Desai M, Li T, Ross MG. Hypothalamic neurosphere progenitor cells in low birth-weight rat newborns: Neurotrophic effects of leptin and insulin. *Brain Research*. 2011;1378:29-42.
33. Walsh RJ, Brawer JR. Cytology of the arcuate nucleus in newborn male and female rats. *J Anat*. 1979;128(Pt 1):121-33.
34. Walsh RJ, Brawer JR, Naftolin F. Early postnatal development of the arcuate nucleus in normal and sexually reversed male and female rats. *J Anat*. 1982;135(Pt 4):733-44.
35. Salvi R, Arsenijevic Y, Giacomini M, Rey JP, Voirol MJ, Gaillard RC, et al. The fetal hypothalamus has the potential to generate cells with a gonadotropin releasing hormone (GnRH) phenotype. *PLoS ONE*. 2009;4(2):e4392.
36. Miller FD, Gauthier AS. Timing is everything: making neurons versus glia in the developing cortex. *Neuron*. 2007;54(3):357-69.



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



37. Sousa-Ferreira L, Alvaro AR, Aveleira C, Santana M, Brandao I, Kugler S, et al. Proliferative hypothalamic neurospheres express NPY, AGRP, POMC, CART and Orexin-A and differentiate to functional neurons. *PLoS ONE*. 2011;6(5):e19745.
38. McNay DE, Pelling M, Claxton S, Guillemot F, Ang SL. Mash1 is required for generic and subtype differentiation of hypothalamic neuroendocrine cells. *MolEndocrinol*. 2006;20(7):1623-32.
39. Pelling M, Anthwal N, McNay D, Gradwohl G, Leiter AB, Guillemot F, et al. Differential requirements for neurogenin 3 in the development of POMC and NPY neurons in the hypothalamus. *DevBiol*. 2011;349(2):406-16.
40. Ishii Y, Bouret SG. Embryonic birthdate of hypothalamic leptin-activated neurons in mice. *Endocrinology*. 2012;153(8):3657-67.
41. Bouret SG, Draper SJ, Simerly RB. Formation of projection pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice. *J Neurosci*. 2004;24(11):2797-805.
42. Bouret SG, Simerly RB. Developmental programming of hypothalamic feeding circuits. *ClinGenet*. 2006;70(4):295-301.
43. Ahima RS, Prabakaran D, Flier JS. Postnatal leptin surge and regulation of circadian rhythm of leptin by feeding. Implications for energy homeostasis and neuroendocrine function. *J ClinInvest*. 1998;101(5):1020-7.
44. Grayson BE, Allen SE, Billes SK, Williams SM, Smith MS, Grove KL. Prenatal development of hypothalamic neuropeptide systems in the nonhuman primate. *Neuroscience*. 2006;143(4):975-86.
45. Kageyama R, Ohtsuka T, Kobayashi T. Roles of Hes genes in neural development. *Dev Growth Differ*. 2008;50 Suppl 1:S97-103.
46. Padilla SL, Carmody JS, Zeltser LM. Pomc-expressing progenitors give rise to antagonistic neuronal populations in hypothalamic feeding circuits. *NatMed*. 2010;16(4):403-5.
47. Toda C, Santoro A, Kim JD, Diano S. POMC Neurons: From Birth to Death. *Annu Rev Physiol*. 2017;79:209-36.
48. Sousa-Ferreira L, Garrido M, Nascimento-Ferreira I, Nobrega C, Santos-Carvalho A, Alvaro AR, et al. Moderate long-term modulation of neuropeptide Y in hypothalamic arcuate nucleus induces energy balance alterations in adult rats. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e22333.
49. Chang GQ, Gaysinskaya V, Karatayev O, Leibowitz SF. Maternal high-fat diet and fetal programming: increased proliferation of hypothalamic peptide-producing neurons that increase risk for overeating and obesity. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(46):12107-19.
50. Desai M, Han G, Ross MG. Programmed hyperphagia in offspring of obese dams: Altered expression of hypothalamic nutrient sensors, neurogenic factors and epigenetic modulators. *Appetite*. 2016;99:193-9.



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



51. Lemes SF, de Souza ACP, Payolla TB, Versutti MD, de Fatima da Silva Ramalho A, Mendes-da-Silva C, et al. Maternal Consumption of High-fat Diet in Mice Alters Hypothalamic Notch Pathway, NPY Cell Population and Food Intake in Offspring. *Neuroscience*. 2018;371:1-15.
52. Rajia S, Chen H, Morris MJ. Voluntary post weaning exercise restores metabolic homeostasis in offspring of obese rats. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(6):574-81.
53. Desai M, Li T, Han G, Guberman C, Ross MG. Maternal obesity and increased risk of offspring metabolic syndrome. *Reprod Sci Suppl*. 2010;17:104A-39.
54. Tamashiro KL, Terrillion CE, Hyun J, Koenig JI, Moran TH. Prenatal stress or high-fat diet increases susceptibility to diet-induced obesity in rat offspring. *Diabetes*. 2009;58(5):1116-25.
55. Seet EL, Yee JK, Jellyman JK, Han G, Ross MG, Desai M. Maternal high-fat-diet programs rat offspring liver fatty acid metabolism. *Lipids*. 2015;50(6):565-73.
56. Bautista CJ, Montano S, Ramirez V, Morales A, Nathanielsz PW, Bobadilla NA, et al. Changes in milk composition in obese rats consuming a high-fat diet. *Br J Nutr*. 2016;115(3):538-46.
57. Chen H, Simar D, Morris MJ. Hypothalamic neuroendocrine circuitry is programmed by maternal obesity: interaction with postnatal nutritional environment. *PLoS ONE*. 2009;4(7):e6259.
58. Kozak R, Richy S, Beck B. Persistent alterations in neuropeptide Y release in the paraventricular nucleus of rats subjected to dietary manipulation during early life. *European Journal of Neuroscience*. 2005;21(10):2887-92.
59. Ross MG, Han G, Beall MH, Desai M. Maternal obesity programs offspring hyperphagia via reduced anorexigenic neurons. *Repro Sci suppl*. 2015;22:S-198.
60. Payolla TB, Lemes SF, de Fante T, Reginato A, Mendes da Silva C, de Oliveira Micheletti T, et al. High-fat diet during pregnancy and lactation impairs the cholinergic anti-inflammatory pathway in the liver and white adipose tissue of mouse offspring. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;422:192-202.
61. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, Thakali K, Badger TM, Andres A, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta*. 2014;35(3):171-7.
62. Challier JC, Basu S, Bintein T, Minium J, Hotmire K, Catalano PM, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*. 2008;29(3):274-81.
63. Dosch NC, Guslits EF, Weber MB, Murray SE, Ha B, Coe CL, et al. Maternal Obesity Affects Inflammatory and Iron Indices in Umbilical Cord Blood. *J Pediatr*. 2016;172:20-8.
64. Wang T, He C, Yu X. Pro-Inflammatory Cytokines: New Potential Therapeutic Targets for Obesity-Related Bone Disorders. *Curr Drug Targets*. 2017;18(14):1664-75.
65. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2001;60(3):349-56.



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



66. Fain JN. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells. *Vitam Horm.* 2006;74:443-77.
67. de Toledo Baldi E, Dias Bobbo VC, Melo Lima MH, Velloso LA, Pereira de Araujo E. Tumor necrosis factor-alpha levels in blood cord is directly correlated with the body weight of mothers. *Obes Sci Pract.* 2016;2(2):210-4.
68. Bugatto F, Fernandez-Deudero A, Bailen A, Fernandez-Macias R, Hervias-Vivancos B, Bartha JL. Second-trimester amniotic fluid proinflammatory cytokine levels in normal and overweight women. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):127-33.
69. Beloosesky R, Weiner Z, Khativ N, Maravi N, Mandel R, Boles J, et al. Prophylactic maternal n-acetylcysteine before lipopolysaccharide suppresses fetal inflammatory cytokine responses. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(6):665-.
70. Beloosesky R, Gayle DA, Amidi F, Nunez SE, Babu J, Desai M, et al. N-acetyl-cysteine suppresses amniotic fluid and placenta inflammatory cytokine responses to lipopolysaccharide in rats. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(1):268-73.
71. Bolton JL, Bilbo SD. Developmental programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16(3):307-20.
72. Ghiani CA, Mattan NS, Nobuta H, Malvar JS, Boles J, Ross MG, et al. Early effects of lipopolysaccharide-induced inflammation on foetal brain development in rat. *ASN Neuro.* 2011;3(4).
73. O'Loughlin E, Pakan JMP, Yilmazer-Hanke D, McDermott KW. Acute in utero exposure to lipopolysaccharide induces inflammation in the pre- and postnatal brain and alters the glial cytoarchitecture in the developing amygdala. *J Neuroinflammation.* 2017;14(1):212.
74. Innis SM. Essential fatty acid transfer and fetal development. *Placenta.* 2005;26 Suppl A:S70-5.
75. Innis SM. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev.* 2007;83(12):761-6.
76. Cinelli G, Fabrizi M, Rava L, Ciofi Degli Atti M, Vernocchi P, Vallone C, et al. Influence of Maternal Obesity and Gestational Weight Gain on Maternal and Foetal Lipid Profile. *Nutrients.* 2016;8(6).
77. Costa SM, Isganaitis E, Matthews TJ, Hughes K, Daher G, Dreyfuss JM, et al. Maternal obesity programs mitochondrial and lipid metabolism gene expression in infant umbilical vein endothelial cells. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(11):1627-34.
78. Cerf ME, Herrera E. High Fat Diet Administration during Specific Periods of Pregnancy Alters Maternal Fatty Acid Profiles in the Near-Term Rat. *Nutrients.* 2016;8(1).
79. Grant WF, Gillingham MB, Batra AK, Fewkes NM, Comstock SM, Takahashi D, et al. Maternal high fat diet is associated with decreased plasma n-3 fatty acids and fetal hepatic apoptosis in nonhuman primates. *PLoS One.* 2011;6(2):e17261.



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



80. Jones HN, Woollett LA, Barbour N, Prasad PD, Powell TL, Jansson T. High-fat diet before and during pregnancy causes marked up-regulation of placental nutrient transport and fetal overgrowth in C57/BL6 mice. *FASEB J.* 2009;23(1):271-8.
81. Yang R, Lirussi D, Thornton TM, Jelley-Gibbs DM, Diehl SA, Case LK, et al. Mitochondrial Ca²⁺(+) and membrane potential, an alternative pathway for Interleukin 6 to regulate CD4 cell effector function. *Elife.* 2015;4.
82. Sun W, Zheng Y, Lu Z, Cui Y, Tian Q, Xiao S, et al. Overexpression of S100A7 protects LPS-induced mitochondrial dysfunction and stimulates IL-6 and IL-8 in HaCaT cells. *PLoS One.* 2014;9(3):e92927.
83. Gloire G, Legrand-Poels S, Piette J. NF-kappaB activation by reactive oxygen species: fifteen years later. *Biochem Pharmacol.* 2006;72(11):1493-505.
84. Yehuda-Shnaidman E, Nimri L, Tarnovscki T, Kirshtein B, Rudich A, Schwartz B. Secreted human adipose leptin decreases mitochondrial respiration in HCT116 colon cancer cells. *PLoS One.* 2013;8(9):e74843.
85. Palomba L, Silvestri C, Imperatore R, Morello G, Piscitelli F, Martella A, et al. Negative Regulation of Leptin-induced Reactive Oxygen Species (ROS) Formation by Cannabinoid CB1 Receptor Activation in Hypothalamic Neurons. *J Biol Chem.* 2015;290(22):13669-77.
86. Hirabara SM, Curi R, Maechler P. Saturated fatty acid-induced insulin resistance is associated with mitochondrial dysfunction in skeletal muscle cells. *J Cell Physiol.* 2010;222(1):187-94.
87. Patkova J, Andel M, Trnka J. Palmitate-induced cell death and mitochondrial respiratory dysfunction in myoblasts are not prevented by mitochondria-targeted antioxidants. *Cell Physiol Biochem.* 2014;33(5):1439-51.
88. Xavier JM, Rodrigues CM, Sola S. Mitochondria: Major Regulators of Neural Development. *Neuroscientist.* 2016;22(4):346-58.
89. Bernstein E, Caudy AA, Hammond SM, Hannon GJ. Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference. *Nature.* 2001;409(6818):363-6.
90. Fineberg SK, Kosik KS, Davidson BL. MicroRNAs potentiate neural development. *Neuron.* 2009;64(3):303-9.
91. Vo NK, Cambronne XA, Goodman RH. MicroRNA pathways in neural development and plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2010;20(4):457-65.
92. Schneeberger M, Altirriba J, Garcia A, Esteban Y, Castano C, Garcia-Lavandeira M, et al. Deletion of miRNA processing enzyme Dicer in POMC-expressing cells leads to pituitary dysfunction, neurodegeneration and development of obesity. *Mol Metab.* 2012;2(2):74-85.
93. Croizier S, Park S, Maillard J, Bouret SG. Central Dicer-miR-103/107 controls developmental switch of POMC progenitors into NPY neurons and impacts glucose homeostasis. *Elife.* 2018;7.
94. Ungvari Z, Tucsek Z, Sosnowska D, Toth P, Gautam T, Podlutzky A, et al. Aging-induced dysregulation of



Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: mfusaro@unicamp.br



dicer1-dependent microRNA expression impairs angiogenic capacity of rat cerebromicrovascular endothelial cells. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013;68(8):877-91.

95. Eder H. [The visual method for inspecting film processing in accordance with Section 16 of the German X-ray Ordinance (the Bavarian alternative). Fundamental principles and initial results]. *Aktuelle Radiol.* 1991;1(4):159-63.

96. Vendrell J, Chacon MR. TWEAK: A New Player in Obesity and Diabetes. *Front Immunol.* 2013;4:488.

97. Lambert M, Pepin G, Peralta-Zaragoza O, Matusiak R, Ly S, Landry P, et al. TWEAK Negatively Regulates Human Dicer. *Noncoding RNA.* 2016;2(4).

98. Xue X, Cao AT, Cao X, Yao S, Carlsen ED, Soong L, et al. Downregulation of microRNA-107 in intestinal CD11c(+) myeloid cells in response to microbiota and proinflammatory cytokines increases IL-23p19 expression. *Eur J Immunol.* 2014;44(3):673-82.

99. Lapillonne A, Bronsky J, Campoy C, Embleton N, Fewtrell M, Fidler Mis N, et al. Feeding the Late and Moderately Preterm Infant: A Position Paper of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;69(2):259-70.

100. Haschke F, Haiden N, Detzel P, Yarnoff B, Allaire B, Haschke-Becher E. Feeding patterns during the first 2 years and health outcome. *Ann Nutr Metab.* 2013;62 Suppl 3:16-25.

101. Vaidya H, Cheema SK. Breastmilk with a high omega-6 to omega-3 fatty acid ratio induced cellular events similar to insulin resistance and obesity in 3T3-L1 adipocytes. *Pediatr Obes.* 2018;13(5):285-91.

102. Plagemann A, Harder T, Franke K, Kohlhoff R. Long-term impact of neonatal breast-feeding on body weight and glucose tolerance in children of diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2002;25(1):16-22.

103. Prentice PM, Schoemaker MH, Vervoort J, Hettinga K, Lambers TT, van Tol EAF, et al. Human Milk Short-Chain Fatty Acid Composition is Associated with Adiposity Outcomes in Infants. *J Nutr.* 2019;149(5):716-22.

104. Alderete TL, Autran C, Brekke BE, Knight R, Bode L, Goran MI, et al. Associations between human milk oligosaccharides and infant body composition in the first 6 mo of life. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(6):1381-8.

105. Haschke F, Grathwohl D, Detzel P, Steenhout P, Wagemans N, Erdmann P. Postnatal High Protein Intake Can Contribute to Accelerated Weight Gain of Infants and Increased Obesity Risk. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser.* 2016;85:101-9.

106. Neville MC, Picciano MF. Regulation of milk lipid secretion and composition. *Annu Rev Nutr.* 1997;17:159-83.

107. Del Prado M, Villalpando S, Gordillo J, Hernandez-Montes H. A high dietary lipid intake during pregnancy and lactation enhances mammary gland lipid uptake and lipoprotein lipase activity in rats. *J Nutr.* 1999;129(8):1574-8.

108. Guidotti S, Jonas I, Schubert KA, Garland T, Jr., Meijer HA, Scheurink AJ, et al. High-saturated fat-sucrose feeding affects lactation energetics in control mice and mice selectively bred for high wheel-running behavior. *Am*



UNICAMP

Universidade de Campinas
Faculdade de Ciências Aplicadas
Profa. Dra. Maria Claudia G. Oliveira
Coordenadora do PPG-CNEM
Limeira, São Paulo, Brasil
Email: m fusaro@unicamp.br



J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2013;305(12):R1433-40.

109. Del Prado M, Delgado G, Villalpando S. Maternal lipid intake during pregnancy and lactation alters milk composition and production and litter growth in rats. J Nutr. 1997;127(3):458-62.



Área Acadêmica

R. Pedro Zaccaria, 1300 – Jd. Santa Luiza – Limeira/SP - CEP 13.484-350

Telefones: (19)3701-6704 FAX: (019) 37016680

posgrad@fca.unicamp.br - www.fca.unicamp.br

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Nutrição, do Esporte e Metabolismo

Programa Nacional de Pós-Doutorado

Anexo III - Portaria nº. 086 de 03 de julho de 2013

Foreign Researcher Curriculum Vitae

1. Professional data/activity			
Full name		Date of birth	Country
E-mail			
Institution		Present position	
Department			Start date (month/year)
Office address			P.O. box
City	State/Province	Country	Zip code
Phone number ()	Extension	Fax number ()	
2. Academic background			
Degree	Field of knowledge		Start / End date
	Institution	city	Country
Degree	Field of knowledge		Start / End date
	Institution	city	Country
Degree	Field of knowledge		Start / End date
	Institution	city	Country
Degree	Field of knowledge		Start / End date
	Institution	city	Country
Degree	Field of knowledge		Start / End date
	Institution	city	Country
3. Research interests			
4. Current position			
Managerial and/or administrative activity			

