



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

THAYS MARIA LEÔNCIO

**PPARs NO CÂNCER DE FÍGADO: SINTENIA E INTERAÇÕES APLICADOS A
MEDICINA EVOLUTIVA**

RECIFE
2024

THAYS MARIA LEÔNÇIO

**PPARs NO CÂNCER DE FÍGADO: SINTENIA E INTERAÇÕES APLICADOS A
MEDICINA EVOLUTIVA**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal Rural de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof.^a Nara Suzy Aguiar de Freitas.

Co-orientador: Prof. Dr^o. Paulo Roberto Eleutério de Souza.

RECIFE

2024

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal Rural de Pernambuco
Sistema Integrado de Bibliotecas
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

L582p Leôncio, Thays Maria
PPARs no câncer de fígado: sintenia e interações aplicados a medicina evolutiva / Thays Maria Leôncio.
- 2024.
95 f. : il.

Orientadora: Nara Suzy Aguiar de Freitas.
Coorientador: Paulo Roberto Eleuterio de Souza.
Inclui referências.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco,
Bacharelado em Ciências Biológicas, Recife, 2024.

1. Evolução. 2. Biomarcadores. 3. Doenças hepáticas. 4. Fenótipos saudáveis. I. Freitas, Nara Suzy Aguiar de, orient. II. Souza, Paulo Roberto Eleuterio de, coorient. III. Título

THAYS MARIA LEÔNÇIO

**PPARs NO CÂNCER DE FÍGADO: SINTENIA E INTERAÇÕES APLICADOS A
MEDICINA EVOLUTIVA**

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal Rural de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Membros da Banca de Monografia defendida no dia 26 de fevereiro de 2024.

Prof.^a Nara Suzy Aguiar de Freitas (Orientadora- UFRPE)

Dr.^a Jeyce Kelle Ferreira de Andrade (Membro Titular-UFRPE)

M.Sc. Dayane da Silva Santos (Membro Titular-UFPE)

Dr.^a Iêda Ferreira de Oliveira (Membro Suplente-UFRPE)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, ao meu Deus, autor da minha história. A sua infinita misericórdia é o que me faz firme a cada dia e foi, também, o que me deu forças em todo esse projeto.

Agradeço à minha família, minha mãe Etiene, meu pai Adriano e meu irmão Lucas, que sempre estão comigo em todos os momentos da minha vida, sempre me apoiando e me incentivando em cada passo. Obrigada por todo amor e paciência não só na jornada acadêmica, mas em todas as áreas. Obrigada por serem minha família.

Agradeço à minha orientadora, a prof.^a Nara Freitas, que desde o início embarcou nesse projeto junto comigo, sempre me ajudando, segurando na minha mão e me preparando para além de ser profissional, ser mais cidadã. Vou levar seus ensinamentos para toda a vida.

Agradeço ao meu co-orientador, o prof. Paulo Souza, que também esteve comigo desde o começo, me incentivou e deu apoio nesse trabalho.

Gostaria de agradecer imensamente às minhas amigas, parceiras de graduação, Ariane, Tereza e Tatiana. Obrigada por sempre estarem comigo nessa jornada, pelo apoio e estímulo. Essa fase não seria a mesma sem vocês.

Agradeço à Universidade Federal Rural de Pernambuco, pela oportunidade de realizar a graduação e ter me proporcionado conhecimentos enriquecedores.

Por fim, agradeço a todos que torcem por mim e pela realização de meus projetos.

Muito obrigada!

“Porque vós, irmãos, fostes chamados à liberdade. Não useis, então, da liberdade para dar ocasião à carne, mas servi-vos uns aos outros pelo amor.”

Gálatas 5:13

RESUMO

O câncer de fígado é o sexto mais frequente em diagnóstico e terceiro em causa de óbitos. Os receptores nucleares ativados por proliferador de peroxissoma (PPARs) são um grupo gênico que atuam como fatores de transcrição e recentemente indicados como potenciais terapêuticos para o câncer de fígado. Assim, estudamos os genes PPARs associados com suas interações e sintenias em uma abordagem de medicina evolutiva do câncer hepático. A seleção da família de PPARs e análise primária de suas funções foram obtidas a partir das plataformas NCBI e UniProt. A busca das interações gênicas foi realizada pela rede de associação de proteínas no banco de dados STRING, para os subtipos PPAR α , PPAR δ e PPAR δ e a análise de sintenia desse grupo gênico foi efetuada. O retorno das informações apontaram que o conjunto de genes e produtos gênicos avaliados possuem múltiplas funcionalidades de magnitude e complexidade variadas, sendo relacionadas com o metabolismo hepático e seus fatores de risco ou não com o câncer de fígado. Além de serem unidades mendelianas, também possuem, principalmente, efeitos pleiotrópicos positivos e negativos, envolvidos direta ou indiretamente com doenças hepáticas ou fenótipos saudáveis, como nas atividades relacionadas ao funcionamento da tireóide, espermatogênese, formação e diferenciação óssea, controle da saciedade, ciclo circadiano, entre outras. Essas análises que apenas se iniciam mostram-se promissoras para um prognóstico precoce envolvendo não só as interações moleculares dos PPARs, mas suas posições no genoma. Neste viés, os genes também são modulados ora para desenvolver sua expressão tumorigênica, ora não, sugerindo que o estudo deles primariamente focado em um fenótipo saudável pode facilitar ações preventivas. Essa abordagem básica da medicina evolutiva apontou novos alvos de biomarcadores para o carcinoma hepatocelular que podem ser efetivamente úteis para avaliações genéticas futuras, visando uma melhor prevenção de agravos e promoção da saúde.

Palavras-chave: Evolução; Biomarcadores; Doenças hepáticas; Fenótipos saudáveis.

ABSTRACT

Liver cancer is the sixth most common diagnosis and the third cause of death. Peroxisome proliferator-activated nuclear receptors (PPARs) are a group of genes that act as transcription factors and have recently been indicated as potential therapeutics for liver cancer. Thus, we studied the PPARs genes associated with their interactions and synteny in an evolutionary medicine approach to liver cancer. The selection of the PPAR family and the primary analysis of their functions were obtained on the NCBI and UniProt platforms. The search for gene interactions was carried out using the protein association network in the STRING database, for the PPAR, PPAR and PPAR subtypes and the synteny analysis of this gene group was carried out. The return of information indicated that the set of genes and gene products evaluated have multiple functionalities of varying magnitude and complexity, being related to liver metabolism and its risk factors or not with liver cancer. In addition to being Mendelian units, they also mainly present positive and negative pleiotropic effects, directly or indirectly involved with liver diseases or healthy phenotypes, such as activities related to thyroid function, spermatogenesis, bone formation and differentiation, satiety control, circadian cycle, among others. These analyzes that are just beginning show promise for an early prognosis involving not only the molecular interactions of PPARs, but their positions in the genome. In this sense, genes are also modulated sometimes to develop their tumorigenic expression, sometimes not, suggesting that their study focused mainly on a healthy phenotype can facilitate preventive actions. This basic approach to evolutionary medicine identified new biomarker targets for hepatocellular carcinoma that could be effectively useful for future genetic evaluations, aiming to better prevent diseases and promote health.

Keywords: Evolution; Biomarkers; Liver diseases; Healthy phenotypes.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: (A): Região N-terminal. (B) Domínio de ligação ao DNA com torção de zinco. (C) Região dobradiça. (D) Domínio de ligação ao ligante. (E) Domínio C-terminal.18

Figura 2: Atuações particulares das interações únicas de PPAR α e relação com o metabolismo hepático. **(A)** Interação com *LIPIN1*: Age na regulação do metabolismo lipídico, no citoplasma promove a síntese de triglicerídeos e lipídios, no núcleo promove a oxidação de ácidos graxos (AG) e enzima lipogênica e interage com fatores de transcrição PPAR α e PPARGC1A. Na presença de álcool etílico há aumento da sua expressão e inibição da oxidação de AG e VLDL-TAG, provocando DHGA. **(B)** Interação com *PER2*: Atua na regulação do metabolismo circadiano. Mutações desse gene no fígado promovem aumento da proliferação celular, instabilidade genômica e inflamação, fatores possíveis para a carcinogênese hepática. **(C)** Interação com *XPR1*: Atua na homeostase de fosfato. A sua deleção associada a glicose nas células beta do pâncreas resultando em aumento de fosfato o que contribui para a secreção de insulina. **(D)** Interação com *FABP1*: Atua no metabolismo lipídico no fígado e o aumento da concentração plasmática de sua proteína promove a elevação da DHGNA na DM2. Essa expressão também é correlacionada positivamente com VEGFA, evidenciando papel crítico na metástase, angiogênese e CHC. Também atua no metabolismo de ácido graxos associado ao PPAR α , provocando aumento de EH. **(E)** Interação com *HSP90AA1*: A proteína age em resposta ao estresse celular, possui abundante expressão em células tumorais, o que promove os processos de metástase, angiogênese e escape imunológico. A sua expressão está associada com DHGNA e CHC. **(F)** Interação com *JUN*: Age como proto-oncogene, em processos de progressão do ciclo celular e tumorigênese hepática e atua em resposta a estímulos inflamatórios. Pode estar relacionado no CHC com a hepatite e a associação com a alimentação gordurosa favorece a progressão de DHGNA para EHNA.35

Figura 3: Atuações particulares das interações únicas de PPAR δ e relação com o metabolismo hepático. **(A)** Interação com *RXR β* : É um receptor de ácido retinóico que participa da regulação da homeostase lipídica. A ligação desse receptor com PPAR promove a regulação da expressão de genes que codificam proteínas presentes na regulação da beta oxidação e captação de ácidos graxos e adipogênese. Observações de sua deleção em camundongos causa prejuízo no processo de espermição e permite o acúmulo de lipídeos e colesterol nas células de sertoli. **(B)** Interação com *RXR γ* : Age na atuação do metabolismo lipídico e pode ter relação com o câncer de tireóide, demonstrando alta expressão na patologia. Possui relação com a suscetibilidade da DMG. Essas duas condições acometem o funcionamento habitual do metabolismo celular, promovendo risco para o CHC. **(C)** Interação com *FABP5*: O produto gênico FABP5 tem expressão em tecidos do metabolismo lipídico e a sua atuação em adipócitos e macrófagos promove papel central em diversas características de doenças metabólicas e inflamatórias, como obesidade, falta de insulina, DM2 e DMG. Esta proteína também é correlacionada com a progressão do tumor, invasão e metástase de alguns cânceres, incluindo o CHC. **(D)** Interação com *PDHB*: Participa do metabolismo de piruvato em que a redução da substância glutamina apoia a sobrevivência e proliferação de células malignas no câncer de fígado. Em condições de hipóxia, pode haver baixa expressão do gene, resultando na ativação do metabolismo glicolítico nas células

cancerígenas. **(E)** Interação com *CTNNB1*: A perda de função desse gene ativa a via oncogênica Wnt, que em conjunto com a mutação, tem sido relacionada a elevação do crescimento tumoral do CHC e associação desse câncer com o VHC. A sinalização Wnt também está associada ao aumento de adipócitos, resistência à insulina e DM2, características que podem desenvolver a EHNA.36

Figura 4: Atuações particulares das interações únicas de PPAR δ e relação com o metabolismo hepático. **(F)** Interação com *HNF1A*: No fígado, este gene atua regulando genes específicos do órgão, atuando no metabolismo lipídico e de glicose e supressão tumoral. No pâncreas, *HNF1A* regula genes específicos envolvidos na secreção, maturação e crescimento de células beta pancreáticas. A sua mutação de perda de função, promove aumento no crescimento e desenvolvimento de células tumorais hepáticas e disfunção das células beta do pâncreas, que são um risco para o desenvolvimento de DMG e DM2. Também resulta em resposta prejudicada da secreção de insulina a níveis altos de glicose, que pode desencadear a MODY3. **(G)** Interação com PPAR α : O produto gênico participa como regulador no metabolismo lipídico. No fígado, age na regulação de ácidos graxos e no processo de cetogênese associada ao jejum. A baixa expressão hepática de PPAR α é relacionada com a presença de EHNA, patologia identificada por esteatose hepática, resistência à insulina e aumento da resposta inflamatória. **(H)** Interação com *CD36*: O seu produto gênico promove a captação de ácidos graxos e sua alta expressão no fígado estimula uma elevação na captação hepática de ácidos graxos livres e no armazenamento de triglicerídeos, o que pode incentivar o início do fígado gorduroso e contribuir para a progressão da EHNA. O CD36 também tem função de promover a progressão maligna e metástase em cânceres.37

Figura 5: Atuações particulares das interações únicas de PPAR γ e relação com o metabolismo hepático. **(A)** Interação *NCOA2*: O produto gênico de *NCOA2* age no controle da homeostase metabólica de glicose, metabolismo energético e metabolismo circadiano. A deleção do gene promove a proliferação de células tumorais hepáticas e perturbação no metabolismo circadiano, favorecendo a DHGNA que pode predispor CHC e cirrose. **(B)** Interação *MED1*: Este gene está presente no microambiente tumoral, expressões elevadas têm sido associadas a progressão e formação de CHC. O gene atua na regulação da autofagia hepática em que a sua baixa expressão promove diminuição desse processo, desregulando o metabolismo hepático. A sua baixa expressão associada a DHGNA desenvolve diminuição da autofagia hepática e também da beta-oxidação, o que colabora para o surgimento de esteatose hepática. **(C)** Interação *RELA*: O produto gênico *RELA* tem associação com o NF- κ B, o qual é um importante regulador das respostas imunológicas e inflamatórias. A inibição do gene *RELA* pode promover inativação da atividade do NF- κ B nos adipócitos, aumentando o risco de apoptose e inflamação em condições de obesidade.38

Figura 6: Atuações particulares das interações conjuntas de PPAR α , PPAR δ e PPAR γ e relação com o metabolismo hepático. **(A)** Interação com *NCOR1*: O produto gênico desse gene possui atuação na repressão de genes lipogênicos, como PPAR γ , na inibição da oxidação gordurosa hepática, na do receptor nuclear PPAR α e cetogênese. Essas inibições promovem o controle ou diminuição de algumas doenças metabólicas, como DHGNA, EHNA e DM2. **(B)** Interação com *NCOR2*: Esse corepressor atua na homeostase metabólica lipídica e de glicose e age na inibição de receptores nucleares. Também desenvolve ação na regulação epigenética da expressão gênica. Os corepressores *NCOR1* e *NCOR2* possuem relação com a enzima HDAC3, que juntos, formam um complexo de coregulador

fisiológico importante para o fígado. Também possuem relação, de maneira distinta, com o hormônio da tireóide. **(C)** Interação com *NCOA1*: É indicado que possui envolvimento no aumento da proliferação celular, metástase e do hormônio leptina. A falha desse coativador pode provocar a redução do hormônio leptina e, conseqüentemente, uma maior ingestão alimentar, provocando obesidade. **(D)** Interação com *PPARGC1A*: Está envolvido na regulação do metabolismo de carboidratos e gliconeogênese hepática. A deficiência ou níveis baixos do seu produto gênico associado a dietas gordurosas, pode provocar resistência à insulina e aumento da gliconeogênese hepática, processos desencadeadores de DHGNA e DM2. **(E)** Interação com *RXR α* : Esse retinóide atua na homeostase metabólica lipídica e no metabolismo de colesterol. A sua baixa expressão promove atuação na fibrogênese hepática, a qual predispõe CHC e cirrose.39

Figura 7: Atuações particulares das interações conjuntas de PPAR α /PPAR δ e PPAR δ /PPAR γ e relação com o metabolismo hepático. **(A)** Interação com *SIRT1*: O produto gênico sirtuína 1 tem papel na regulação do metabolismo lipídico hepático e coordena o estresse oxidativo hepático e inflamação hepática. Indica-se que a deleção de *SIRT1* no fígado de camundongos, resulta em acúmulo de gotículas lipídicas, em conjunto com níveis mais elevados de triglicerídeos e ácidos graxos livres, processos desenvolvedores de DHGNA e DHGA, associada ao consumo de álcool. Essa inibição também favorece a resistência à insulina, e hiperglicemia que podem promover distúrbios metabólicos. **(B)** Interação com *EP300*: O produto gênico EP300 desempenha função na regulação da proliferação celular, diferenciação celular, ciclo celular e apoptose. A expressão positiva dessa proteína no CHC participa no crescimento e gravidade do câncer. Já a expressão negativa é relevante na atividade antitumoral. **(C)** Interação *CREBBP*: Esse gene participa da regulação da expressão gênica e codifica a proteína CREB. Essa proteína quando ativada no tecido adiposo em condições de obesidade pode possibilitar o desenvolvimento da resistência à insulina. A sua atividade hepática no DM2 promove resistência a insulina e hiperglicemia. EP300 e CREBBP possuem atuação conjunta, em que as suas expressões irregulares estão associadas a tumorigênese e progressão de tumores hematológicos.40

Figura 8: Sintências de PPARs conforme as anotações no contexto genômico do NCBI. (A) Sintências de PPAR α . (B) Sintências de PPAR δ . (C) Sintências de PPAR γ . Pontos em azul indicam separações variáveis dos números de pares de bases. ...41

Quadro 1: Interações únicas de PPAR α , anotações pertinentes e referências.	26
Quadro 2: Interações únicas de PPAR δ , anotações pertinentes e referências.	27
Quadro 3: Interações únicas de PPAR γ , anotações pertinentes e referências.	28
Quadro 4: Interações em conjunto da família de PPARs, anotações pertinentes e referências.	29
Quadro 5: Interações em conjunto de PPAR α /PPAR δ , anotações pertinentes e referências.	29
Quadro 6: Interação em conjunto de PPAR δ /PPAR γ , anotações pertinentes e referência.	30
Quadro 7: Interações da família de PPARs, patologias relacionadas e referências.	30
Quadro 8: Sintenias de PPAR α , anotações pertinentes e referências.	41
Quadro 9: Sintenias de PPAR δ , anotações pertinentes e referências.	42
Quadro 10: Sintenias de PPAR γ , anotações pertinentes e referências.	43
Quadro 11: Sintenias da família de PPARs, patologias relacionadas e referências.	44

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. REFERENCIAL TEÓRICO	15
2.1 CÂNCER DE FÍGADO	15
2.2 FAMÍLIA DE PPARs E SUAS FUNÇÕES NO FÍGADO	16
2.3 ESTRUTURA BÁSICA DOS PPARs	17
2.4 INTERAÇÕES DE PPARs E MEDICINA EM REDE	18
2.5 MEDICINA EVOLUTIVA	19
3. OBJETIVOS	22
3.1 OBJETIVO GERAL	22
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO	22
4. MATERIAL E MÉTODOS	23
4.1 SELEÇÃO DA FAMÍLIA DE PPARs	23
4.2 INTERAÇÕES GÊNICAS	23
4.3 SINTENIAS DOS PPARs	23
5. RESULTADOS	25
5.1 IDENTIFICAÇÃO DA FAMÍLIA DE PPARs	25
5.2 ANÁLISE DE INTERAÇÕES DA FAMÍLIA DE PPARs	25
5.3 SINTENIAS.....	41
6. DISCUSSÃO	47
6.1 INTERAÇÕES GÊNICAS DE PPARs E SUAS ATUAÇÕES	47
6.1.1 Interações únicas de PPAR α	47
6.1.2 Interações únicas de PPAR δ	50
6.1.3 Interações únicas de PPAR γ	54
6.1.4 Interações em conjunto de PPAR α , PPAR δ e PPAR γ	55
6.1.5 Interações em conjunto de PPAR α /PPAR δ e PPAR δ /PPAR γ	59
6.2 SINTENIA DE PPARs	60
6.2.1 Sintenias de PPAR α	61
6.2.2 Sintenias de PPAR δ	63
6.2.3 Sintenias de PPAR γ	65
6.3 CORRELAÇÕES ENTRE INTERATOMAS E SINTENIAS DE PPARs	68
7. CONCLUSÃO	72
8. REFERÊNCIAS	73

1. INTRODUÇÃO

O câncer de fígado é uma neoplasia maligna em que são diagnosticadas mais de 800.000 pessoas por ano em todo o mundo, tendo uma incidência mais do que triplicada e taxas de mortalidade dobradas desde 1980 (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2023). Esse tumor representa o sexto câncer mais frequentemente diagnosticado e a terceira causa de morte mais comum relacionada ao câncer em todo o mundo, possuindo mais de 900.000 novos casos e mais de 830.000 mortes no ano de 2020 (SINGAL; KANWAL; LLOVET, 2023; SUNG et al., 2021). É uma patologia crescente nas populações do mundo, e que desencadeia complicações hepáticas, como infecções e doenças crônicas, provoca sofrimento e compromete a saúde pública.

O fígado é um órgão que desempenha diversas funções no corpo, atuando, por exemplo, no metabolismo de nutrientes (lipídios, carboidratos e proteínas), absorção especialmente de gorduras e decomposição de resíduos tóxicos no sangue. As principais células do fígado são os hepatócitos, de onde se originam os hepatocarcinomas, um dos tumores malignos mais comum do trato digestivo (RUDRAIAH; ZHANG; WANG, 2016).

Esse tumor hepático pode ser bastante agressivo e compreende um crescimento acelerado e incomum dos tecidos e células do fígado (RUDRAIAH; ZHANG; WANG, 2016). O Carcinoma Hepatocelular (CHC) é o tipo mais comum de câncer de fígado primário (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2023), representando mais de 80% dos cânceres desse órgão, sendo relacionado como uma das três principais causas de morte associada ao câncer em 46 países (RUMGAY et al., 2012).

A prevenção de doenças é um dos meios que mais beneficia a qualidade de vida dos indivíduos, pois permite uma redução do possível acometimento da enfermidade. A prevenção do carcinoma hepatocelular pode ser relacionada em três parâmetros: prevenção primária, a qual baseia-se nos fatores de risco e tratamento na fase inicial; prevenção secundária, visa a prevenção da progressão da doença, baseando-se nos mecanismos das causas de carcinogenicidade e prevenção terciária, que baseia-se na suspensão da progressão do câncer, visando a diminuição da recidiva após o tratamento curativo bem efetivado (OZEN; DAYANCE, 2016; SCHUTTE; BALBISI; MALFERTHEINER, 2016). Além disso, a análise da

doença não somente de forma individual é um parâmetro de relevância para a genômica do câncer. Um novo modelo em crescimento da medicina em rede tem ocasionado mudanças na maneira de definição e análise das doenças humanas. Essa abordagem em rede revela a interação de variados processos moleculares na expressão patofenótipo, em vez de observar uma doença como uma entidade independente (CALDERA et al., 2017). Ademais, perceber também as sucessivas atualizações funcionais do genoma que remodelam a forma como essas doenças atuam e são enxergadas.

Nesse contexto, os genes Receptores Ativados por Proliferador de Peroxissoma (PPARs) fazem parte da família de receptores nucleares, os quais são fatores de transcrição modulados por ligantes, que desempenham papéis em diversos processos reguladores, como proliferação, diferenciação e metabolismo celular, possuindo conexão com patologias hepáticas, incluindo o câncer (RUDRAIAH; ZHANG; WANG, 2016).

A análise de um novo genoma inclui a genômica comparativa, que revela a estrutura dos genomas em blocos sintênicos. Os blocos gênicos representam-se com características conservadas e essas referem-se à colinearidade das unidades gênicas que podem indicar a co-expressão conjunta (GHIURCUTA; MORET, 2014; PACI et al., 2021).

Nesse sentido, a análise dos PPARs e de suas correlações foram investigadas em um contexto de entendimento do funcionamento padrão das funções dos genes e produtos gênicos, por meio de revisões de literatura e plataformas, sendo um estudo que contribui para o desenvolvimento da medicina evolutiva, a qual amplifica o conhecimento sobre a doença, promovendo o desenvolvimento de novos biomarcadores para auxiliar nos tratamentos, revelando também os fatores de risco, relevantes para o cuidado preventivo.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 CÂNCER DE FÍGADO

As neoplasias malignas são um dos principais problemas de saúde pública para a população mundial, sendo responsáveis como uma das mais relevantes causas de morte. Além disso, também favorece a baixa expectativa de vida, em que a doença é a primeira ou a segunda principal causa de morte antes dos 70 anos de idade, na maior parte dos países. Há um rápido aumento do impacto da mortalidade e incidência de câncer na população mundial, sendo a mudança de comportamento e do ambiente, surtindo efeitos na dieta, exposição a poluentes ambientais e mobilidade, por exemplo, que contribuem para a elevação da incidência e mortalidade desta patologia (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022; SUNG et al., 2021).

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2022), estima-se que ocorrerão 704 mil novos casos de câncer no triênio de 2023 a 2025, no Brasil e, de acordo com esse mesmo órgão federal, a estimativa de casos novos de câncer de fígado para o mesmo triênio, é de 10.700 casos a cada ano, representando um risco estimado de 4, 95 casos por 100 mil habitantes. Destes, 6.390 correspondem ao sexo masculino e 4.310 ao sexo feminino.

O câncer de fígado difere em duas condições: é classificado em primário, no qual ele inicia-se no fígado, ou secundário, em que o tumor maligno surge em outro órgão e atinge o fígado pelo processo de metástase. Na categoria primária existem os tipos: carcinoma hepatocelular (CHC), angiossarcoma e hemangiossarcoma, colangiocarcinoma intra-hepático e hepatoblastoma, já na categoria secundária, os tipos são: hemangioma, adenoma hepático e hiperplasia nodular focal. Destes, o carcinoma hepatocelular ou hepatocarcinoma é um dos mais comuns (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2023). Em 46 países, o CHC está entre as três principais causas de mortes associadas ao câncer e entre uma das cinco principais em 90 países, sendo responsável por mais de 80% dos cânceres de fígado (RUMGAY et al., 2012).

A incidência de CHC também está intimamente atrelada aos fatores de risco. Indivíduos acometidos pelo vírus da hepatite B possuem uma variação de risco de 10 a 25% de desenvolver CHC e a infecção crônica pelo vírus da hepatite C

umenta o risco de CHC de 10 a 20 vezes (MCGLYNN; PETRICK; LONDON, 2015; MCGLYNN; PETRICK; EL-SERAG, 2021). O excesso do consumo de álcool foi associado a um risco de 16% (MCGLYNN; PETRICK; EL-SERAGE, 2021) e as síndromes metabólicas, como obesidade, diabetes e hipertensão com um risco elevado de 81% (JINJUVADIA; PATEL; LIANGPUNSAKUL, 2014). A cirrose é o fator de risco predominante no CHC (SINGAL; KANWAL; LLOVET, 2023) e estima-se que 20 a 30% dos indivíduos com doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) progridem para esteato hepatite não alcoólica (EHNA), a qual progride para cirrose em 10 a 20% dos casos (AHMED; WONG; HARRISON, 2015; MCGLYNN; PETRICK; EL-SERAGE, 2021).

2.2 FAMÍLIA DE PPARs E SUAS FUNÇÕES NO FÍGADO

Os PPARs são fatores de transcrição pertencentes à superfamília dos receptores nucleares (WANG et al., 2020) e são apresentados por três subtipos: Receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR α), Receptor delta ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR δ) e Receptor gama ativado por proliferador de peroxissoma (PPAR γ). De forma predominante, o PPAR α é mais abundante no fígado, o PPAR δ no músculo esquelético e o PPAR γ está mais expresso no tecido adiposo (LISS; FINCK, 2016). Esses três integrantes da família PPAR controlam vias metabólicas importantes envolvidas no metabolismo lipídico e energético, pois atuam como sensores para ácidos graxos e derivados dele (KREY et al., 1997; PYPER et al., 2010).

Diante da sua atividade como fatores de transcrição que articulam a expressão de genes alvos específicos, grande parte das funções fisiológicas dos PPARs pode ser explicada (BOUGARNE et al., 2018). Por meio dessa atuação, após a heterodimerização com o receptor retinóide, os PPARs podem se ligar a elementos alvo específicos da sequência na região promotora dos genes alvo para coordenar vários aspectos da fisiologia celular normal, assim como de patologia (BARBIER et al., 2002; LEE; KIM, 2015). Isto abrange homeostase da glicose, metabolismo lipídico, diferenciação celular, inflamação, obesidade, proliferação e câncer (BISHOP-BAILEY, 2009; BOUGARNE et al., 2018). Essa família, além de regular de forma positiva a expressão gênica, os PPARs ativados também podem inibir essa ação interferindo de forma negativa na atividade de fatores de transcrição

pró-inflamatórios, integrando a proteína ativadora-1 (AP-1), transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT) e fator nuclear- KB (NF-KB) (JIANG; TING; SEMENTE, 1998; STAELS et al., 1998), sendo possível que tais mecanismos de transrepressão façam parte nas ações inflamatórias dos PPARs (BOUGARNE et al., 2018).

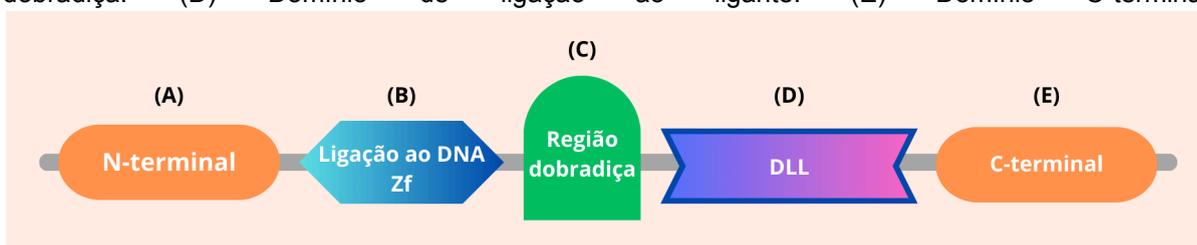
Os receptores nucleares realizam papéis importantes no metabolismo hepático, coordenando diversos aspectos no metabolismo hepático de lipídios e lipoproteínas que podem ser relevantes para a compreensão da patogênese de muitas doenças e para o desenvolvimento de terapêuticas. Eles regulam o colesterol hepático e a homeostase lipídica através de uma rede rigidamente controlada de programas de transcrição. Na homeostase da glicose, os receptores nucleares equilibram a captação de glicose nos tecidos periféricos e a produção e/ou armazenamento de glicose no fígado (RUDRAIAH; ZHANG; WANG, 2016).

Segundo Wang et al. (2020), a investigação em camundongos, de PPAR específicos do fígado, revelou que esses receptores têm contribuições importantes no metabolismo do órgão, mas de maneira distintas nos três subtipos: O PPAR α é ativado por ácidos graxos, participando da sua beta oxidação, provocando aumento do ATP e da cetogênese. Com isso, sendo o principal fator para a beta oxidação e gerador de energia sob um estado não alimentado. Além disso, PPAR α pode influenciar a gravidade da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), que inclui o fenótipo da doença grave esteato hepatite não alcoólica (EHNA). A DHGNA e EHNA podem progredir para cirrose hepática e carcinoma hepatocelular (HU et al., 2017; NAGAYA et al., 2008; TANAKA et al., 2017;); A ativação do PPAR δ pode prevenir dislipidemia, resistência à insulina, obesidade e DHGNA, além de aumentar o catabolismo da glicose no fígado. Seus níveis de expressão são muito maiores no músculo, sendo ativado durante o estado alimentado e no exercício (PALOMER et al., 2018); O PPAR γ é envolvido no metabolismo lipídico e de adipócitos, sendo induzido e ativado no fígado sob condições de sobrecarga de nutrientes e obesidade, atuando no armazenamento de ácidos graxos, como gotículas lipídicas (MATSUSUE et al., 2003, 2008).

2.3 ESTRUTURA BÁSICA DOS PPARS

A maioria dos integrantes da família de receptores nucleares dispõe de estrutura multidomínio com diferentes regiões (Figura 1), incluídas na ligação ao ligante, ligação ao DNA e transativação. Os receptores nucleares representam uma estrutura comum que consiste em uma região N-terminal variável, um domínio central de ligação ao DNA que contém uma estrutura de torção de zinco, uma região de dobradiça flexível, um domínio de ligação ao ligante (DLL) e um domínio C-terminal. O DLL é exclusivo do receptor nuclear e possibilita ligação distinta ao ligante, interações co-reguladoras e dimerização do receptor (SONODA, PEI, EVANS, 2007; TODISCO et al., 2022; WAGNER; ZOLLNER; TRAUNER, 2011). Destes, o domínio de ligação ao DNA e o domínio de ligação ao ligante são mais intensamente conservados entre todos os receptores nucleares (PORTER et al., 2019). As características genéticas da família de PPARs foram bem exploradas por Fruchart et al. (2019), que evidenciaram também papéis terapêuticos e farmacológicos.

Figura 1: (A) Região N-terminal. (B) Domínio de ligação ao DNA com torção de zinco. (C) Região dobradiça. (D) Domínio de ligação ao ligante. (E) Domínio C-terminal.



2.4 INTERAÇÕES DE PPARs E MEDICINA EM REDE

O termo interatoma pode se referir a redes que possuem tipos bastantes diversos de interações e, instrutivamente ele pode ser diferenciado entre interações físicas e funcionais. A primeira envolve o contato físico real entre as biomoléculas participantes, por exemplo, quando as proteínas se montam em um complexo ou ligação receptor-ligante. A segunda pode ser relacionada a qualquer tipo de associação biologicamente relevante, como em redes de co-expressão, em que os genes estão conectados se seus padrões de expressão estiverem fortemente correlacionados (ZHANG; HORVATH, 2005).

Os processos biológicos resultam, em última análise, de uma interação muito dinâmica e regulada de macromoléculas, como interações entre proteínas e DNA ou

RNA ou entre proteínas. A completude de todas essas interações biologicamente relevantes constituem essa rede grande e altamente conectada que é o interatoma. Nesse sentido, o interatoma pode ser interpretado como um mapa para analisar como as alterações genéticas individuais ou várias, se difundem pela rede e perturbam o sistema como um todo. A área emergente da medicina evolutiva em rede utiliza conceitos e ferramentas da teoria de rede para esclarecer este mapa e elucidar a relação entre as perturbações no nível molecular e as manifestações fenotípicas das doenças. Os produtos dos genes não agem isoladamente, mas no contexto de outros genes e proteínas e isso é um obstáculo essencial para traduzir as descobertas no nível do gene em um entendimento mecanicista da patogênese da doença e para estratégias concretas de prevenção, diagnóstico e tratamento (LOSCALZO; BARABÁSI; SILVERMAN, 2017).

A análise das abordagens em crescimento da medicina baseada em redes possibilita múltiplas aplicações biológicas e clínicas potenciais, fornecendo maneiras intuitivas e confiáveis de exploração sistemática da complexidade molecular de uma doença específica, dessa forma, proporcionando à identificação de genes de doenças como alvos potenciais de medicamentos e biomarcadores (FISCON et al., 2018).

Na biologia e na medicina moderna, as redes biomoleculares são bastante utilizadas (BARABÁSI; OLTVAI et al., 2004; CONTE et al., 2020) e foram produzidas para diversos fins diferentes, sendo um dos tipos de rede mais essenciais e comuns a rede de associação proteína-proteína, a qual inclui todos os genes codificadores de proteínas de um determinado genoma e evidencia as suas combinações funcionais (GUALA et al., 2020).

2.5 MEDICINA EVOLUTIVA

A biologia evolutiva é um ramo da ciência que evidencia as mudanças de processos biológicos que acontecem nas espécies ao longo do tempo e, atrelada à medicina evolutiva, formam uma ferramenta para estudar as doenças humanas e suas variações. Por diversos anos, as primeiras aplicações da biologia evolutiva levaram a conceitos antropocêntricos (BRÜNE, 2007; RÜHLI; HENNEBERG, 2013) que objetivavam o melhoramento genético relacionado a indivíduos mais aptos e dominantes, o que atualmente vem tomando novos rumos, propiciando a busca por

entendimento sobre as mudanças fenotípicas e genotípicas das patologias humanas. Esses processos de mudanças que acontecem nos fenótipos de gerações sucessivas é observado pela microevolução e tais alterações podem resultar de modificações das frequências genéticas, sob ação de forças da evolução ou em relação às mudanças nas condições de vida, resultando em respostas fenotípicas adaptativas. As alterações das frequências genéticas fazem parte do processo da reprodução, o qual evidencia a passagem da herança genética transmitida para a próxima geração e envolve os sistemas evolutivos de mutações, seleção, deriva e fluxo gênico. As frequências dos alelos ou dos genótipos podem ser alteradas, durante esse processo, ocasionando mudanças permanentes das respostas imunes ou dos processos fisiológicos, por exemplo (RÜHLI; HENNEBERG, 2013).

Nesse sentido, frequências gênicas podem ser observadas ao decorrer das gerações de forma a integrar o estudo sobre o desenvolvimento de doenças e a procedência de seu tratamento, intencionando práticas que agreguem as gerações futuras (RÜHLI; HENNEBERG, 2013).

A genômica comparativa, a qual visa entender a estrutura e função dos genomas, interpretando o conhecimento obtido sobre alguns genomas para o objeto de estudo, vem sendo explorada em uma abordagem prática e alternativa, em que depende da identificação de blocos de sintenia. Esses blocos possuem sequências genômicas com características bem conservadas, particularidade comumente chamada de colinearidade e são necessários, dentre outros motivos, para o destaque de regiões promissoras para estudos aprofundados e facilitação de comparação do genoma completo ou não, através de ferramentas de visualização. (DARLING et al., 2004; GHIURCUTA; MORET, 2014). Com o tempo, as ferramentas computacionais de elevado desempenho na genômica comparativa ajudaram na descoberta de regiões funcionais dos genomas, antes desconhecidas, agora permitem análises com maior acurácia e precisão sobre potenciais genes na predisposição de doenças e o conhecimento sobre a etiologia e biologia de patologias (NEWELL et al., 2022; RÜHLI; HENNEBERG, 2013; SIVASHANKARI; SHANMUGHAVEL, 2007).

As conexões de co-expressão gênica podem ser utilizadas para relacionar genes de função desconhecida a processos biológicos, para elucidar genes suscetíveis a doenças ou para diferenciar programas regulatórios transcricionais (DAM et al., 2018).

A análise de rede de co-expressão é um método para entender, por meio da expressão genética de múltiplo conjunto gênico, as associações gene-doença e a função genética. Uma perspectiva que elabora redes de genes com tendência a serem coativados em um grupo de amostras e em seguida correlaciona, questiona e analisa essa rede (AMAR; SAFER; SHAMIR, 2013; CALDERA et al., 2017; DAM et al., 2018; RÜHLI; HENNEBERG, 2013).

A medicina evolutiva analisa a vulnerabilidade e as etiologias das doenças humanas de uma óptica humanística (RÜHLI; HENNEBERG, 2013) e tem potencial para estimular inovações transformacionais na área biomédica, nos cuidados clínicos e também na saúde pública. Na perspectiva da saúde pública, parte-se da percepção de que a melhora da saúde dos pacientes não é somente por meio de melhores cuidados clínicos, mas do reconhecimento de que modificações ambientais ao longo do tempo e hábitos de vida modernos tem implicações em patologias humanas atuais, seja no surgimento da doença ou mesmo nas formas de tratamento e prevenção (NATTERSON-HOROWITZ et al., 2023), questões que a medicina evolutiva age para o entendimento.

Nessa perspectiva, a medicina evolutiva é uma proposta para o estudo de muitas enfermidades, destacando também o câncer. Segundo Hochberg et al. (2013), as noções ecológicas e evolutivas podem ser utilizadas para promover intervenções mais eficazes para a prevenção e cuidados dos tumores malignos, tendo o objetivo de controlar a doença ainda no estágio inicial. Assim, por ora, exploramos parte da história básica da genômica comparativa dos genes responsáveis pela família de receptores nucleares PPARs.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as interações e processos de sintonia dos genes responsáveis pela família de receptores ativados por proliferador de peroxissoma (PPARs).

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar genes que interagem com a família de genes PPARs e suas possíveis correlações históricas com o câncer hepático;
- Analisar a sintonia dos genes que produzem PPARs em busca de genes com funções correlatas ao grupo e suas relações evolutivas associadas às anotações genômicas de neoplasia hepática;
- Verificar se os conjuntos de genes selecionados no genoma humano têm relações de fenótipos que indiquem novos biomarcadores.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DA FAMÍLIA DE PPARs

Inicialmente, foram realizadas pesquisas bibliográficas no site *National Center for Biotechnology Information* - NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) na sua base de dados PubMed, em busca de genes relacionados com o câncer de fígado e metabolismo hepático humano. Posteriormente, houve a seleção da família de receptores nucleares PPARs: PPAR α , PPAR δ e PPAR γ , em que a análise primária de suas funções e produtos gênicos foi realizada por meio dos sites NCBI e *Universal Protein* - UniProt (<https://www.uniprot.org/>), assim como em literaturas científicas. No primeiro site, houve a seleção do nome “Gene” na barra esquerda ao lado da barra de pesquisa e foi colocado o nome dos genes, individualmente, na barra de pesquisa. Após isso, foi selecionado o gene presente em *Homo sapiens*. No segundo site, a mesma análise foi feita, em que foi colocado o nome dos genes individuais na barra de pesquisa, sendo selecionado o que está presente em *Homo sapiens*.

4.2 INTERAÇÕES GÊNICAS

Foi realizada a busca das interações gênicas dos três subtipos na rede de associação de proteínas no banco de dados String (<https://string-db.org/>). Nesse banco, foi selecionada a barra de pesquisa e colocado o nome das proteínas da família de PPARs (PPAR α , PPAR δ e PPAR γ), individualmente, e foi selecionado o organismo *Homo sapiens*. Na sequência, houve o retorno das informações dos produtos gênicos nas interações, dos quais foram analisados os seus genes codificadores. A investigação das funções dos genes e observações de suas relações com o câncer de fígado foi efetuada nos sites NCBI e UniProt, seguindo os mesmos passos descritos no tópico anterior e também em literaturas científicas.

A partir disso, houve a busca de literaturas pertinentes aos fatores de risco referentes à neoplasia hepática para uma discussão mais abrangente sobre as funções e efeitos dos genes alvos, os PPARs, e seus interatomas.

4.3 SINTENIAS DOS PPARs

A análise de sintenia do grupo de PPARs foi realizada por meio do site NCBI, no local de “Contexto Genômico” dessa página eletrônica. As unidades sintênicas foram selecionadas a partir da investigação do lado direito e do lado esquerdo dos genes alvos, individualmente, conforme as anotações no contexto genômico do NCBI. Desse modo, foram analisados um total de sessenta genes sintênicos da família de PPARs, sendo vinte análises em cada subtipo, envolvendo números de pares de bases arbitrários, dividindo na investigação, dez genes à esquerda e dez genes à direita de cada PPAR alvo. Destes, foram escolhidos quatorze genes no total, sendo o primeiro critério de inclusão: genes que tivessem funções correlatas no contexto de metabolismo hepático; segundo: que tivessem anotações relacionadas ao câncer e suas associações com os genes das interações já estabelecidas. O critério de exclusão foi de genes que não possuíam nenhuma relação descrita anteriormente.

5. RESULTADOS

5.1 IDENTIFICAÇÃO DA FAMÍLIA DE PPARs

A partir das primeiras pesquisas de literatura realizadas sobre câncer de fígado, encontrou-se o gene *PPAR γ* e, posteriormente, os outros dois membros da família de PPARs: *PPAR α* e *PPAR δ* . Constatou-se que o subtipo *PPAR γ* está presente, principalmente, na gordura, codificando a proteína *PPAR γ* que é reguladora da diferenciação dos adipócitos. A princípio, os artigos mostraram que este receptor aplica-se na regulação do metabolismo e esse fato evidenciou que algumas doenças metabólicas são passíveis de interação com este gene e seu produto gênico, incluindo o câncer hepático. O *PPAR γ* está localizado no cromossomo 3, do genoma humano. Com base nesses resultados, foi observado que os outros dois subtipos, *PPAR α* e *PPAR δ* , também apresentam-se com efeitos no metabolismo, sendo reguladoras da via de beta oxidação e estão presentes, preferencialmente, no rim e na placenta, estando localizados no cromossomo 22 e 6, respectivamente.

5.2 ANÁLISE DE INTERAÇÕES DA FAMÍLIA DE PPARs

Um total de trinta e oito interações foram obtidas nos três subtipos de receptores nucleares (Quadros de 1 a 6). Foram seis interações únicas para *PPAR α* (*FABP1*, *HSP90AA1*, *JUN*, *LPIN1*, *PER2* e *XPR1*) (Quadro 1); oito para *PPAR δ* (*RXR β* , *RXR γ* , *CREBBP*, *FABP5*, *PDHB*, *CTNNB1*, *HNF1A*, *PPAR α* e *CD36*) (Quadro 2) e três para *PPAR γ* (*NCOA2*, *MED1* e *RELA*) (Quadro 3). Também foram obtidas interações em conjunto dos PPARs, sendo cinco nos três subtipos, totalizando quinze genes (*NCOR1*, *NCOR2*, *NCOA1*, *PPARGC1A* e *RXR α*) (Quadro 4); duas para *PPAR α* e *PPAR δ* , totalizando quatro genes (*SIRT1* e *EP300*) (Quadro 5) e uma para *PPAR δ* e *PPAR γ* , totalizando dois genes (*CREBBP*) (Quadro 6).

Quadro 1: Interações únicas de PPAR α , anotações pertinentes e referências.

INTERAÇÕES PPAR α	ANOTAÇÕES	REFERÊNCIAS
(A) <i>LPIN1</i> (Lipina 1)	O gene <i>LPIN1</i> , codifica a proteína lipina 1 e possui expressão atuante como coativador transcricional nuclear com alguns PPARs, promovendo a modulação da expressão de outros genes envolvidos no metabolismo lipídico.	(CSAKI et al., 2013)
(B) <i>PER2</i> (Regulador circadiano do período PER2)	Este gene faz parte da regulação do metabolismo circadiano e pertence a família de genes Period, os quais codificam componentes desse metabolismo. Ele é expresso em um modelo circadiano que é o principal marcapasso no cérebro de mamíferos.	(MTEYREK et al., 2016)
(C) <i>XPR1</i> (Receptor 1 de retrovírus xenotrópico e politrópico XPR1)	O produto gênico de <i>XPR1</i> é um receptor caracterizado para as classes xenotrópica e politrópica do vírus da leucemia murina e está relacionado a homeostase de fosfato.	(BARKER et al., 2021)
(D) <i>FABP1</i> (Proteína de ligação de ácidos graxos 1)	Gene pertencente a família de ligação a ácidos graxos (FABP), o qual codifica uma dessas proteínas encontrada no fígado, a FABP1 ou também conhecida como L-FABP.	(LU et al., 2020).
(E) <i>HSP90AA1</i> (Proteína de choque térmico HSP 90-alfa)	Este gene é codificante da proteína HSP90A, que faz parte da família de proteínas de choque térmico (HSPs), as quais são chaperonas moleculares reguladas positivamente pelo estresse celular e são expressas em níveis baixos em condições padrão.	(ISCHIA; SO, 2013).
(F) <i>JUN</i> (Proto-oncogene, subunidade de fator de transcrição AP-1)	O gene <i>JUN</i> é um fator de transcrição que codifica a proteína ativadora (AP). Ele é intensamente expresso em resposta a estímulos inflamatórios e tem atuação como oncogene no fígado.	(EFERL et al., 2003) (MACHIDA et al., 2010) (TRIERWEILER et al., 2015)

Quadro 2: Interações únicas de PPAR δ , anotações pertinentes e referências.

INTERAÇÕES PPAR δ	ANOTAÇÕES	REFERÊNCIAS
<p>(A) RXRβ (Receptor beta de retinóide X RXRβ)</p> <p>(B) RXRγ (Receptor gama de retinóide X RXRγ)</p>	<p>Estes dois genes são receptores de ácido retinóico (RXRs) e assim como os PPARs são fatores de transcrição ativados por ligantes que organizam e regulam a expressão gênica. Eles medeiam o metabolismo lipídico, produzindo dímeros com PPAR e participando da regulação da homeostase lipídica.</p>	<p>(HE et al., 2013).</p>
<p>(C) FABP5 (Proteína de ligação a ácidos graxos 5)</p>	<p>Este gene também é conhecido como E-FABP e é um outro membro pertencente à família de ligação a ácidos graxos que, de forma semelhante ao FABP1, também interage com PPAR, mas em resposta a ligantes que ativam PPARδ ou PPARγ, na maioria das vezes.</p>	<p>(SCHUG et al., 2007)</p>
<p>(D) PDHB (Subunidade beta de piruvato desidrogenase E1)</p>	<p>É uma subunidade beta do complexo multienzimático piruvato desidrogenase (PDH) que codifica o componente enzimático piruvato desidrogenase E1 e é atuante no metabolismo do piruvato.</p>	<p>(YANG et al., 2022)</p>
<p>(E) CTNNB1 (Catenina beta-1)</p>	<p>Este gene codifica a proteína beta catenina e faz parte de um complexo de proteínas que constituem as junções aderentes (JAs), as quais promovem a criação e manutenção de células epiteliais e regula o crescimento celular e adesão entre células.</p>	<p>(UZUN et al., 2023)</p>
<p>(F) HNF1A (Homeobox A HNF1)</p>	<p>O HNF1A é um ativador transcricional que regula a expressão de vários genes específicos do fígado e nas células das ilhotas pancreáticas.</p>	<p>(MIYACHI; MIYAZAWA; OGAWA, 2022) (RUFIBACH et al., 2006)</p>
<p>(G) PPARα (Receptor alfa ativado por proliferador de peroxissoma)</p>	<p>Este receptor nuclear participa como principal regulador do metabolismo lipídico por meio da sistematização de diversos genes implicados na oxidação mitocondrial e peroxissomal de ácidos graxos, renovação de triglicerídeos, gliconeogênese, biologia de gotículas lipídicas,</p>	<p>(TODISCO et al., 2022)</p>

	síntese/secreção biliar e captação e ativação de ácidos graxos.	
(H) CD36 (Molécula CD36)	Este codifica uma glicoproteína principal da superfície plaquetária, chamada de translocase de ácidos graxos CD36, sendo uma molécula sinalizadora que desempenha diversas funções com vários ligantes conhecidos, como a trombospondina, lipoproteínas de alta e baixa densidade, LDL e HDL, respectivamente, bem como LDL oxidada, lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) e ácidos graxos livres (AGL) de cadeia longa.	(RADA et al., 2020)

Quadro 3: Interações únicas de PPAR γ , anotações pertinentes e referências.

INTERAÇÕES PPAR γ	ANOTAÇÕES	REFERÊNCIAS
(A) NCOA1 (Coativador do receptor nuclear 2)	O gene <i>NCOA2</i> codifica o produto gênico NCOA2, também conhecido como SRC-2, o qual é um coativador do receptor nuclear. Esta proteína também funciona como um coativador transcricional para receptores de esteróides e nucleares promovendo o controle de diversos processos fisiológicos, como homeostase da glicose e metabolismo energético.	(CHOPRA et al., 2011) (ZHU et al., 2015).
(B) MED1 (Subunidade 1 do complexo mediador)	Este gene que compõe o complexo mediador, multiprotéico, e que está envolvido na transcrição regulada de quase todos os genes dependentes de RNA polimerase II.	(TAN et al., 2022).
(C) RELA (Proto-oncogen e RELA, subunidade NF-kB)	O gene <i>RELA</i> codifica a proteína p65, também conhecida como RELA, a qual faz parte da mediação da maioria dos efeitos transcricionais da subunidade do fator de transcrição NF-kB, o qual é um importante regulador das respostas imunológicas e inflamatórias.	(GRIVENNIKOV; GRETEN; KARIN, 2010) (MOLES et al., 2016)

Quadro 4: Interações em conjunto da família de PPARs, anotações pertinentes e referências.

INTERAÇÕES PPAR α PPAR δ PPAR γ	ANOTAÇÕES	REFERÊNCIAS
(A) NCOR1 (Corepressor do receptor nuclear 1)	O produto gênico NCOR1 é um corepressor nuclear codificado pelo gene <i>NCOR1</i> e esse produto medeia a repressão transcricional de alguns receptores nucleares.	(GEIGER et al., 2020). (MATSUSUE et al., 2003, 2008)
(B) NCOR2 (Corepressor do receptor nuclear 2)	NCOR2 é um corepressor codificado pelo gene <i>NCOR2</i> e participa da repressão transcricional e da regulação da homeostase metabólica, atuando no metabolismo da glicose e no controle da síntese de lipídios.	(RITTER et al., 2021)
(C) NCOA1 (Coativador do receptor nuclear 1)	O gene <i>NCOA1</i> é um coativador também conhecido como SRC-1, participa na coativação de diferentes receptores nucleares e seu produto estimula suas atividades transcricionais.	(GAO et al., 2018).
(D) PPARGC1A (Coativador PPARG 1 alfa)	O <i>PPARGC1A</i> é um coativador transcricional para receptores nucleares e esteróides e é atuante no metabolismo energético, visto que regula os genes envolvidos nesse metabolismo e tem influência no metabolismo de carboidratos.	(OBERKOFLE et al., 2004).
(E) RXRA (Receptor alfa de retinóide X RXRA)	O RXRA é um receptor da família de retinóides, ele é abundantemente expresso no fígado, realizando papel importante na regulação da expressão de genes implicados no metabolismo hepático e homeostase lipídica.	(LI; CAI; BOYER, 2021).

Quadro 5: Interações em conjunto de PPAR α /PPAR δ , anotações pertinentes e referências.

INTERAÇÕES PPAR α /PPAR δ	ANOTAÇÕES	REFERÊNCIAS
(A) SIRT1 (Sirtuína 1)	O gene <i>SIRT1</i> codifica o membro Sirtuína 1 da família de proteínas sirtuínas, também conhecida como SIRT1 e realiza papéis na regulação do metabolismo lipídico hepático.	(DING; BAO; DENG, 2017)

(B) <i>EP300</i> (Proteína de ligação EA1 p300)	O gene <i>EP300</i> codifica a proteína co-ativadora da transcrição celular conhecida como p300 ou EP300, associada ao adenovírus EA1.	(GOODMAN, SMOLIK, 2000; LI et al., 2011)
---	--	--

Quadro 6: Interação em conjunto de PPAR δ /PPAR γ , anotações pertinentes e referência.

INTERAÇÕES PPAR δ /PPAR γ	ANOTAÇÕES	REFERÊNCIAS
<i>CREBBP</i> (Proteína de ligação CREB)	Este gene participa da coativação transcricional de diversos fatores de transcrição diferentes e atua na regulação da expressão gênica. Ele codifica a proteína de ligação CREB.	(ZHU et al., 2023)

O quadro 7 descreve as principais patologias que foram associadas a alguns genes e produtos gênicos das interações da família de PPARs.

Quadro 7: Interações da família de PPARs, patologias relacionadas e referências.

INTERAÇÕES	PATOLOGIAS RELACIONADAS	REFERÊNCIAS
(A) <i>LPIN1</i>	*DHGNA: A superexpressão do produto gênico lipina 1 causada pelo etanol, promove desregulação em sua função, possibilitando a supressão da secreção de triglicerídeos de lipoproteína de baixa densidade (VLDL-TAG). Com isso, intensifica-se o acúmulo de lipídeos no fígado e desenvolve a DHGNA.	(BI; JIANG; ZHOU, 2015)
(B) <i>PER2</i>	*CHC: Mutações nesse gene provocam disfunção circadiana e desregulação de genes ou proteínas associadas à proliferação celular descontrolada, instabilidade genômica e inflamação promotora de tumor que, em conjunto, podem acelerar a carcinogênese hepática e suscetibilidade ao desenvolvimento de CHC e outros cânceres humanos.	(CRESPO; LEIVA; SABIO, 2021) (MTEYREK et al., 2016)
(C) <i>FABP1</i>	*EH: A proteína FABP1 pode estar envolvida no dano hepatocelular, auxiliando na progressão da doença hepática através do aumento da esteatose hepática. DHGNA: FABP1 é atuante no metabolismo lipídico e pode realizar papel na patogênese dessa doença em pessoas com diabetes mellitus tipo 2 (DM2). CHC: A superexpressão pode desenvolver correlação positiva com o fator de crescimento endotelial vascular A, o que evidencia papel crítico no potencial angiogênico e metastático de CHC.	(CHEN et al., 2013) (KU et al., 2016) (LIN et al., 2018) (LU et al., 2020)

(D) <i>HSP90AA1</i>	DHGNA: Possível gene patogênico relacionado à patologia. CHC: A proteína HSP90 possui expressão abundante em tecidos tumorais, e ela também correlacionam-se com desenvolvimento e mau prognóstico desse câncer de fígado.	(SAHU et al., 2011) (WANG et al., 2019) (YE et al., 2016)
(E) <i>JUN</i>	CHC e Hepatite B: O fator de transcrição foi observado em CHC conjuntamente relacionado com o vírus da hepatite B. DHGNA: O JUN é um possível implicador nessa patologia e o aumento da sua expressão na DHGNA pode facilitar a promoção de EHNA.	(DORN et al., 2014) (GUO et al., 2005) (MALZ et al., 2012)
(F) <i>RXRΒ</i>	DHGNA: A expressão de RXRB pode ser regulada de forma negativa nessa patologia, evidenciando que ligantes de PPAR podem surgir como uma terapia para doença hepática.	(CHOUDHARY; KUMAR; DUSEJA, 2019) (GE et al., 2022)
(G) <i>RXRG</i>	*CFTAI: O gene pode ter relação com essa patologia apresentando alta expressão. DMG: Possui relação com a suscetibilidade desse tipo de diabetes, podendo estar associado ao risco elevado.	(POMA et al., 2018). (SHI et al., 2016)
(H) <i>FABP5</i>	*DM2; DHGNA; Obesidade: Essa proteína desempenha papel central em diversas características dessas doenças metabólicas, pois age nas vias metabólicas e inflamatórias, efetuando impacto crítico. CHC: Possui superexpressão em células desse câncer e está correlacionada com a progressão do tumor, invasão e metástase, indicando que a expressão positiva da proteína de <i>FABP5</i> pode promover mau prognóstico.	(FURUHASHI; HOTAMISLIGIL, 2008) (OHATA et al., 2017)
(I) <i>PDHB</i>	CHC: Essa enzima apoia a sobrevivência e proliferação das células tumorais desse câncer, pois participa do metabolismo do piruvato e se torna fundamental quando há a redução da glutamina, a qual permite a adaptabilidade metabólica nesse contexto.	(DEBERARDINIS et al., 2008) (YANG et al., 2022)
(J) <i>CTNNB1</i>	CHC: Mutações nesse gene associado a ativação da via oncogênica Wnt tem sido relacionada a elevação do crescimento tumoral do câncer de fígado e associação desse câncer com o vírus da hepatite C.	(CLEARY et al., 2013) (REBOUISSOU; NAULT, 2020)
(K) <i>HNF1A</i>	DM2; *DMG; CHC: Mutação de perda de função desse gene promove disfunção da células beta pancreáticas e esse conjunto é um fator agravante para o risco do desenvolvimento de DM2 e DMG. Também promove o crescimento e desenvolvimento de células tumorais hepáticas. *MODY3: Ilhotas pancreáticas com inibição desse gene resultam em resposta prejudicada de secreção de insulina a níveis elevados de glicose. Essa	(DALFRÀ et al., 2020) (DUKES et al., 1998) (MIYACHI; MIYAZAWA; OGAWA, 2022) (PONTOGLIO et al., 1998) (ROSIK et al., 2019)

	patologia é caracterizada pela redução da secreção de insulina que altera o metabolismo da glicose nas células beta.	(SERVITJA et al., 2009)
(L) <i>PPARα</i>	*EHNA: A baixa expressão hepática desse fator de transcrição nuclear pode estar relacionada com a presença dessa patologia, em que o <i>PPARα</i> possui processos comuns a essa doença, como esteatose hepática, resistência à insulina e aumento da resposta inflamatória.	(FRANCQUE et al., 2015) (TODISCO et al., 2022)
(M) <i>CD36</i>	DHGNA É evidenciado que uma alta expressão do produto gênico <i>CD36</i> no fígado estimula uma elevação na captação hepática de ácidos graxos livres e no armazenamento de triglicerídeos, o que pode incentivar o início do fígado gorduroso e contribuir para a progressão da EHNA. EHNA: Possui associação com a DHGNA, revelando uma maior expressão nessa patologia.	(KOONEN et al., 2007) (RADA et al., 2020)
(N) <i>NCOA1</i>	CHC: Foi destacado que, enquanto a superexpressão de genes alvos de <i>NCOA2</i> , ou dele mesmo, promove efeito supressor na tumorigênese hepática, a deleção do gene desempenha um papel oncogênico no câncer de fígado, ocasionando a proliferação de células tumorais. DHGNA: A inibição do gene também proporciona perturbação circadiana e isso favorece a predisposição a disfunções metabólicas, como a DHGNA, o que, conseqüentemente, cria uma predisposição para cirrose e câncer hepático.	(FLEET et al., 2016) (O'DONNELL et al., 201) (STASHI et al., 2014) (SURESH et al., 2017)
(O) <i>MED1</i>	CHC: Expressões elevadas desse gene têm sido associadas a estágios patológicos dessa patologia, executando papéis na progressão e formação do tumor maligno. EH: A baixa expressão desse gene associada a DHGNA, pode ocasionar a diminuição do processo de autofagia e de beta oxidação, o que pode colaborar para o surgimento de esteatose hepática.	(TAN et al., 2022) (ZHOU et al., 2021)
(P) <i>RELA</i>	Obesidade: A inibição desse gene pode promover a inativação da atividade do fator de transcrição NF- κ B nos adipócitos e isso pode aumentar o risco de apoptose e inflamação crônica nesse tecido em condições de obesidade.	(ALKHOURI et al., 2010) (GAO et al., 2015)
(Q) <i>NCOR1</i>	DHGNA; EHNA; DM2: Esse corepressor pode ser efetivo no controle dessas doenças, pois inibe alguns elementos que são influenciadores de tais distúrbios metabólicos, que podem progredir para cirrose, CHC e obesidade.	(BYRNE, TARGHER, 2015) (MANTOVANI; TARGHER, 2017). (POWELL, WONG, RINELLA, 2021) (RAMAKRISHNA et al., 2013)

(R) NCOA1	<p>CHC: Há uma expressão significativa desse coativador nesse tumor hepático, indicando seu papel tumorigênico na progressão do câncer.</p> <p>Câncer de tireóide: Nesse tipo de câncer, sugere-se que o coativador tem expressão aumentada e desempenha papel tumorigênico ao participar da linfangiogênese induzida pelo fator de crescimento endotelial vascular C.</p> <p>Obesidade: A associação dessa doença com o NCOA pode ser sugerida através da sua falha, que provoca redução do hormônio leptina, o que, conseqüentemente, pode provocar uma maior ingestão alimentar, que de maneira descontrolada, pode desenvolver aumento de gordura.</p>	(GAO et al., 2018) (YANG et al., 2019)
(S) PPARGC1A	<p>DHGNA; DM2: A deficiência ou níveis baixos desse coativador no fígado promove a redução da oxidação de ácidos graxos, otimiza a resistência à insulina e aumenta a gliconeogênese hepática. Esses fatores associados a dietas ricas em gordura favorecem o desenvolvimento de características iniciais da DHGNA e pode ser um possível desenvolvedor de papel patogênico na DM2.</p>	(BESSE-PATIN et al., 2016) (OBERKOFER et al., 2004)
(T) RXRA	<p>Cirrose; CHC: A baixa expressão do receptor retinóico pode desempenhar função na ativação de células estreladas hepáticas, que quando ativadas, desenvolvem papel na fibrogênese hepática. Essa manifestação de lesão hepática crônica é um componente crítico na patogênese da cirrose e CHC.</p>	(HE et al., 2020) (LI; CAI; BOYER, 2021)
(U) SIRT1	<p>DHGNA; *DHGA: Essa proteína está associada na patogênese de doenças hepáticas gordurosas relacionadas à inflamação. A deleção dela no fígado de camundongos resulta em acúmulo de gotículas lipídicas em conjunto com níveis elevados de triglicérides e ácidos graxos livres, o que pode promover o desenvolvimento de DHGNA, bem como da DHGA com uma dieta de consumo alcoólico.</p> <p>EH: A inibição hepática da SIRT1, também em camundongos, pode provocar a diminuição da beta oxidação de ácidos graxos e dificultar a sinalização de PPARα, o que pode caracterizar a suscetibilidade a essa patologia.</p>	(DING; BAO; DENG, 2017) (PURUSHOTHAM et al., 2009) (WANG; LI; DENG, 2010) (YIN et al., 2014)
(V) EP300	<p>CHC: A expressão positiva desse coativador está relacionada a diversos tumores malignos, incluindo o de fígado, em que essa expressão é mostrada em grande parte do CHCs em relação a tecidos hepáticos não malignos. Isso aponta a potencial participação dele em processos de carcinogênese do câncer de fígado, ressaltando o crescimento e gravidade da patologia.</p>	(CHEN et al., 2015) (LI et al., 2011)
(W) CREBBP	<p>DM2: O produto gênico CREB, quando ativado no tecido adiposo em condições de obesidade, pode</p>	(DENTIN et al., 2007)

	possibilitar o desenvolvimento da resistência à insulina. Além disso, CREB possui atividade hepática que é regulada de forma positiva no diabetes, colaborando também para resistência a insulina e hiperglicemia.	(Qi et al., 2009)
--	--	-------------------

***DHGNA**: Doença hepática gordurosa não alcoólica; ***CHC**: Carcinoma hepatocelular; ***EH**: Esteatose hepática; ***CFTAI**: Carcinoma folicular de tireóide amplamente invasivo; ***DMG**: Diabetes mellitus gestacional; ***DM2**: Diabetes mellitus tipo 2; ***MODY3**: Diabetes tipo 3 de início na maturidade dos jovens; ***EHNA**: Esteato hepatite não alcoólica; ***DHGA**: Doença hepática gordurosa alcoólica.

As figuras de 2 a 6 representam as principais funções dos genes dos interatomas e com quais subtipos de receptores (PPAR α , PPAR δ e PPAR γ) eles estão relacionados.

Figura 2: Atuações particulares das interações únicas de PPAR α e relação com o metabolismo hepático. **(A)** Interação com *LIPIN1*: Age na regulação do metabolismo lipídico, no citoplasma promove a síntese de triglicerídeos e lipídios, no núcleo promove a oxidação de ácidos graxos (AG) e enzima lipogênica e interage com fatores de transcrição PPAR α e PPARGC1A. Na presença de álcool etílico há aumento da sua expressão e inibição da oxidação de AG e VLDL-TAG, provocando DHGA. **(B)** Interação com *PER2*: Atua na regulação do metabolismo circadiano. Mutações desse gene no fígado promovem aumento da proliferação celular, instabilidade genômica e inflamação, fatores possíveis para a carcinogênese hepática. **(C)** Interação com *XPR1*: Atua na homeostase de fosfato. A sua deleção associada a glicose nas células beta do pâncreas resultando em aumento de fosfato o que contribui para a secreção de insulina. **(D)** Interação com *FABP1*: Atua no metabolismo lipídico no fígado e o aumento da concentração plasmática de sua proteína promove a elevação da DHGNA na DM2. Essa expressão também é correlacionada positivamente com VEGFA, evidenciando papel crítico na metástase, angiogênese e CHC. Também atua no metabolismo de ácido graxos associado ao PPAR α , provocando aumento de EH. **(E)** Interação com *HSP90AA1*: A proteína age em resposta ao estresse celular, possui abundante expressão em células tumorais, o que promove os processos de metástase, angiogênese e escape imunológico. A sua expressão está associada com DHGNA e CHC. **(F)** Interação com *JUN*: Age como proto-oncogene, em processos de progressão do ciclo celular e tumorigênese hepática e atua em resposta a estímulos inflamatórios. Pode estar relacionado no CHC com a hepatite e a associação com a alimentação gordurosa favorece a progressão de DHGNA para EHNA.

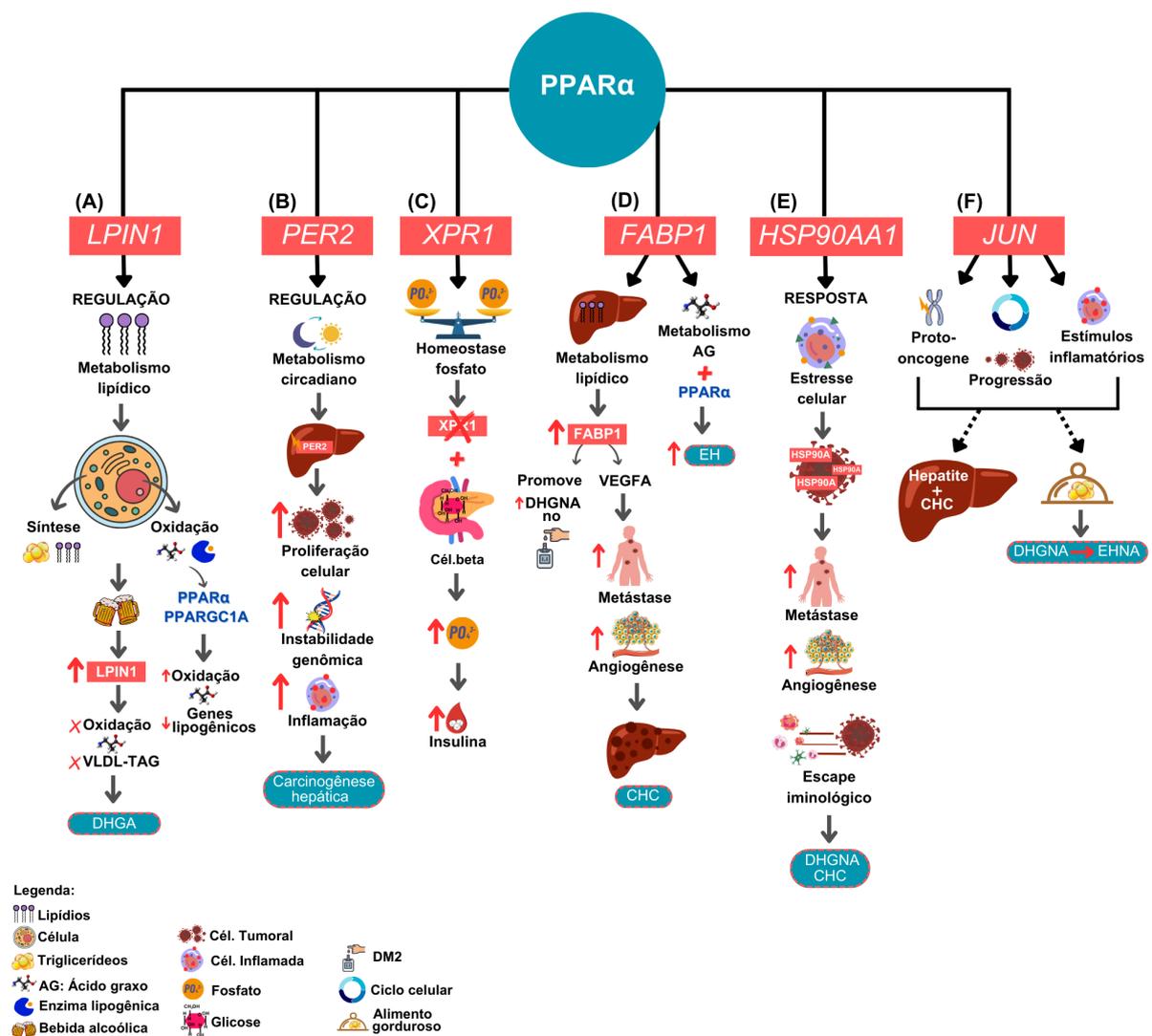


Figura 3: Atuações particulares das interações únicas de PPAR δ e relação com o metabolismo hepático. **(A)** Interação com *RXR β* : É um receptor de ácido retinóico que participa da regulação da homeostase lipídica. A ligação desse receptor com PPAR promove a regulação da expressão de genes que codificam proteínas presentes na regulação da beta oxidação e captação de ácidos graxos e adipogênese. Observações de sua deleção em camundongos causa prejuízo no processo de espermição e permite o acúmulo de lipídeos e colesterol nas células de sertoli. **(B)** Interação com *RXR γ* : Age na atuação do metabolismo lipídico e pode ter relação com o câncer de tireóide, demonstrando alta expressão na patologia. Possui relação com a suscetibilidade da DMG. Essas duas condições acometem o funcionamento habitual do metabolismo celular, promovendo risco para o CHC. **(C)** Interação com *FABP5*: O produto gênico FABP5 tem expressão em tecidos do metabolismo lipídico e a sua atuação em adipócitos e macrófagos promove papel central em diversas características de doenças metabólicas e inflamatórias, como obesidade, falta de insulina, DM2 e DMG. Esta proteína também é correlacionada com a progressão do tumor, invasão e metástase de alguns cânceres, incluindo o CHC. **(D)** Interação com *PDHB*: Participa do metabolismo de piruvato em que a redução da substância glutamina apoia a sobrevivência e proliferação de células malignas no câncer de fígado. Em condições de hipóxia, pode haver baixa expressão do gene, resultando na ativação do metabolismo glicolítico nas células cancerígenas. **(E)** Interação com *CTNNB1*: A perda de função desse gene ativa a via oncogênica Wnt, que em conjunto com a mutação, tem sido relacionada a elevação do crescimento tumoral do CHC e associação desse câncer com o VHC. A sinalização Wnt também está associada ao aumento de adipócitos, resistência à insulina e DM2, características que podem desenvolver a EHNA.

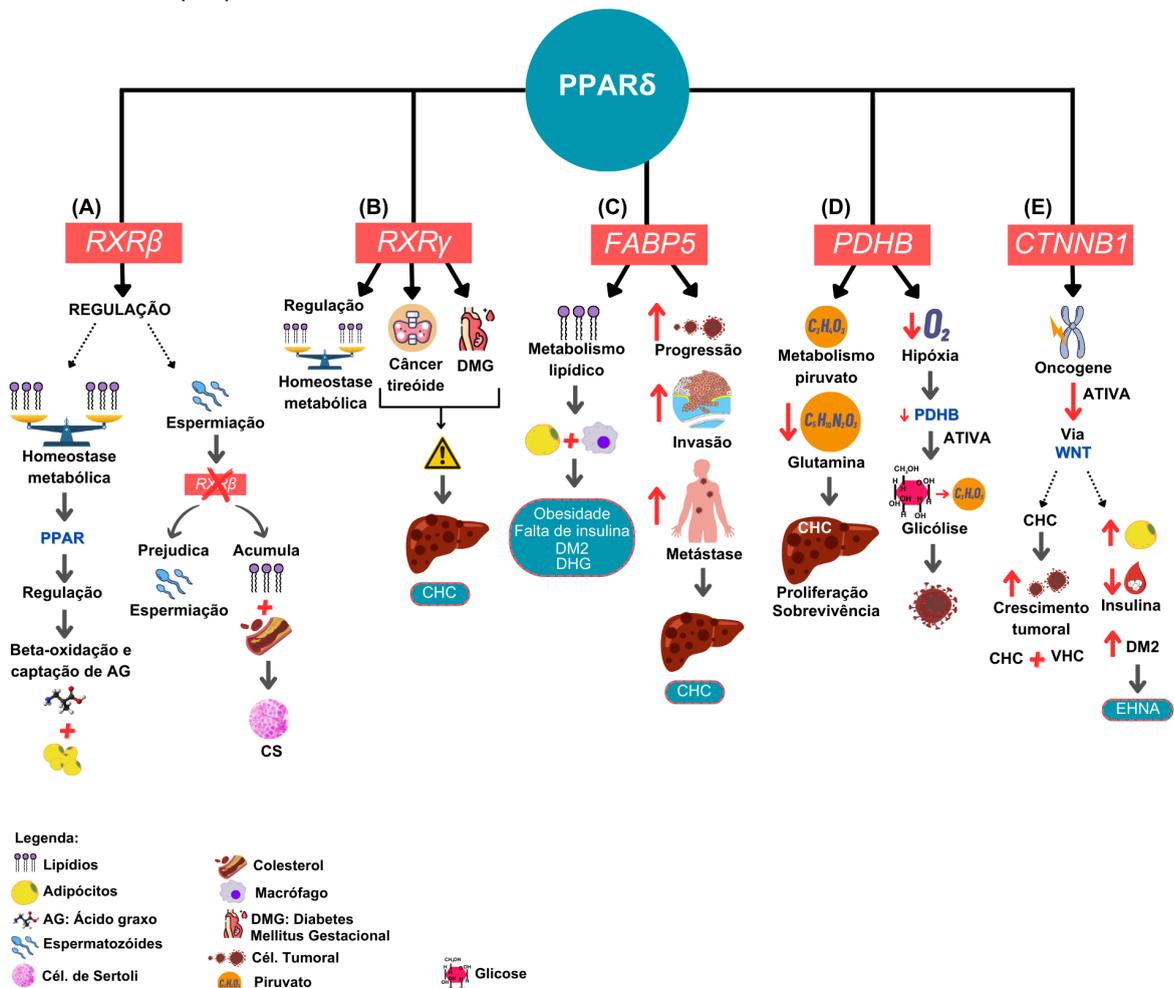


Figura 4: Atuações particulares das interações únicas de PPAR δ e relação com o metabolismo hepático. **(F)** Interação com *HNF1A*: No fígado, este gene atua regulando genes específicos do órgão, atuando no metabolismo lipídico e de glicose e supressão tumoral. No pâncreas, *HNF1A* regula genes específicos envolvidos na secreção, maturação e crescimento de células beta pancreáticas. A sua mutação de perda de função, promove aumento no crescimento e desenvolvimento de células tumorais hepáticas e disfunção das células beta do pâncreas, que são um risco para o desenvolvimento de DMG e DM2. Também resulta em resposta prejudicada da secreção de insulina a níveis altos de glicose, que pode desencadear a MODY3. **(G)** Interação com *PPAR α* : O produto gênico participa como regulador no metabolismo lipídico. No fígado, age na regulação de ácidos graxos e no processo de cetogênese associada ao jejum. A baixa expressão hepática de *PPAR α* é relacionada com a presença de EHNA, patologia identificada por esteatose hepática, resistência à insulina e aumento da resposta inflamatória. **(H)** Interação com *CD36*: O seu produto gênico promove a captação de ácidos graxos e sua alta expressão no fígado estimula uma elevação na captação hepática de ácidos graxos livres e no armazenamento de triglicerídeos, o que pode incentivar o início do fígado gorduroso e contribuir para a progressão da EHNA. O CD36 também tem função de promover a progressão maligna e metástase em cânceres.

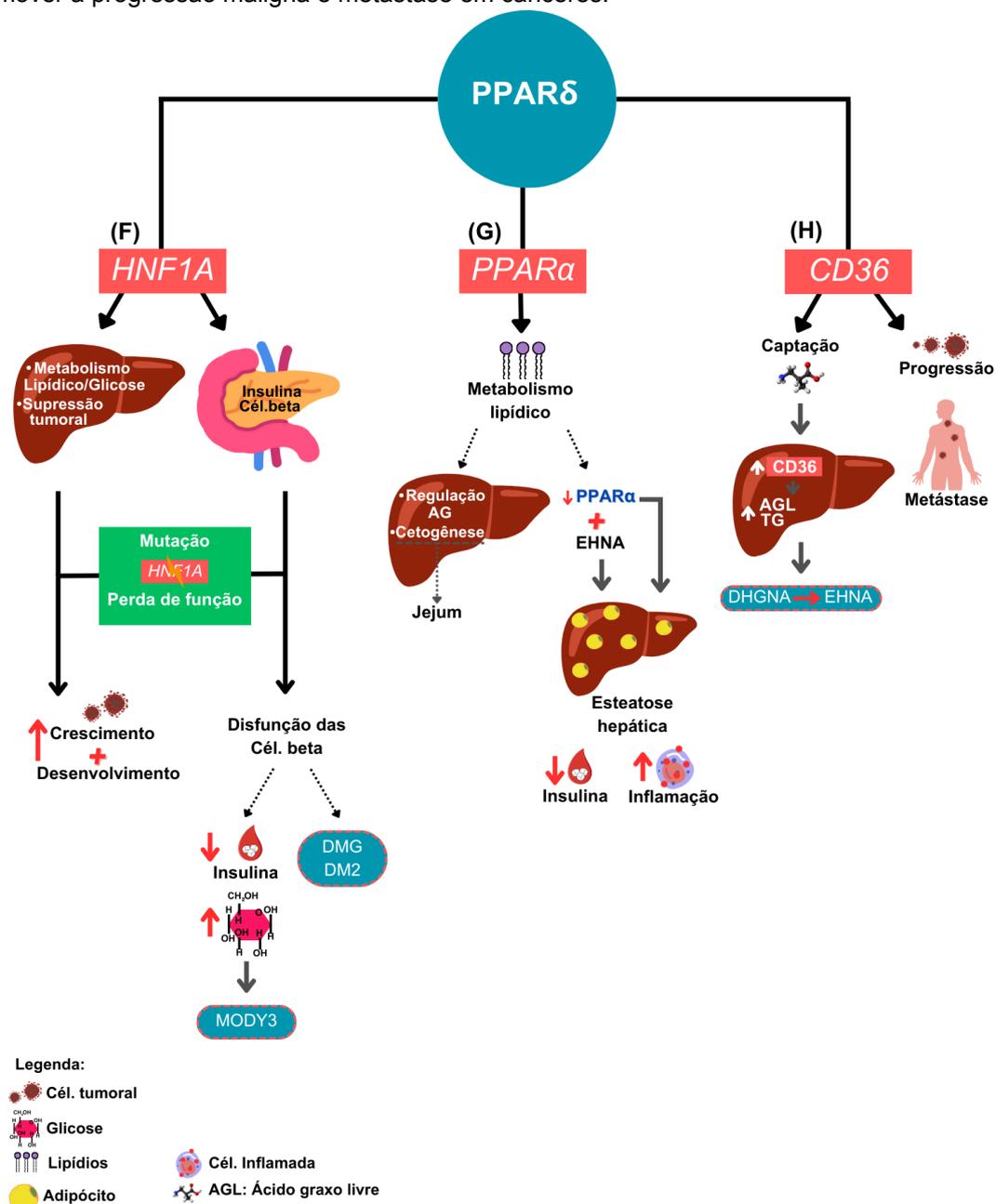


Figura 5: Atuações particulares das interações únicas de PPAR γ e relação com o metabolismo hepático. **(A)** Interação *NCOA2*: O produto gênico de *NCOA2* age no controle da homeostase metabólica de glicose, metabolismo energético e metabolismo circadiano. A deleção do gene promove a proliferação de células tumorais hepáticas e perturbação no metabolismo circadiano, favorecendo a DHGNA que pode predispor CHC e cirrose. **(B)** Interação *MED1*: Este gene está presente no microambiente tumoral, expressões elevadas têm sido associadas a progressão e formação de CHC. O gene atua na regulação da autofagia hepática em que a sua baixa expressão promove diminuição desse processo, desregulando o metabolismo hepático. A sua baixa expressão associada a DHGNA desenvolve diminuição da autofagia hepática e também da beta-oxidação, o que colabora para o surgimento de esteatose hepática. **(C)** Interação *RELA*: O produto gênico *RELA* tem associação com o NF- κ B, o qual é um importante regulador das respostas imunológicas e inflamatórias. A inibição do gene *RELA* pode promover inativação da atividade do NF- κ B nos adipócitos, aumentando o risco de apoptose e inflamação em condições de obesidade.

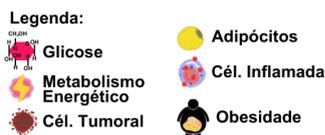
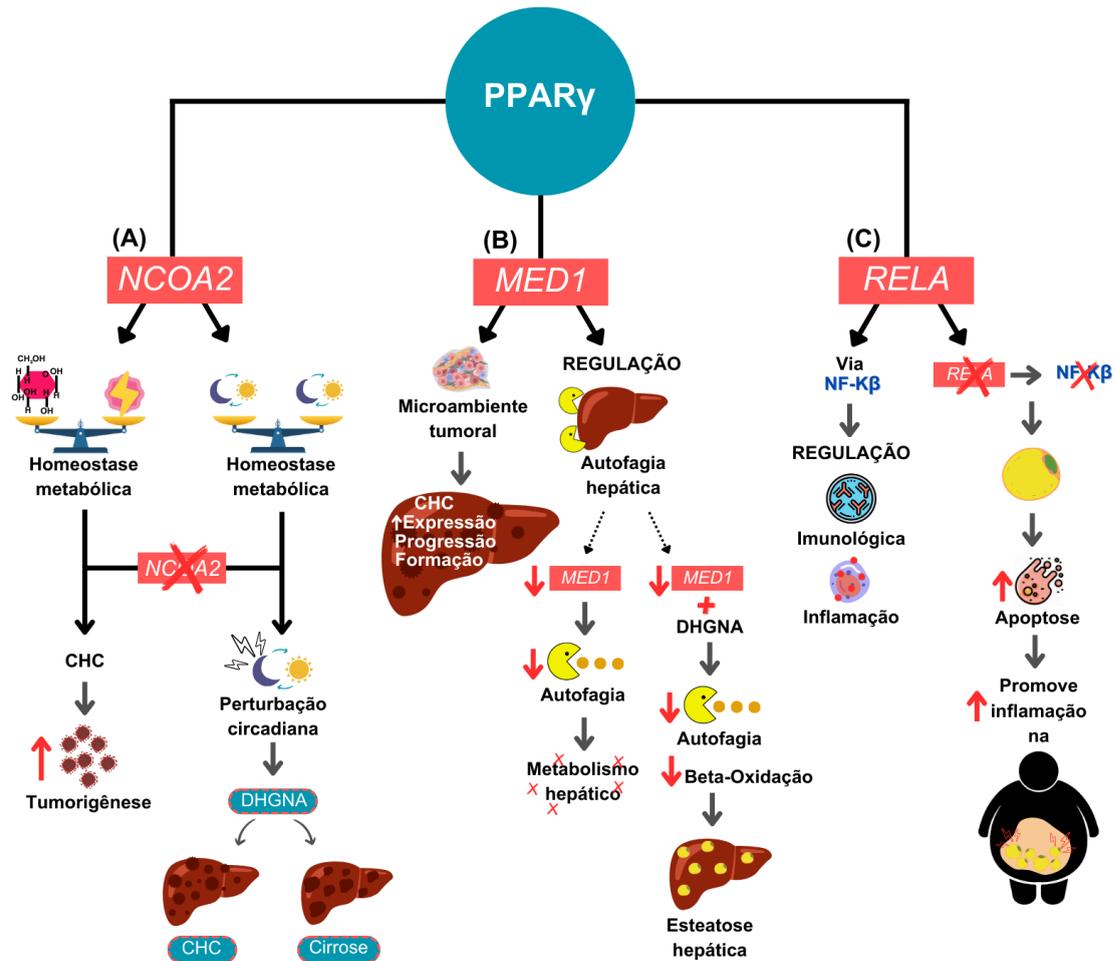


Figura 6: Atuações particulares das interações conjuntas de PPAR α , PPAR δ e PPAR γ e relação com o metabolismo hepático. **(A)** Interação com *NCOR1*: O produto gênico desse gene possui atuação na repressão de genes lipogênicos, como PPAR γ , na inibição da oxidação gordurosa hepática, na do receptor nuclear PPAR α e cetogênese. Essas inibições promovem o controle ou diminuição de algumas doenças metabólicas, como DHGNA, EHNA e DM2. **(B)** Interação com *NCOR2*: Esse corepressor atua na homeostase metabólica lipídica e de glicose e age na inibição de receptores nucleares. Também desenvolve ação na regulação epigenética da expressão gênica. Os corepressores NCOR1 e NCOR2 possuem relação com a enzima HDAC3, que juntos, formam um complexo de coregulador fisiológico importante para o fígado. Também possuem relação, de maneira distinta, com o hormônio da tireóide. **(C)** Interação com *NCOA1*: É indicado que possui envolvimento no aumento da proliferação celular, metástase e do hormônio leptina. A falha desse coativador pode provocar a redução do hormônio leptina e, conseqüentemente, uma maior ingestão alimentar, provocando obesidade. **(D)** Interação com *PPARGC1A*: Está envolvido na regulação do metabolismo de carboidratos e gliconeogênese hepática. A deficiência ou níveis baixos do seu produto gênico associado a dietas gordurosas, pode provocar resistência à insulina e aumento da gliconeogênese hepática, processos desencadeadores de DHGNA e DM2. **(E)** Interação com *RXR α* : Esse retinóide atua na homeostase metabólica lipídica e no metabolismo de colesterol. A sua baixa expressão promove atuação na fibrogênese hepática, a qual predispõe CHC e cirrose.

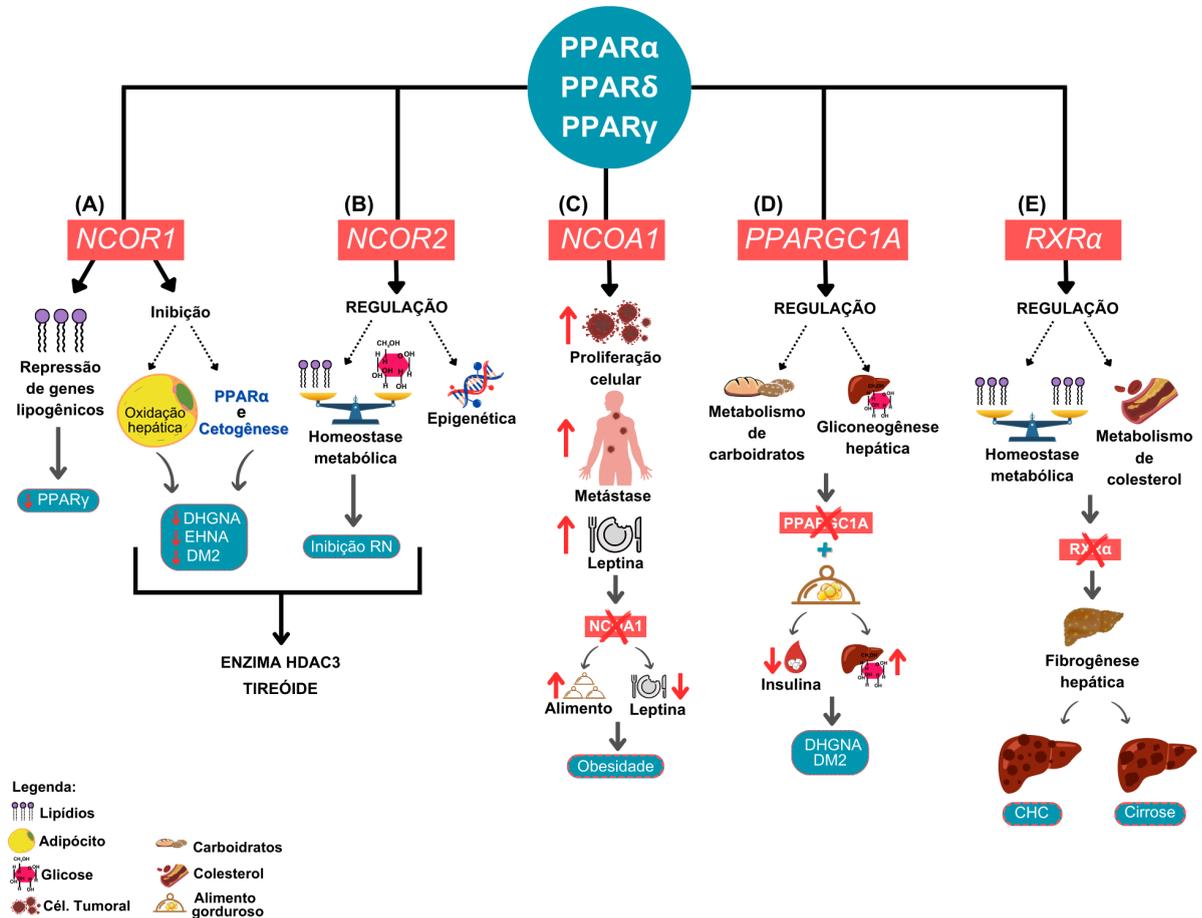
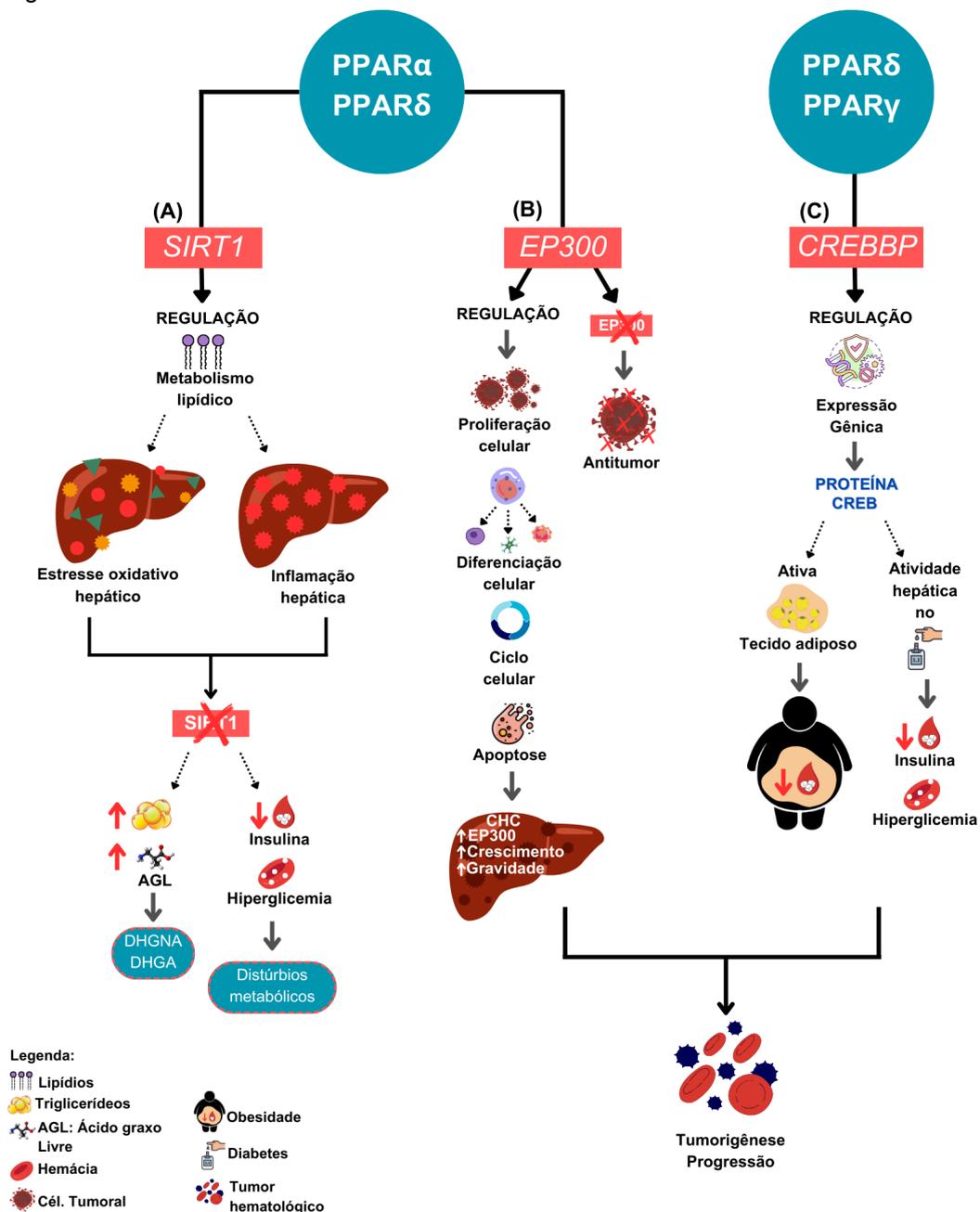


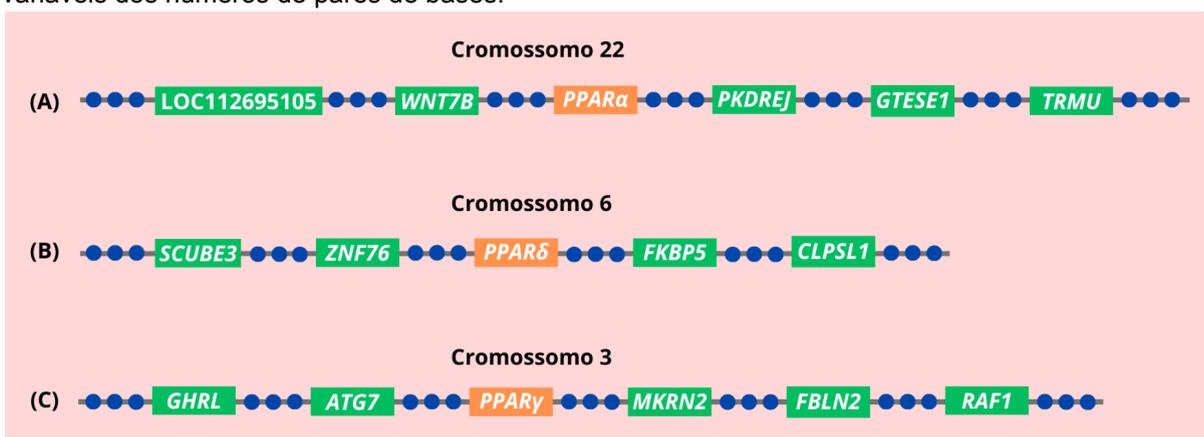
Figura 7: Atuações particulares das interações conjuntas de PPAR α /PPAR δ e PPAR δ /PPAR γ e relação com o metabolismo hepático. **(A)** Interação com *SIRT1*: O produto gênico sirtuína 1 tem papel na regulação do metabolismo lipídico hepático e coordena o estresse oxidativo hepático e inflamação hepática. Indica-se que a deleção de *SIRT1* no fígado de camundongos, resulta em acúmulo de gotículas lipídicas, em conjunto com níveis mais elevados de triglicerídeos e ácidos graxos livres, processos desenvolvedores de DHGNA e DHGA, associada ao consumo de álcool. Essa inibição também favorece a resistência à insulina, e hiperglicemia que podem promover distúrbios metabólicos. **(B)** Interação com *EP300*: O produto gênico EP300 desempenha função na regulação da proliferação celular, diferenciação celular, ciclo celular e apoptose. A expressão positiva dessa proteína no CHC participa no crescimento e gravidade do câncer. Já a expressão negativa é relevante na atividade antitumoral. **(C)** Interação *CREBBP*: Esse gene participa da regulação da expressão gênica e codifica a proteína CREB. Essa proteína quando ativada no tecido adiposo em condições de obesidade pode possibilitar o desenvolvimento da resistência à insulina. A sua atividade hepática no DM2 promove resistência a insulina e hiperglicemia. EP300 e CREBBP possuem atuação conjunta, em que as suas expressões irregulares estão associadas a tumorigênese e progressão de tumores hematológicos.



5.3 SINTENIAS

Os genes em sintenia com cada um dos subtipos de PPARs foram obtidos. Os genes selecionados à esquerda do *PPAR α* foram: *WNT7B* e a sequência “LOC112695105” (Quadro 8 e Figura 8A) e à direita foram: *PKDREJ*, *GTSE1*, *TRMU* (Quadro 8 e Figura 8A). À esquerda do *PPAR δ* foram selecionados os genes: *ZNF76* e *SCUBE3* (Quadro 9 e Figura 8B) e à direita os genes: *FKBP5* e *CLPSL1* (Quadro 9 e Figura 8B). Dois genes foram selecionados à esquerda do *PPAR γ* : *ATG7* e *GHRL* (Quadro 10 e Figura 8C) e três genes à direita: *MKRN2*, *FBLN2* e *RAF1* (Quadro 10 e Figura 8C).

Figura 8: Sintenias de PPARs conforme as anotações no contexto genômico do NCBI. (A) Sintenias de *PPAR α* . (B) Sintenias de *PPAR δ* . (C) Sintenias de *PPAR γ* . Pontos em azul indicam separações variáveis dos números de pares de bases.



Quadro 8: Sintenias de *PPAR α* , anotações pertinentes e referências.

SINTENIAS <i>PPARα</i>	ANOTAÇÕES	REFERÊNCIAS
(A) LOC112695105 (Potenciador do grupo 2 fortemente dependente de CDK7)	Esta sequência genômica é conhecida como Potenciador do grupo 2 fortemente dependente de CDK7. A quinase 7 dependente de ciclina (CDK7) é um membro da família das CDKs, as quais participam da regulação do ciclo celular, impulsionando a célula por meio do seu ciclo de crescimento e divisão, o qual é interrompido quando acontece dano ao DNA.	(LIM; KALDIS, 2013)
(B) <i>WNT7B</i> (Membro da família Wnt 7B)	O gene <i>WNT7B</i> , pertence à família de genes WNT e codifica uma proteína sinalizadora secretada	(ZOU; PARK, 2023)

	chamada WNT7B, a qual participa de diversos processos de desenvolvimento.	
(C) PKDREJ (Receptor da família da policistina para geleia de ovo)	Este gene, sem íntron, é codificante de um membro da família das proteínas policistinas e sua sequência possui uma região de homologia considerável com alguns participantes da família de genes PKD, em que seus produtos possuem atividades nas interações célula-célula e célula-matriz extracelular.	(HAMM et al., 2007)
(D) GTSE1 (G2 e fase S expressos em 1)	Este gene é codificante do produto gênico GTSE1 que é expressa nas fases S e G2 do ciclo celular. Essa proteína tem atuação com a P53 para responder a danos no DNA, podendo regular de forma negativa a atividade do gene <i>TP53</i> , provocando a sua supressão e prejudicando a sua capacidade de indução de apoptose.	(MONTE et al., 2003)
(E) TRMU (tRNA mitocondrial 2-tiouridilase)	O <i>TRMU</i> é um gene nuclear codificante da proteína RNA de transferência (tRNA) 5-metilaminometil-2-tiouridilato metiltransferase (TRMU), que atua de forma relevante na tradução mitocondrial.	(VOGEL et al., 2022).

Quadro 9: Sintenias de *PPAR δ* , anotações pertinentes e referências.

SINTENIAS <i>PPARδ</i>	ANOTAÇÕES	REFERÊNCIAS
(A) SCUBE3 (Peptídeo sinal, domínio CUB e domínio semelhante a EGF contendo 3)	O gene <i>SCUBE3</i> é codificador de um membro do peptídeo sinal, subcomponentes do complemento C1r/C1s, Uegf, proteína 1 morfogenética óssea e possui domínio semelhante ao fator de crescimento epidérmico (EGF). As proteínas desse gene promovem o aumento da sinalização desenvolvida por diversos fatores de crescimento, incluindo o fator de crescimento de fibroblastos e o fator de crescimento endotelial vascular.	(CHENG-FEN et al., 2008) (LIN et al., 2017, 2020) (TU et al., 2014)
(B) ZNF76 (Proteína do dedo de zinco 76)	Este gene codifica a proteína ZNF76, a qual participa da família de proteínas de dedo de zinco	(JEN; WANG, 2016)

	(ZNFs), definida como a maior família do fator de transcrição do genoma humano, possuindo genes oncogênicos e supressores de tumor.	
(C) FKBP5 (FKBP proil isomerase 5)	Este gene codifica um produto membro da família de proteínas da imunofilina, o FKBP5, que executa papel na imunorregulação e processos celulares básicos de dobramento e tráfego de proteínas. Esse produto gênico também desenvolve ação na modulação da sinalização do receptor de glicocorticóides (GC), sendo um forte inibidor da ação de GC e determinante na regulação do eixo hipotálamo hipófise.	(ISING et al., 2008) (ZANNAS et al., 2016)
(D) CLPSL1 (Colipase como 1)	O <i>CLPSL1</i> codifica a proteína colipase, a qual é fundamental para a atividade enzimática da lipase pancreática durante o processo de hidrólise de triglicerídeos dietéticos no comparecimento de sais biliares.	(BACHA et al., 2011)

Quadro 10: Sintenias de *PPAR γ* , anotações pertinentes e referências.

SINTENIAS <i>PPARγ</i>	ANOTAÇÕES	REFERÊNCIAS
(A) GHRL (Pré-propeptídeo de grelina e obestatina)	Este gene que codifica a pré-proteína grelina e obestatina que é quebrada para produzir os peptídeos grelina e obestatina. As funções desses dois peptídeos são complexas, podendo ser semelhantes, complementares ou opostas a depender dos tipos de tecido e das situações fisiológicas e patológicas.	(NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2023)
(B) ATG7 (Relacionado à autofagia 7)	O gene <i>ATG7</i> é codificante de uma enzima ativadora similar a E1, a enzima ativadora de ubiquitina, que desempenha papel fundamental na autofagia e transporte citoplasmático para vacúolos, podendo estar envolvida na modulação das vias do ciclo celular dependente de p53 ao longo do estresse metabólico.	(SUKSEREE et al., 2020)

(C) MKRN2 (Proteína 2 do dedo anelar makorin)	O gene <i>MKRN2</i> faz parte da família de proteínas <i>Makorin RING Zinc Finger</i> , ele codifica uma provável ubiquitina ligase E3 e possui variados domínios de dedo de zinco.	(HALL, 2005) (JIANG et al., 2018)
(D) FBLN2 (Fibulina 2)	Este gene codifica o produto gênico FBLN2, também conhecido como fibulina-2, uma proteína da matriz extracelular (ME) que faz parte da família das fibulinas, às quais tem papel fundamental no desenvolvimento de tecidos, principalmente, estruturas cardíacas, neuronais e esqueléticas	(HU et al., 2023) (MOTOYAMA et al., 2014)
(E) RAF1 (Proto-oncogen e Raf-1, serina/treonina quinase)	Este é um proto-oncogene que codifica a proteína MAP quinase 3 (MAPK3). Quando a proteína RAF1 celular é ativada, pode ser fosforilada e ativar proteínas quinases de dupla especificidade, MEK1 e MEK2, as quais fosforilam e ativam as proteínas quinases específicas de serina/treonina, as ERK1 e ERK2. Essas ERKs ativadas possuem ação pleiotrópica e atuam em diversos mecanismos, como apoptose, controle da expressão gênica envolvida no ciclo da divisão celular, migração e diferenciação celular.	(HWANG et al., 2004)

O quadro 11 descreve as principais patologias associadas a alguns genes e produtos gênicos das sintenias dos PPARs.

Quadro 11: Sintenias da família de PPARs, patologias relacionadas e referências.

SINTENIAS	PATOLOGIAS RELACIONADAS	REFERÊNCIAS
(A) “LOC11269510 5”	*CHC: Essa sequência genômica tem forte dependência da CDK7, a qual em elevada expressão pode estar relacionada ao mau prognóstico de tumores malignos, possuindo associação com a progressão, capacidade proliferativa e crescimento de células cancerígenas. Relação também encontrada no CHC em que ocorre a inibição da apoptose e aumento da proliferação celular, por meio do encurtamento das fases do ciclo celular que as quinases podem desempenhar nesse câncer.	(GARRIGA; GRAÑA, 2004) (WANG et al., 2016)
(B) WNT7B	CHC: É relatado que a superexpressão da proteína WNT7B pode elevar a transformação, proliferação e invasão maligna de CHC e ainda, apresenta-se em	(ZOU; PARK, 2023)

	tecidos de CHC associado ao vírus da hepatite B, sugerindo que ela pode promover progressão de tumor nessa condição.	
(C) <i>PKDREJ</i>	*DRPAD: A família PKD foi descrita por possuir o gene causador da doença renal policística autossômica dominante (DRPAD). Essa patologia renal pode ser hereditária e envolve a formação de cistos cheios de líquidos que crescem nos rins e podem alterar o formato do órgão.	(HAMM et al., 2007) (VELDHUISEN et al., 1999)
(D) <i>GTSE1</i>	CHC: A proteína pode agir como proto-oncogene na evolução desse tumor maligno, pois há alta expressão nessas células cancerígenas, o que pode provocar elevação da proliferação, invasão venosa e tamanho do tumor, além de promover a instabilidade genômica e um micro ambiente tumoral imunossupressor.	(TAN et al., 2023)
(E) <i>TRMU</i>	Insuficiência hepática infantil transitória: Mutações nesse gene podem desencadear essa patologia, a qual se manifesta no primeiro ano de vida e é causada por distúrbios que lesionam o fígado, sendo consequência de alguns tipos de doenças hepáticas, como cirrose, hepatite viral e danos causados pelo álcool ou medicamentos.	(VOGEL et al., 2022)
(F) <i>SCUBE3</i>	CHC: A expressão positiva de SCUBE3 provoca a proliferação e diminui a apoptose de células de CHC, através da regulação da expressão de CCNE1, uma proteína da família das ciclinas.	(XU et al., 2022)
(G) <i>ZNF76</i>	Câncer de ovário: A baixa expressão de ZNF76 está relacionada com o tumor maligno de ovário e, ainda, essa proteína pode desencadear a expressão desregulada de p53, indicando um fator de patogênese para esse câncer.	(HUA et al., 2021) (ZHENG; YANG, 2004)
(H) <i>GHRL</i>	Obesidade; *DHGNA; *EHNA: É relatado que o peptídeo grelina codificado por esse gene, além de estimular a adiposidade, tem atuação na modulação do metabolismo lipídico, apoptose e inflamação, podendo interagir nessas três patologias. O outro peptídeo codificado, a obestatina, possui atuação na diminuição do peso corporal e promoveu, em ratos, a prevenção do desenvolvimento da DHGNA e redução do acúmulo de lipídios hepáticos.	(QUIÑONES; FERNO; AL-MASSADI, 2020) (SEOANE et al., 2003) (TSCHÖP; SMILEY; HEIMAN, 2000) (VILLARREAL et al., 2022)
(I) <i>ATG7</i>	DHGNA: Mutações raras nesse gene foram achadas em pessoas com essa patologia, relacionando a um risco do desenvolvimento de doença hepática grave. Também foi observado que essas mutações provocaram alteração na função proteica, danificando a auto-renovação do conteúdo celular, além de danos e inflamação no fígado. Além disso, foi relatado que a deleção de <i>Atg7</i> no fígado de modelos de camundongos, provoca a elevação de gordura hepática, semelhante a condições de	(BASELLI et al., 2022) (SINGH et al., 2009)

	DHGNA humana.	
(J) <i>MKRN2</i>	<p>*CPCNP: Foi demonstrado que esse gene desempenha papel nas células do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) promovendo ação supressora nos processos carcinogênicos, como a inibição da invasão e do potencial metastático.</p> <p>Infertilidade masculina: Um modelo masculino de camundongo com deleção desse gene resultou em características irregulares nos espermatozoides, além de infertilidade. Em homens inférteis, relatou-se que os níveis de <i>MKRN2</i> foi reduzido.</p>	(JIANG et al., 2018)
(K) <i>FBLN2</i>	<p>CHC: A fibulina-2 auxilia na progressão maligna do carcinoma hepatocelular e foi indicado que essa proteína pode facilitar a progressão do ciclo celular, proliferação e impedimento da apoptose nas células desse câncer.</p> <p>Cirrose: No fígado cirrótico de ratos e humanos, foi demonstrada uma alta expressão da proteína.</p>	(HU et al., 2023) (PISCAGLIA et al., 2009)
(L) <i>RAF1</i>	<p>CHC; Cirrose: É relatado um nível alto de expressão desse gene na maioria das amostras celulares dessas duas patologias hepáticas. Entretanto, também foi evidenciado um papel supressor do produto gênico de <i>RAF1</i> no CHC, sendo regulado negativamente.</p>	(HWANG et al., 2004) (JERIC et al., 2016)

***CHC:** Carcinoma hepatocelular; ***DRPAD:** Doença renal policística autossômica dominante;
 ***DHGNA:** Doença hepática gordurosa não alcoólica; ***EHNA:** Esteato hepatite não alcoólica;
 ***CPCNP:** Câncer de pulmão de células não pequenas.

6. DISCUSSÃO

6.1 INTERAÇÕES GÊNICAS DE PPARs E SUAS ATUAÇÕES

O estudo dos interatomos evidencia a ideia de que existem múltiplas variáveis para a determinação de uma doença e que ela não acontece sozinha ou por efeitos de um único gene. Nisso, os interatomos consistem em uma rede de genes que, integrado a uma análise, não apenas identifica novos genes candidatos a doenças, mas também pode oferecer hipóteses testáveis para esclarecer os fundamentos moleculares de doenças humanas e apresentar semelhanças entre enfermidades aparentemente não relacionadas (PACI et al., 2021). Os fatores de risco, quando atrelados a essa questão, apresentam também um significativo efeito múltiplo causador das patologias.

Nessa perspectiva, os genes que interagem com a família de receptores nucleares PPARs foram relacionados em uma análise baseada nas suas funções particulares, nas possíveis correlações com o carcinoma hepatocelular e seus fatores de risco. Por outro lado, esses mesmos genes podem ser avaliados pela medicina preventiva, no acompanhamento e desenvolvimento de padrões de fenótipos saudáveis.

6.1.1 Interações únicas de PPAR α

No subtipo receptor nuclear PPAR α , as seis interações foram exploradas de acordo com suas funções particulares e relacionadas ao metabolismo hepático (Quadro 1 e Figura 2).

O produto gênico do *LPNI1* (Quadro 1A), a lipina 1, age na regulação do metabolismo lipídico apresentando duas formas distintas de funções, a depender da sua localização subcelular, como ilustramos na figura 2A: no citoplasma, age na síntese de triglicerídeos e fosfolipídios (FINK et al., 2006; YIN et al., 2013); No núcleo, regula a capacidade do fígado de oxidação de ácidos graxos e na atividade da enzima poligênica (BI; JIANG; ZHOU, 2015). Ao entrar no núcleo, essa proteína pode agir como corregulador transcricional e interagir com fatores de transcrição, como PPAR α e PPARGC1A, elevando os seus níveis (CSAKI; REUE, 2010) e, conseqüentemente, também pode aumentar a atividade de oxidação de ácidos

graxos (FINK et al., 2006), entretanto, são diminuídos os níveis de genes codificantes de enzimas lipogênicas (XU et al., 2013). Nesta relação de PPARA-PPARGC1A, a lipina 1 auxilia como um coativador indutível para promover a expressão de genes implicados no ciclo do ácido cítrico e na beta oxidação de ácidos graxos (BI; JIANG; ZHOU, 2015). Além disso, é possível observar uma relação dessa proteína com o etanol, ou álcool etílico, (YOU et al., 2004) evidenciando que a indução dessa substância provoca a superexpressão da lipina 1 (Figura 2A). Nesse contexto (Quadro 7A), essa superexpressão causada pelo etanol pode provocar o desenvolvimento de doenças hepáticas e o hábito do consumo exagerado de álcool pode desencadear patologias hepáticas alcoólicas (JAURIGUE; CAPPELL 2014) e, assim, promovendo um fenótipo de risco para o carcinoma hepatocelular. Com isso, essa proteína revela-se de grande importância avaliativa em condições de alta ingestão de álcool.

O gene *PER2* (Quadro 1B) no fígado e na maioria dos tecidos de mamíferos, é expresso de forma alta e rítmica e estudos *in vitro* de Hua et al. (2006) e Miyazaki et al. (2010), apresentam que a superexpressão desse gene em células malignas está relacionada a diminuição da proliferação celular e aumento da apoptose decorrente da regulação positiva de P53 e regulação negativa de Ciclina B1 (CCNB1), gene c-Myc e linfoma de células B2 (Bcl2). Agora sabemos, de forma contrária, que a mutação desse gene pode apresentar uma alteração no circuito regulador do relógio circadiano molecular e o oncogene c-Myc passa a ser regulado positivamente e o P53 negativamente. Essa situação é apresentada no fígado, em experimentos com camundongos, evidenciando que a perda de função desse gene pode provocar na carcinogênese hepática um aumento de quatro vezes nos nódulos do hepatocarcinoma (MTEYREK et al., 2016). Além disso (Quadro 7B e Figura 2B), esta mutação provoca desregulações que podem acelerar a carcinogênese hepática. Dessa forma, é observado que esse gene age como supressor tumoral e também oncogene, de modo que se torna relevante o estudo de seu comportamento, principalmente associado a análise sobre os distúrbios do sono-vigília, fator significativo para qualidade de vida.

O produto gênico de *XPR1* (Quadro 1C e Figura 2C), além de atuar no metabolismo de fosfato, também pode agir na liberação deste íon. De acordo com Barker et al. (2021), as concentrações de fosfato intracelulares podem ser significativamente elevadas devido ao silenciamento do receptor XPR1 em

associação com a glicose nas células beta pancreáticas, provocando um acúmulo intracelular de fosfato (Figura 2C).

Nesses achados, pode se estabelecer que a descarga de fosfato não contribuiu para a secreção de insulina, no entanto, uma observação feita e provada em diversas pesquisas demonstra que a liberação de insulina estimulada pela glicose foi seguida por um efluxo de fosfato inorgânico em ilhotas pancreáticas pré-marcada com fosfato. Desse modo, demonstrando que o metabolismo do fosfato possui uma importância característica nas células beta pancreáticas, visto que o íon é necessário para a glicólise e, por consequência, para a operação de células beta como um sensor de glicose (CARPINELLI; MALAISSE, 1980). Além disso, a secreção de insulina motivada pela glicose é uma função central dessas células, em que a perda ou mau funcionamento podem causar a diabetes tipo 1 e 2, respectivamente (BARKER et al., 2021). Assim, é considerável entender o funcionamento desse gene, sobretudo na associação com a glicose.

As proteínas intracelulares (FABs) de *FABP1* (Quadro 1D e Figura 2D), sob algumas condições, parecem acessar o núcleo e fazer o direcionamento de ácidos graxos para fatores de transcrição, como membros da família do PPAR, no lúmen nuclear (FURUHASHI; HOTAMISLIGIL, 2008). A proteína FABP1 é atuante na regulação do metabolismo de ácido graxos associado ao PPAR α na beta oxidação (PAWLAK; LEFEBVRE; STAELS, 2015) e também atua no metabolismo lipídico indicando um papel na patogênico, podendo estar envolvida em patologias hepáticas (Quadro 7C e Figura 2D). Desse modo, a expressão elevada dessa proteína pode ser provedora de disfunções hepáticas e a promoção de níveis menos elevados estimula uma regulação mais saudável. Diante disso, é relatado ainda, que o exercício físico pode induzir a inibição de FABP1 e prevenir a DHGNA (PI et al., 2019), evidenciando um efeito hepatoprotetor da atividade física através da inibição da via de sinalização FABP1.

As proteínas de choque térmico (HSPs) do gene *HSP90AA1* (Quadro 1E e Figura 2E) são identificadas como responsivas a uma extensa variedade de estresse, sendo ele de origem física, química ou biológica e nas doenças malignas, agem como principais impulsionadores das vias adaptativas de resposta ao estresse (AZAD et al., 2014). Elas são essenciais para promover a evolução do câncer (WORKMAN et al., 2007), desempenhando papéis críticos na promoção e manutenção de distintas características do tumor maligno, incluindo o CHC (Quadro

7D). Nessa perspectiva (Figura 2E), as chaperonas intracelulares, quando liberadas, agem no meio extracelular e com receptores de membrana, alimentando a metástase, angiogênese e escape imunológico do câncer (JEGO et al., 2013; SECLì et al., 2021). Desse modo, como em condições padrão essas chaperonas são expressas de maneira não elevada, e devido ao estresse celular, a expressão é aumentada, o cuidado metabólico é essencial para uma manutenção favorável para o organismo.

O gene *JUN* (Quadro 1F e Figura 2F) foi observado em diversos subtipos moleculares de carcinoma hepatocelular humano e outras doenças hepáticas (Quadro 7E). Esse fator de transcrição tem sido relacionado aos processos de progressão do ciclo celular e da tumorigênese hepática (Figura 2F), os quais estão ligados a apoptose, em que é evidenciado que o *JUN* pode fazer oposição às atividades pró-apoptóticas e antiproliferativas da proteína P53. Em contrapartida, a deleção do gene *JUN* em tumores hepáticos eleva os níveis de P53, proporcionando o aumento da apoptose, entretanto, não diminui a proliferação (EFERL et al., 2003). Uma dieta rica em gordura, semelhante à dieta humana, foi aplicada em camundongos e isso favoreceu os níveis de *JUN* na DHGNA (Quadro 7 E). Com isso, é possível evidenciar que a ativação do *JUN* estabelece uma regulação crítica de alterações hepáticas, destacando que o estudo da expressão desse fator de transcrição, juntamente com a observação de condições infecciosas e alimentação gordurosa, é significativo para a prevenção de doenças hepáticas.

6.1.2 Interações únicas de PPAR δ

No subtipo PPAR δ foram analisadas as oito interações (Quadro 2, Figura 3 e Figura 4).

O genes *RXR β* (Quadro 2A e Figura 3A) e *RXR γ* (Quadro 2B e Figura 3B) atuando como um complexo de transcrição PPAR-RXR, executam um papel importante na homeostase da glicose, no metabolismo de triglicerídeos, e na remoção de ácidos graxos, processos que, de maneira desregulada provocam diabetes, obesidade e aterosclerose (PLUTZKY; KELLY, 2011). A ligação do *RXR β* com PPAR promove a junção a elementos de resposta, os quais regulam a expressão de genes que codificam proteínas presentes na regulação da beta oxidação e captação de ácidos graxos e adipogênese (DESVERGNE; WAHLI, 1999;

EVANS; BARISH; WANG, 2004; GÓRNIAK, 2014). Nos últimos anos, foi relatada a atuação de *RXRβ* com DHGNA (Quadro 7F) e esse receptor retinóico também tem atuação na espermiacão (Figura 3A), processo que ocorre quando os espermatozoides são liberados na luz dos túbulos seminíferos. Nesse contexto, o *RXRβ* atua nas células de sertoli para promover a espermiacão apropriada e o efluxo de colesterol (VERNET et al., 2008) e foi observado que a deleção desse gene em camundongos prejudica a espermiacão e permite o acúmulo de lipídeos e colesterol nas células de sertoli (KASTNER et al., 1996).

O outro retinóide, o *RXRγ* (Quadro 2B e Figura 3A) também atua na regulação do metabolismo lipídico e pode ter relação com o carcinoma folicular de tireóide amplamente invasivo, além de possuir relação com a diabetes mellitus gestacional (DMG) (Quadro 7G). O câncer de tireóide e a DMG são distúrbios metabólicos graves que acometem o funcionamento habitual do metabolismo celular.

Assim, é destacado que esses genes promovem atividades no metabolismo lipídico, podendo estar relacionados a disfunções metabólicas não somente hepáticas. Em particular, o *RXRβ* desenvolve ação na reprodução masculina, favorecendo a funcionalidade adequada de etapas do sistema reprodutor. Essas diversas interações reforçam a relevância do *PPARδ* para a compreensão do desempenho não somente dos sistemas energéticos, mas também da fertilidade.

A proteína FABP5 codificada pelo gene *FABP5* (Quadro 2C) se encontra, principalmente, nas células epidérmicas da pele (CHMURZYNSKA, 2006; FURUHASHI; HOTAMISLIGII, 2008), mas também é expressa em outros tecidos, incluindo o adiposo (adipócitos e macrófagos) e tecidos envolvidos no metabolismo lipídico (CHMURZYNSKA, 2006; SCHUG et al., 2007). A proteína FABP5 atuante de adipócitos e macrófagos, desempenha um papel central em diversas características de doenças metabólicas (Quadro 7H e Figura 3C). Em contraste, a deleção de *FABP5* em camundongos, associada a uma dieta rica em gordura ou na condição de obesidade, mostra que pode não haver o desenvolvimento de fígado gorduroso, DM2 e resistência à insulina e há alterações na composição de ácidos graxos nos tecidos (CAO et al., 2006; MAEDA et al., 2005). Nesse contexto, revelando que a expressão positiva e elevada dessa proteína, pode promover características desenvolvidoras de um fenótipo não saudável.

Além disso, essa proteína também desempenha função em alguns cânceres, incluindo o de fígado, como apresentado no quadro 7H e na figura 3C. Desse modo,

a análise da expressão desse produto gênico é de importância para a promoção da regulação padrão de ácidos graxos, com direcionamento para a prevenção de distúrbios metabólicos e prognósticos.

O *PDHB* (Quadro 2D e Figura 3D) é um dos membros essenciais para a adaptação a redução de glutamina nas células de câncer de fígado. Essa substância, em conjunto com a glicose, são nutrientes abundantemente consumidos pelas células cancerígenas para estimular a sobrevivência e proliferação rápida do tumor (DEBERARDINIS et al., 2008). Diante disso, é relatado que a enzima PDHB, atrelada a sua função com a glutamina, apoia a sobrevivência e proliferação de células malignas de câncer de fígado (Quadro 7I e Figura 3D). Yang et al. (2022) observaram que a limitação do nutriente glutamina na alimentação pode promover uma resposta terapêutica para o CHC. Desse modo, é possível constatar que tanto níveis altos de glutamina como níveis baixos, associado ao metabolismo do piruvato, são favoráveis para o desenvolvimento do tumor hepático e nota-se a relevância de uma dieta adequada desse nutriente. Ademais, sob condições de hipóxia (Figura 3D), pode haver uma baixa expressão de *PDHB*, o que resulta em ativação do metabolismo glicolítico nas células cancerígenas (YONASHIRO et al., 2018), característica do fenótipo de câncer.

O gene *CTNNB1* (Quadro 2E e Figura 3E) quando perde função, pode ocasionar a ativação da via oncogênica Wnt (Figura 3E), a qual desenvolve papel essencial na regulação do metabolismo do fígado (REBOUISSOU; NAULT, 2020) e é uma das principais vias que colabora com várias cascatas de sinalização que regulam a homeostase, tumorigênese e regeneração do fígado (XU et al., 2022). A ativação dessa via em combinação com a mutação do *CTNNB1* tem sido associada com patologias hepáticas (Quadro 7J). Ademais, a sinalização WNT também é associada a processos que podem desenvolver a EHNA, como aumento de adipócitos, resistência à insulina e DM2 (MONGA, 2015). Assim (Figura 3E), é considerável o entendimento sobre a promoção de mutações no gene *CTNNB1*, visto que esse fato promove efeitos não benéficos, sobretudo para o fígado, com diferentes sistemas de sinalizadores gênicos e físico-químicos envolvidos, que ainda precisam ser melhor compreendidos, mas por ora podemos correlacionados com genes em sintenia (Figura 8A).

O *HNF1A* (Quadro 2F e Figura 4F), no fígado, além de regular genes específicos, está associado a alguns papéis fisiológicos, como metabolismo de

lipídios e glicose e supressão tumoral, bem como função, crescimento e desenvolvimento de tumor (LAU et al., 2018). No pâncreas, esse gene também regula alguns genes específicos, envolvidos na secreção, maturação e crescimento de células beta pancreáticas (BOJ et al., 2001; MALAKAUSKAS et al., 2009; WANG et al., 2000). Com isso, no quadro 7K é evidenciado a associação da perda de função desse gene com doenças características de altos níveis de glicose. Dessa forma, é relevante o estudo da biologia médica evolutiva que avalie um maior número de genes junto a este para observar os prognósticos de sua expressão, principalmente, em condições de resistência à insulina e também dietas ricas em açúcar, promovendo a investigação de seu efeito antes do surgimento de quadros diabéticos.

O receptor nuclear PPAR α (Quadro 2G e Figura 4G), um dos subtipos codificado pela família de PPARs, estudados no presente trabalho, está incluído no interatoma do PPAR δ e se encontra de forma mais abundante no fígado (LISS; FINCK, 2016). A ativação do receptor nesse órgão também promove um papel dominante na regulação de ácidos graxos e no processo de cetogênese associada ao jejum (KERSTEN et al., 1999; PYPER et al., 2010), no qual, a mediação promove flexibilidade metabólica, evidenciando esse receptor como regulador fundamental do metabolismo hepático em condições de privação alimentar (TODISCO et al., 2022). Nesse contexto, no estado de jejum, a liberação de PPAR α pode influenciar um fenótipo grave designado por fígado gorduroso, hipoglicemia, hipocetonemia e hipotermia, enquanto no estado alimentado não há muitas consequências (KERSTEN et al., 1999; LEONE; WEINHEIMER; KELLY, 1999; PATSOURIS et al., 2006). Ademais, a baixa expressão hepática de PPARA é relacionada com condição hepática gordurosa (Quadro 7L). Desta maneira, o reconhecimento desse fator de transcrição como um biomarcador permanente e de sua expressão, permite observações mais críticas sobre as condições de privação de alimentação e o cuidado com essa situação, além da análise de sua expressão ser de relevância para a prevenção de conjunturas patológicas.

O produto gênico CD36 do gene *CD36* (Quadro 2H e Figura 4H) pode atuar em uma extensa variedade de processos, como angiogênese, trombose, apoptose, inflamação, fagocitose, captação de ácidos graxos livres e aterosclerose (RADA et al., 2020). É relatado que em condições fisiológicas padrão, a expressão da translocase CD36 no fígado é baixa e que uma alta expressão dela pode estar

associada e DHGNA e incentivar a progressão de EHNA (Quadro 7M e Figura 4H). Por conseguinte, CD36 também possui função relevante no desenvolvimento do tumor, promovendo a sua progressão maligna e também pode ser contribuinte de um potencial metastático no câncer, como ilustramos (Figura 4H), sendo um marcador prognóstico para distintos tipos, como câncer de ovário, mama e carcinoma hepatocelular (NATH et al., 2015; TANASE et al., 2020). Desse modo, é notório que o CD36 desempenha características funcionais significativas no metabolismo hepático e é um candidato ao desenvolvimento de distúrbios hepáticos.

6.1.3 Interações únicas de PPAR γ

No subtipo PPAR γ , as três interações foram exploradas conforme suas funções, características e prognósticos diversos (Quadro 3 e Figura 5), fenótipos saudáveis e patológicos.

O produto gênico NCOA2 (Quadro 3A e Figura 5A), além de participar do controle de diversos processos biológicos também é apresentado como essencial para o metabolismo e ritmo circadiano, pois é um potente coativador para o heterodímero BMAL1:CLOCK, o qual equilibra a homeostase circadiana e metabólica, a partir da regulação de processos de expressão gênica, evidenciando que o NCOA1 é um importante regulador do relógio central do núcleo supraquiasmático e relógios periféricos, como o fígado (FLEET et al., 2016; STASHI et al., 2014). Segundo Suresh et al. (2017), o gene *NCOA2* pode desempenhar atividade oncogênica ou supressora de tumor, inclusive na tumorigênese hepática e a sua inibição pode provocar disfunções no metabolismo circadiano, comprometendo também a saúde hepática, como evidenciado no Quadro 7N. Assim, uma alteração ambiental das fases claro e escuro do dia, bastante frequente nas populações modernas, juntamente com a inibição genética do *NCOA2* e seu produto gênico, pode ser um fator agravante para comorbidades da síndrome metabólica hepática e a investigação desse gene nessa condição é fundamental para o cuidado com a saúde do sono e do metabolismo.

A família de genes MED, a qual pertence o gene *MED1* (Quadro 3B e Figura 5B) está implicada no microambiente imune ao tumor, possuindo ação como centro regulatório que medeiam a carcinogênese e a progressão de vários tipos de cânceres (BARBIERI et al., 2012; SIRAJ et al., 2018). Entretanto, também está

relacionada a biologia do câncer, compreendendo a sinalização Wnt, a sinalização de receptor de crescimento epidérmico (EGFR) e a sinalização ERK/MAPK, bem como ciclo celular (GRANTS; GOH; TAUBERT, 2015). Diante disso (Quadro 7O), expressões elevadas de *MED1* têm sido associadas a estágios patológicos do CHC. O gene também pode atuar na regulação da autofagia hepática (Figura 5B), processo de destruição intracelular de proteínas mal dobradas e organelas danificadas, mecanismo relevante para a conservação da homeostase energética (GALLUZZI et al., 2019; KAUR; DEBNATH, 2015). Quando a autofagia é ativada no fígado, durante o períodos de privação alimentar, ela executa o processo conhecido como lipofagia, em que há a degradação de gotículas lipídicas intra hepáticas para proporcionar a liberação de ácidos graxos livres para a beta oxidação mitocondrial (SINGH et al., 2009). Nesse contexto (Quadro 7O), é relatado que a diminuição da expressão de *MED1* promove a diminuição da autofagia, o que pode desregular processos do metabolismo hepático e provocar doenças. Com isso, é relevante que a expressão de *MED1* seja melhor analisada em questões de déficit alimentar.

O produto gênico do gene *RELA* (Quadro 3C e Figura 5C) que tem associação com o fator de transcrição NF- κ B, possui vários locais de fosforilação bastante conservados e distintos padrões de fosforilação desses locais podem ocasionar diferentes funções do NF- κ B dependendo do contexto, por meio da inibição ou ativação do gene alvo desse fator de transcrição (MORENO et al., 2010; PERKINS, 2012). No quadro 7P e figura 5C, é apresentado que a inibição do gene *RELA* pode provocar condições de risco na obesidade. Desse modo, a avaliação da expressão desse conjunto de genes relacionados acima é relevante para estudo da obesidade vs sono, destacando os efeitos de magnitudes diversas de interações correlacionadas e com níveis de complexidades variadas.

6.1.4 Interações em conjunto de PPAR α , PPAR δ e PPAR γ

Na interação em conjunto dos três subtipos de PPARs, os cinco genes foram explorados de acordo com suas principais funções e características particulares (Quadro 4 e Figura 6).

O produto gênico NCOR1 (Quadro 4A e Figura 6A) tem ação no metabolismo energético hepático, atuando na repressão de genes lipogênicos, inibição do PPAR α , oxidação gordurosa hepática e cetogênese (GEIGER et al., 2020). Nesse contexto,

um receptor nuclear que pode efetivamente ser reprimido por NCOR1 é o PPAR γ , pois ele atua no armazenamento de ácidos, como gotículas lipídicas e, além disso, uma de suas ativações no fígado é por meio de condições como obesidade, (MATSUSUE et al., 2003, 2008), a qual requer uma grande quantidade de tecido gorduroso. A característica de inibição relatada desse corepressor (Figura 6A) permite destacar que o PPAR α , ao ser inibido, provoca diminuição da cetogênese, visto que de maneira contrária, resultaria no aumento do processo, o qual efetua a produção de corpos cetônicos pelo fígado, durante condições de jejum prolongado ou quadro diabético. Desse modo, o NCOR1 pode ser efetivo no controle de algumas doenças hepáticas (Quadro 7Q). Nessa perspectiva, o corepressor age de forma a prevenir o acúmulo de gordura, prejudicial para surgimento dos fatores que promovem a carcinogênese hepática e conseqüentemente o desenvolvimento do tumor.

No outro correpressor, o NCOR2 (Quadro 4B e Figura 6B), Ritter et al. (2021) observaram que a deleção dele em camundongos resultou em uma hipoglicemia, o que fortalece sua atuação no metabolismo da glicose. Outra questão é que, na maioria dos casos, o NCOR2 assim como o NCOR1, age inibindo os receptores nucleares. Assim, os PPARs são possíveis alvos de inibição, o que mostra a importância desse corepressor na repressão de acúmulo de adipócitos e doenças hepáticas, por exemplo. Além disso, o NCOR2 desenvolve ação na regulação epigenética da expressão gênica (Figura 6B), visto que os coreguladores, incluindo os corepressores e coativadores transcricionais são atuantes principais nesse mecanismo (MOTTIS; MOUCHIROUD; AUWERX, 2013; PERISSI et al., 2010) e a epigenética pode desencadear patologias, como o câncer, a partir de falhas na herdabilidade de seus mecanismos, o que pode promover a inibição de expressões genéticas ou iniciação inadequada (EGGER et al., 2004; JONES; BAYLIN, 2002; MOTTIS; MOUCHIROUD; AUWERX, 2013). O câncer apresenta-se como consequência de mutações genéticas acumulativas unidas com fatores ambientais e alterações epigenéticas, as quais, na atualidade, estão ainda focadas nas interações células tumorais no microambiente tumoral (EASWARAN; TSAI; BAYLIN, 2014; LU et al., 2020).

Além do NCOR1 e NCOR2 atuarem na inibição de receptores nucleares, a deleção de NCOR1 em camundongo também resultou em hipoglicemia (RITTER et al., 2021) e esse quadro é amplamente apresentado em pessoas com diabetes.

Ademais, também foi relatado que essa deleção resultou em um fenótipo de acúmulo de gordura, diferenciação aumentada de adipócitos, perfis lipídicos séricos desregulados e esteatose hepática que foi impulsionada principalmente pelo aumento no conteúdo de triglicerídeos hepáticos (MOTTIS; MOUCHIROUD; AUWERX, 2013). Esses dois corepressores também possuem relação com a enzima histona desacetilase 3 (HDAC3) (Figuras 6A e 6B) que juntos, formam um complexo de coregulador fisiológico importante para o fígado (LIANG et al., 2019). Outra relação que os dois NCOR possuem, de maneira distinta, é a ação na mediação do hormônio tireoidiano (HT) (Figuras 6A e 6B), em que o NCOR1 promove a regulação da ação desse hormônio sistemicamente no contexto do eixo hipotálamo-hipófise-tireóide (HPT) e no contexto de órgãos individuais, como o fígado. Entretanto, o NCOR2 desempenha pouco papel na ação dos HTs *in vivo* no fígado e até agora, nenhum papel conhecido na determinação do ponto de ajuste do eixo HPT (RITTER et al., 2021; SHIMIZU et al., 2015). Porém, o papel genético de ambos é destacado, sendo NCOR1 relatado como importante para limitar a regulação genética positiva do hormônio tri-iodotironina (T3), de maneira que a ação do T3 seja aumentada na ausência de NCOR1 funcional em todos os estados da tireóide (ASTAPOVA et al., 2008, 2011; COSTA-E-SOUZA et al., 2012; SHIMIZU et al., 2015). Já o NCOR2 atua de maneira análoga ao NCOR1 na regulação de alvos hepáticos do T3.

Com isso, é notório que esses corepressores desenvolvem ações importantes no metabolismo, visto que a sua ausência é causadora de distúrbios que estão relacionados com o metabolismo hepático ou fatores de risco para o câncer de fígado, como hepato esteatose e acúmulo de gordura, por exemplo, que comprometem a saúde dos indivíduos.

O *NCOA1* (Quadro 4C e Figura 6C), é um gene tumorigênico significativo para possibilitar que os tumores endócrinos se adaptem e tornem-se resistentes às terapias (GAO et al., 2018). Além disso, também tem indicação de que está envolvido na proliferação celular e metástase de cânceres, como o carcinoma hepatocelular (TONG et al., 2015), mama (MCCARTAN et al., 2012), tireóide (KAVANAGH et al., 2010) e o tumor astrocitoma, do sistema nervoso central (GONZÁLEZ-ARENAS et al., 2012). É relatado no quadro 7R que a elevada expressão desse coativador NCOA1 desempenha papel tumorigênico em algumas patologias. Ademais, o presente coativador tem relevância fisiológica por

desenvolver ação com a leptina, o hormônio da saciedade, em que, no estado alimentado, o NCOA1 interage com o fator de transcrição-receptor de leptina (STAT3) que se liga a leptina e provoca redução da ingestão alimentar. Desse modo, nota-se que a falha desse coativador pode provocar a redução do hormônio leptina e, conseqüentemente, uma maior ingestão alimentar (YANG et al., 2019) que, de maneira descontrolada, pode provocar obesidade (Quadro 7R), aumentando o risco de doenças hepáticas. Cacciottolo et al. (2022) relataram que a deficiência do NCOA1 eleva os níveis de gordura e que as pessoas obesas possuem variantes desse coativador. Assim, é importante que a expressão desse gene seja sempre incluída em painéis para análise do fenótipo metabólico relacionado ao controle de peso.

O gene *PPARGC1A* (Quadro 4D e Figura 6D) além de estar envolvido no metabolismo de carboidratos, também está implicado na regulação da gliconeogênese hepática, liberação de insulina pelas células beta e fosforilação oxidativa (OBERKOFER et al., 2004). No quadro 7S é relatado que a deficiência ou níveis baixos de *PPARGC1A* no fígado pode promover fatores desencadeadores de doença hepática e diabetes. De acordo com Besse-Patin et al. (2016) e Oberkofler et al. (2004) a expressão desse gene em indivíduos com DM2 é mais baixa em relação a indivíduos fenótipos saudáveis e em pessoas com DHGNA e EHNA a expressão hepática pode ser reduzida em 40%. Desse modo, é possível observar a atuação desse gene associado ao hábito de uma dieta gordurosa, que pode ocasionar distúrbios metabólicos.

O $RXR\alpha$ (Quadro 4E e Figura 6E) é mais um receptor da família de retinóides que além de atuar na homeostase lipídica, também participa da regulação do metabolismo de colesterol, em que o fígado tem relevante atuação. Nesse caso, os receptores retinóides têm função direta de regular a expressão de algumas proteínas plasmáticas que são componentes da lipoproteína de alta densidade (HDL), as quais são sintetizadas no fígado e ajudam no transporte do colesterol (LI; CAI; BOYER, 2021). A baixa expressão do $RXR\alpha$ promove atuação na lesão hepática crônica que pode ser um risco para o CHC (Quadro 7T) e dessa forma, observa-se que a falta desse receptor retinóico hepático aumenta a sensibilidade a problemas que acometem o funcionamento saudável do fígado, evidenciando relevância de novos estudos para o controle do funcionamento metabólico desse órgão.

6.1.5 Interações em conjunto de PPAR α /PPAR δ e PPAR δ /PPAR γ

Na interação em conjunto de PPAR α e PPAR δ , foram analisados os dois genes, ressaltando suas funções (Quadro 5 e Figura 7).

A proteína sirtuína 1, produto do gene *SIRT1* (Quadro 5A e Figura 7A) coordena o estresse oxidativo hepático e a mediação da inflamação hepática, estando envolvida também em doenças hepáticas (DING; BAO; DENG, 2017). No estresse oxidativo hepático, essa proteína pode agir como protetora no fígado, promovendo uma maior expressão de genes antioxidantes em condição de gordura no órgão (FEIGE et al., 2008). Na inflamação (Quadro 7U) a proteína está associada na patogênese de doenças hepáticas gordurosas relacionadas à inflamação em conjunto com sua baixa expressão (DING; BAO; DENG, 2017). Estudos de Wang et al. (2011) mostraram que a inibição de *SIRT1* favorece a resistência à insulina e hiperglicemia por causa do aumento da gliconeogênese hepática. Na figura 7A, evidenciamos que a perda da função desse produto gênico pode desencadear o aparecimento de distúrbios metabólicos. Com isso, é destacado que a inibição da Sirtuína 1 está relacionada a prejuízos no metabolismo hepático, o que visa a relevância do entendimento desse gene associado a dietas gordurosas e alcoólicas.

O produto gênico EP300 (Quadro 5B e Figura 7B) desempenha função na regulação de alguns processos celulares, como proliferação, diferenciação, ciclo celular e apoptose. Esse coativador transcricional possui características que o evidenciam como supressor tumoral, mas estudos relatam que o EP300 está também compreendida em processos oncogênicos (GOODMAN, SMOLIK, 2000; LI et al., 2011). Nessa perspectiva, como evidenciado no quadro 7V e na figura 7B a expressão positiva dessa proteína está relacionada a diversos tumores malignos e na figura 7B também é mostrado que a expressão negativa de EP300 desenvolve papel relevante na atividade antitumoral, em que a inibição desta proteína pode ser associada a uma maior imunidade antitumoral em grande parte dos tumores malignos sólidos (KRUPAR et al., 2020). Com isso, é observado a relevância do entendimento de expressões alteradas de EP300 para a prevenção de cânceres, incluindo o câncer de fígado.

Na interação em conjunto de PPAR δ e PPAR γ , apenas o gene *CREBBP* foi relatado (Quadro 6 e Figura 7C). No quadro 7W e Figura 7C é demonstrado que o seu produto gênico CREB, quando ativada no tecido adiposo em condições de

obesidade, pode possibilitar o desenvolvimento da resistência à insulina e é evidenciado que o crescimento da adiposidade promove alterações metabólicas e inflamatórias, as quais influenciam na atividade da insulina (QI et al., 2009). Ainda, essa proteína também possui atividade hepática positiva no diabetes. Dessa forma, a proteína de *CREBBP* pode ser facilitadora de alguns distúrbios metabólicos, necessitando, assim, de um maior monitoramento no cuidado com a saúde e qualidade de vida.

Ademais, os produtos gênicos EP300 e CREBBP estão relacionados em interações conjuntas distintas, no entanto, foi observado que elas possuem funções em comum (Figura 7B e 7C) mesmo estando em interatômas diferentes. Por conseguinte, esses dois cofatores transcricionais atuam nas respostas imunes tumorais, promovendo a regulação da diferenciação e função de diversas células imunes (ZHU et al., 2023), além da regulação da proliferação (GARCIA-CARPISO et al., 2018), reparo do DNA (DUTTO; SCALERA; PROSPERI, 2018), reprogramação de células somáticas (ZORZAN et al., 2020) e apoptose celular (OGIWARA et al., 2016). Entretanto, é demonstrado que a expressão irregular de CREBBP e EP300 pode estar relacionada à tumorigênese e progressão de tumores hematológicos (ZHU et al., 2023).

Portanto, é notório que esses dois cofatores em conjunto realizam funções celulares significativas e que expressos juntos de maneira não padrão, podem ser promotores de fenótipos patológicos. Assim, os algoritmos da associação de interatômas, realizados por ora, nos apresentam diversas informações sobre múltiplas funções correlacionadas.

6.2 SENTENÇAS DE PPARS

A análise de sentenças ou dos blocos sintênicos (Figura 8) permitiu correlacionar a estrutura genômica com o conjunto de genes estudados nos interatômas acima (Figuras de 2 a 7), confirmando os trabalhos de Ghiurcuta e Moret (2014) e Paci et al. (2020) sobre a importância do conjunto dessas informações para a biologia médica evolutiva. Nesse sentido, é sempre relevante não somente a investigação dos interatômas de genes na análise genômica comparativa com outras espécies, mas também de subtipos ou variantes gênicas como os três PPARs, estudado aqui, que mesmo estando dispostos em

cromossomos distintos, podem possuir genes sintênicos que de alguma forma, desempenham funções correlatas com o fenótipo saudável ou patológico.

6.2.1 Sintênias de PPAR α

À esquerda do PPAR α , as duas unidades correlacionados com os fenótipos saudáveis e patológicos envolvidos com o metabolismo das funções hepáticas foram (Quadro 8 e Figura 8A):

Primeiro, a sequência genômica “LOC112695105” (Quadro 8A) que é dependente da quinase CDK7, a qual tem a ação de guardião no ciclo celular, mantendo suas condições padrão e desenvolve papel relevante na transcrição do RNA (LIU et al., 2018). É relatado (Quadro 11A) que a elevada expressão de CDK7 pode estar relacionada ao mau prognóstico de tumores malignos e CHC. Quando são aplicados inibidores de CDKs, a proliferação e crescimento de células tumorais são controlados (LIU et al., 2018). Desse modo, essa sequência genômica com forte dependência da CDK7, torna-se alvo para a avaliação da promoção de tumores malignos, incluindo o CHC, assim como alguns genes das interações estudadas.

Segundo, o gene *WNT7B* (Quadro 8B) pode ter atuação com a via de sinalização Wnt, a qual possui envolvimento em todas as etapas de progressão da doença hepática, abrangendo da lesão hepática até a inflamação, fibrose, cirrose e câncer e a alta expressão associada com doenças hepáticas pode proporcionar ainda mais o surgimento da tumorigênese (ZOU; PARK, 2023). Porém, o bloqueio dessa sinalização também pode desenvolver vários efeitos adversos, devido seu envolvimento em processos biológicos variados. Ademais, a superexpressão da proteína WNT7B pode desenvolver influências tumorais, como apresentado no quadro 11B.

Além disso, a sinalização Wnt tem como componente essencial o envolvimento da beta catenina, sendo essa ligação classificada como sinalização Wnt canônica (ZOU; PARK, 2023). A beta catenina é a proteína codificada pelo gene *CTNNB1*, o qual faz parte das interações do PPAR δ , ressaltando aqui uma nova associação entre os interatomos estudados e as sintênias propostas. Nesse contexto, a sinalização conjunta de Wnt/beta catenina pode ter atuação na regeneração hepática, em que as células endoteliais sob condição de rompimento, promovem ativação dessa sinalização e incentivam a proliferação de hepatócitos na

fase G0, remediando a perda de tecido e restabelecendo as funções fisiológicas do fígado (MONGA et al., 2001; ZOU; PARK, 2023). Por outro lado, como observado por Bengochea et al. (2008), a superexpressão de Wnt/beta catenina é identificada em 95% dos carcinomas hepatocelulares. Assim, não somente a via Wnt, mas também a sua associação com a beta catenina, pode desencadear o advento do tumor maligno hepático, o que mostra a relevância da expressão desse conjunto para o estudo da medicina evolutiva do desenvolvimento dessa doença.

À direita do PPAR α selecionamos três genes correlacionados com os fenótipos saudáveis e patológicos envolvidos com o metabolismo das funções hepáticas (Quadro 8C e Figura 8A):

Primeiro, a proteína policistina codificada pelo gene *PKDREJ* (Quadro 8C) tem papel atuante na reprodução humana e, inicialmente, foi relatado por sua expressão específica nos testículos de camundongos e também de humanos (HAMM et al., 2007; HUGHES et al., 1999).

A genômica comparativa entre primatas do gene *PKDREJ* realizada por Hamm et al. (2007), sugeriu que ele é possível candidato a receptor de espermatozóide para a zona pelúcida. Antes, a família de genes PDK foi descrita por possuir o gene causador da doença renal policística autossômica dominante (DRPAD) (Quadro 11C). Dessa forma, evidenciamos que esse gene é importante para análises de processos da reprodução humana, bem como do metabolismo do órgão em questão, devido às suas múltiplas funções.

Segundo, o gene *GTSE1* (Quadro 8D) codifica o produto gênico GTSE1 que pode regular de forma negativa a atividade do gene *TP53* (MONTE et al., 2003) e, de acordo com Tan et al. (2023), a superexpressão de GTSE1 foi evidenciada no TP53 mutado, porque antes disso, sua regulação positiva foi demonstrado em diversos tipos de cânceres (GUO et al., 2016), sugerindo sua ação promotora de tumor maligno por meio da inativação da apoptose.

A expressão de GTSE1 também pode agir como proto-oncogene na evolução do CHC (Quadro 11D) e foi evidenciado, de forma contrária, por Guo et al. (2016), que o bloqueio dessa proteína pode diminuir o crescimento, invasão e migração desse tumor maligno, demonstrando um desfavorecimento para o câncer. Com isso, a expressão positiva desse gene tem ação promotora de câncer e sua atividade de mutação do *TP53* torna ainda mais propício a avaliação de sua expressão para o desenvolvimento da análise do surgimento do câncer de fígado.

O terceiro gene a direita das sintonias de PPAR α que estudamos foi *TRMU* (Quadro 8E). Ferreira et al. (2021) destacaram que a privação desse gene pode desenvolver alteração no seguimento da transcrição mitocondrial, o que leva a um dano na função da cadeia respiratória mitocondrial e na síntese de proteínas codificadas pelo DNA mitocondrial. Outro fato é que mutações no *TRMU* podem desencadear a insuficiência hepática infantil transitória (Quadro 11E). Desse modo, é evidente que os fatores desencadeadores dessa insuficiência são passíveis de prevenção e o reconhecimento do *TRMU*, como um biomarcador de rotina, pode tornar essa questão ainda mais pertinente.

6.2.2 Sintonias de PPAR δ

No subtipo PPAR δ , foram explorados dois genes à esquerda (Quadro 9 e Figura 8B):

O primeiro gene, o *SCUBE3* (Quadro 9A) tem como produto gênico a proteína SCUBE3, que é expressa durante o início da embriogênese e encontrada em células plaquetárias e endoteliais. A sua expressão positiva é evidenciada com tumor hepático (Quadro 11F) e ela também pode ser expressa intensamente em carcinomas pulmonares bastante invasivos. Além disso, Chou et al. (2013) relataram o envolvimento desta proteína na regulação de genes que promovem a angiogênese e progressão tumoral. Assim, a regulação ativa de SCUBE3 afeta células tumorais malignas (LIN et al., 2020), fazendo da sua análise nos tecidos tumorais humanos, fundamental para um melhor diagnóstico devido a sua multifuncionalidade e sua relação também com o crescimento e morfogênese óssea.

O segundo, o produto gênico ZNF76 (Quadro 9B), participa da família ZNFs, a qual atua no envolvimento da progressão de câncer, abrangendo a carcinogênese e metástase (CASSANDRI et al., 2017; JEN; WANG, 2016). Entretanto, os processos que essas proteínas desempenham na progressão do tumor maligno podem diferir em tipos de câncer e também no mesmo tipo sob condições distintas de estresse, como estímulos ambientais, os quais impulsionam cascatas de sinalização que modulam as diferentes funções dessas proteínas (JEN; WANG, 2016).

A proteína 76 do de de zinco pode estar relacionado a diversas alterações fenotípicas que influenciam a fertilidade masculina, desenvolvimento embrionário e neoplasia (HUA et al., 2021; TRIPODIS et al., 1998) e também é relatado que as

ZNFs podem estar relacionadas a invasão, crescimento, proliferação celular e metástase de células de câncer de ovário (CUI et al., 2020; HUA et al., 2021). Diante disso, é apresentado ZNF76 pode ter associação com o tumor maligno de ovário (Quadro 11G). Desse modo, é evidenciado que a família de ZNFs desempenha papel significativo nos tumores, mesmo em baixa expressão, como é o caso da ZNF76. Esses fatores possibilitam a inclusão desses dois biomarcadores (SCUBE3 e ZNF76) em análises preliminares que envolvam histórico de mal formação óssea e alteração da fertilidade masculina.

À direita, também foram avaliados dois genes (Quadro 9 e Figura 8B):

Primeiro, o gene *FKBP5* (Quadro 9C), codifica a proteína FKBP5, a qual pode modular a atuação dos glicocorticóides (GC), que são hormônios promovedores de efeitos pleiotrópicos que influenciam todos os tecidos do corpo (NICOLAIDES et al., 2014). O gene *FKBP5* também é um considerável modulador da resposta ao estresse ligado ao GC, tendo regulação por meio de interações complexas entre estressores ambientais, variantes genéticas e modificações epigenética de sítio genômico responsivo a glicocorticóides. Isso pode promover a redução da inibição do *FKBP5*, o que pode desenvolver fenótipos não padrão em roedores e humanos. Diante disso, um fator de risco para abrangentes tipos de doenças é o estresse psicológico, que inclui transtornos psiquiátricos (ZANNAS et al., 2016). Além desses fenótipos psiquiátricos, o favorecimento da não inibição desse gene pode ser indicada para outras questões patológicas, como resistência a insulina em tecidos ativos metabolicamente (PEREIRA et al., 2014) e desregulação imunológica, que podem auxiliar na patogênese do melanoma e outros cânceres (KIM et al., 2012). O FKBP5 possui interações moleculares e uma delas é com a proteína de choque térmico HSP90, agindo como co-acompanhante (ZANNAS et al., 2016). Essa proteína está presente nas interações de PPAR α (Quadro 1E) e também promove resposta ao estresse (Figura 2E), o que evidencia as correlações entre sentenias e interações aqui estudadas.

Adicionalmente, é demonstrado que a expressão do gene *FKBP5* é induzida não somente pelo estresse, mas também pela administração de álcool (KERNS et al., 2005; SZYMANSKA et al., 2009) e medicamentos (MCCLUNG; NESTLER; ZACHARIOU, 2005). Qiu et al. (2016) apoiam a hipótese de que a baixa expressão do gene pode estar relacionada a um maior consumo de álcool. Nesse contexto, é observado que a lipina 1 (Figura 2A), proteína da interação de PPAR α , também pode

ter associação com o uso de álcool. Portanto, componentes estressores são fatores que podem induzir a redução da inibição do *FKBP5* e estresses psicológicos são um desses fatores. Com isso, são relevantes novos trabalhos que possam avaliar a desestabilização dos níveis de estresse e da expressão desse gene. E avaliar a variação fenotípica relacionada com fenótipos alcoólatras, para cuidar de indivíduos nessa condição.

O segundo gene nessa direcionalidade, é o *CLPSL1* (Quadro 9D) codificante da proteína colipase, a qual, quando está presente no intestino, é clivada por meio da ação da enzima tripsina, produzindo o peptídeo enterostatina, que é responsável por regular a ingestão alimentar em mamíferos (BACHA et al., 2011). Desse forma, percebe-se que esse gene codifica uma proteína essencial para processos pancreáticos e que, de certo modo, a sua expressão negativa pode prejudicar esses mecanismos e, conseqüentemente, a ingestão alimentar.

6.2.3 Sintenias de PPAR γ

À esquerda do subtipo PPAR γ , foram analisados dois genes (Quadro 10 e Figura 8C):

O *GHRL* (Quadro 10A) tem como produto gênico os peptídeos grelina e obestatina. A grelina é amplamente caracterizada como estimulador do apetite, promovendo importante atuação na homeostase energética, podendo estar implicada na regulação de diversas atividades, como a fome, secreção de ácidos graxos, motilidade gastrointestinal, percepção de recompensa por meio da via mesolímbica, secreção da insulina motivada pela glicose pancreática, adiposidade e peso corporal (AL MASSADI et al., 2019; QUIÑONES; FERNO; AL-MASSADI, 2020; VILLARREAL et al., 2022). Em contraste, é proposto que a obestatina favorece a saciedade, diminuindo a ingestão alimentar e ainda, é sugerido que ela atue em processos metabólicos, como regulação do metabolismo da glicose e de adipócitos (VILLARREAL et al., 2022).

É relatado no quadro 11H, que a grelina pode estimular o desenvolvimento de três patologias. Ainda, é sugerido que o sistema grelina desempenha tarefa importante na regulação da autofagia no fígado e essa atuação apresenta-se em várias condições inflamatórias, como fibrose hepática, hepatite aguda e inflamação do tecido adiposo relacionado a obesidade, apontando assim, de maneira contrária,

que a grelina também pode atuar prevenindo novos danos celulares (QUIÑONES; FERNO; AL-MASSADI, 2020). Diante disso, Li et al. (2013) demonstraram que a aplicação desse peptídeo durante a indução e após a instalação da DHGNA pode desenvolver processos que estimulam a restauração do metabolismo lipídico hepático adequado. Desse modo, alguns autores propuseram que a grelina possui efeito protetor na lesão hepática de camundongos, principalmente no fígado fibrótico (MAO et al., 2015; MORENO et al., 2009).

Por conseguinte, a obestatina está indicada na inibição do apetite e, conseqüentemente, da ingestão alimentar, estando presente em diversos tecidos, como o tecido adiposo, trato gastrointestinal, fígado, ilhotas pancreáticas e outros (GRÖNBERG et al., 2008; ZHAO et al., 2008). Recentemente (Quadro 11H) foi indicado que esse peptídeo pode ter ação preventiva na DHGNA. Com isso, sugere-se que esse gene, em função da obestatina, possui um potencial papel protetor em doenças hepáticas. Tanto o *GHRL* quanto o *NCOA1* (Figura 6C) são atuantes na questão da saciedade, visto que o coativador desenvolve ação com o hormônio leptina.

Dessa maneira, níveis desregulados tanto da grelina como da obestatina podem provocar fenótipos patológicos, como a obesidade, na qual o excesso de grelina ou a deficiência da obestatina pode estimular a ingestão alimentar com mais frequência. Essa situação associada a dietas pouco saudáveis, como ultraprocessados (ELIZABETH et al., 2020) pode elevar ainda mais a abundância de gordura corporal. Diante desse exposto, é ressaltada a relevância da análise do *GHRL*, bem como do *NCOA1*, à obesidade, visto que a doença é um fator de risco para o câncer de fígado e, assim, promovendo um olhar preventivo sobre essas disfunções.

O segundo gene nessa direcionalidade, é o *ATG7* (Quadro 10B), o qual foi apresentado por Barrientos-Riosalido et al. (2023) que é essencial para a indução da autofagia e esse processo também pode ter função na degradação de gotículas lipídicas nos hepatócitos (SINGH et al., 2009). Isso pode sugerir um papel de proteção contra doenças hepáticas, visto que essa autofagia nos hepatócitos é suprimida na DHGNA (GONZÁLEZ-RODRÍGUES et al., 2014). Um gene já apresentado anteriormente e que também tem atuação nos processos de autofagia é o *MED1* (Quadro 7O e Figura 5B), das interações de $PPAR\delta$ e percebemos que o desequilíbrio da autofagia provoca a inibição da apoptose, auxiliando a

sobrevivência celular e também pode estar relacionada à promoção da síndrome metabólica e distúrbios hepáticos, por exemplo (KIM; LEE,S; LEE,M et al., 2022; KLIONSKY et al., 2021).

Recentemente, mutações raras do gene *ATG7* foram achadas em pessoas com DHGNA (Quadro 11I), o que confirma que a inibição da autofagia pode desenvolver o acúmulo de lipídios hepatocelulares (SINGH et al., 2009), assim como González-Rodríguez et al. (2014) constataram a inibição desse processo hepático em indivíduos com DHGNA e EHNA. Diferentemente, Barrientos-Riosalido et al. (2023) demonstraram que *ATG7* possui maior expressão em pacientes com EHNA, o que pode sugerir uma tentativa do fígado de reparar danos por meio da autofagia mediada pelo gene. Dessa maneira, a autofagia é um processo significativo para o metabolismo celular e o gene *ATG7* é atuante nesse processo. Com isso, é ressaltado que esse gene também deve ser incluído nas verificações de regulação padrão do organismo para melhor entendimento do desempenho do processo de autofagia e genética do câncer hepático.

À direita, foram avaliados três genes (Quadro 10 e Figura 8C).

No primeiro gene, o *MKRN2* (Quadro 10C) foi demonstrado no quadro 11J que ele desempenha papel no câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP). Análises de Qian et al. (2016) mostraram que a proteína MKRN2 está localizada especialmente nas espermatídes e células de sertoli, especificamente de camundongos, relatando que o *Mkfn2* pode atuar na espermiogênese e espermição, destacando que esse modelo serve para a investigação da função biológica de *MKRN2* nos mesmos processos, em humanos. Essa atuação também é compartilhada pelo gene *RXRβ* (Figura 3A), anteriormente relatado na interação de PPARδ. Ademais, também foi apresentado no quadro 11J que a deleção ou níveis baixos desse gene pode ser prejudicial para a fertilidade masculina de camundongos e humanos. Dessa forma, é observado que o *MKRN2* atua de forma supressora no CPCNP e sua deleção também provoca prejuízo na fertilidade masculina, evidenciando que ele deve ser analisado, principalmente, nesses dois parâmetros e em associação na medicina evolutiva.

O segundo gene *FBLN2* (Quadro 10D) tem como produto gênico a fibulina-2, participante da família das fibulinas, às quais na matriz extracelular (ME) se juntam e formam uma rede que atua como substrato e estruturas físicas relacionadas à migração, invasão e adesão do câncer (ZHANG; HUI; FU, 2020) e a fibulina-2

promove processos nessa matriz que podem influenciar ainda mais a estabilidade e integridade da membrana basal e, assim, participar da carcinogênese (LONGMATE et al., 2014). No quadro 11K, apresentamos que a *FBLN2* possui atuação na malignidade de algumas doenças hepáticas. Diante disso, o produto do gene *FBLN2* também é atuante na carcinogênese do câncer de fígado e que, juntamente com outros genes do interatoma apresentados que promovem essa condição, eles são passíveis de investigações na biologia médica evolutiva para a promoção de práticas preventivas a essa patologia.

O terceiro gene, o *RAF1* (Quadro 10E) é um proto-oncogene e pode possuir papel oncogênico em CHC e cirrose, bem como atuação supressora neste primeiro (Quadro 11L). Diante disso, é apresentado que a expressão restrita de *RAF1* nas células do fígado, promove a maior ativação de *STAT3*, o fator de transcrição que atua, geralmente, como oncogene na maioria dos tumores e também do *YAP1*, um regulador transcricional que também possui ação no desenvolvimento e progressão de alguns tumores. Esses mecanismos podem cooperar com a expressão diminuída de *RAF1*. Portanto, essas duas atuações desse gene no CHC mostram seu papel associado a biomarcadores para diagnóstico desse câncer e a verificação de seus níveis de expressão nos hepatócitos, que são relevantes para o entendimento de mecanismos que ocorrem na carcinogênese hepática.

6.3 CORRELAÇÕES ENTRE INTERATOMAS E SINTENIAS DE PPARs

Os receptores nucleares PPARs são elementos que desempenham funções, as quais permitem o funcionamento padrão do metabolismo lipídico e energético, possibilitando a regulação da homeostase metabólica (KREY et al., 1997; PYPHER et al., 2010; RUDRAIAH; ZHANG; WANG, 2016) e que associados a genes alvos, além de articular diversas perspectivas da fisiologia celular normal, também coordenam aspectos de patologias (BARBIER et al., 2002; LEE; KIM, 2015). Esse grupo possui a habilidade de se ligar diretamente ao DNA e regular a expressão de genes vizinhos, também podendo ter efeitos de expressão que interferem positivamente ou negativamente, ativando ou inibindo determinados processos. Os receptores nucleares são fatores de transcrição modulados por ligantes (RUDRAIAH; ZHANG; WANG, 2016), podendo naturalmente, atuar ecleticamente, tanto em fenótipos saudáveis ou não, possuindo sensibilidades a diferentes ligantes, que podem ser

hormônios e/ou outras moléculas. Assim, o fenótipo saudável deve ser estabelecido com maior frequência em ambiente com disposição de nutrição adequada e cuidados coletivos programados por políticas públicas preventivas, antes das curativas.

A medicina evolutiva tem o objetivo de estudar as doenças e suas variações a fim de entender seu funcionamento para a promoção de práticas que colaborem para as próximas gerações (BRÜNE, 2007; RÜHLI; HENNEBERG, 2013). Desse modo, esse modelo permite o estímulo para a abrangência do estudo da questão preventiva nas patologias humanas, visando primariamente o reconhecimento da doença e de como ela age no corpo humano, integrando a perspectiva de que a melhora dos indivíduos não precisa estar somente nos cuidados clínicos com a doença já instalada, mas no cuidado preventivo coletivo da saúde pública (NATTERSON-HOROWITZ, 2023).

Além disso, como princípio básico, entendemos que os genes são unidades mendelianas porque tem uma posição dentro dos cromossomos, sendo responsáveis por produtos gênicos de uma determinada característica, mas não somente isso, pois, eles também possuem efeitos pleiotrópicos positivos e negativos, penetrância e expressividade variada e efeitos aditivos os quais permitem que essas unidades se modulem, e a interação com outros genes promovendo uma magnitude de variações. Diante disso, ressaltamos que além de um gene determinar uma característica específica, ele também pode influenciar outras diversas a depender de sua expressão elevada ou diminuída. Nesse sentido, o tumor maligno de fígado no presente estudo é integrado a esta análise, possibilitando reconhecer que a tumorigênese hepática não ocorre de maneira isolada e não somente por únicos efeitos. Desse modo, mesmo que os genes não sejam descritos como tumorigênicos, efeitos de expressão ou deleção podem contribuir para meios que desencadeiam esse processo. Com isso, é relevante a ideia da análise da ação desses genes em seu funcionamento padrão, permitindo observar de forma mais aguçada, quando presente em um fenótipo patológico. Nessa questão, juntamente com as interações e sentenias, também são observados os fatores de risco, os quais são meios negativos que promovem o desenvolvimento do câncer de fígado que, associados aos hábitos de vida e fatores externos, possibilitam uma abrangência de como a doença pode ser desencadeada.

Nesse sentido, ações não somente hepáticas, mas em processos metabólicos gerais desses genes promovem relações diversas que podem comprometer o funcionamento de órgãos isolados, mas também de outras partes do corpo e de suas funções metabólicas. Alterações na tireóide é um exemplo desses mecanismos (Figura 3B), visto que alterações no hormônio tireoidiano (HT) podem ser um risco para o desenvolvimento de carcinogênese hepática (LIN, Y; LIN, K; YEH, 2020). Atrelado a isso, também é possível associar alterações prejudiciais na tireóide com a exposição a pesticidas, como alguns desreguladores endócrinos que podem afetar o funcionamento padrão dessa glândula (LEEMANS et al., 2019; SIRIKUL; SAPBAMRER, 2023). Essa questão está intimamente relacionada à qualidade do alimento que está sendo consumido pelas pessoas, aos níveis elevados de agrotóxicos presente nos legumes e verduras que estão sendo ingeridos, e a reversão desse quadro é uma questão de prevenção da saúde hepática e, conseqüentemente, saúde pública.

Outros fatores de risco para o carcinoma hepatocelular também são evidenciados no contexto de cuidado com a saúde, como a obesidade, que é prejudicial não somente ao CHC (SAITTA; POLLICINO; RAIMONDO, 2019), mas a uma diversidade de outras doenças. Nisso, sabemos que dietas ricas em gordura em conjunto com falta de exercício físico, culmina para o aumento de adipócitos no organismo e, ainda observamos que alguns genes (Figuras 3C, 6C) também podem influenciar nessa condição. As doenças hepáticas, como DHGNA, EHNA (2A, 2E, 2F, 3E, 4H, 5A, 6A, 6D, 7A) também promovem risco para o câncer de fígado. Neuschwander-Tetri (2017) ressalta que ambas as doenças estão relacionadas à supernutrição de dietas gordurosas que contribuem para esse tipo de câncer. Por conseguinte, outras implicações, como hepatites (Figuras 2F, 3E) e diabetes mellitus (Figura 3B, 3C, 3E, 4F, 6A, 6D) também podem promover risco para o câncer de fígado. Nesse contexto, os resultados também mostram que o efeito da variação depende de fatores genéticos e ambientais ou externos, como o hábito de vida não saudável, de modo que nem toda variação vai ser somente genética ou somente ambiental mas, sim, consequência de ambos. Sabe-se que, na atualidade, muito do ambiente interfere na saúde dos indivíduos e certamente, na questão do câncer, indicando os fatores exógenos a esta doença.

Os genes aqui relatados apresentam funções oncogênicas e não oncogênicas, bem como a sua expressão alta ou baixa que pode ser determinante

para fatores de risco ou para as próprias patologias e também, porque alguns genes funcionam como verdadeiros interruptores moleculares, ligando e desligando e promovendo novas funções. Com isso, a medicina evolutiva proporciona e evidencia possíveis novos biomarcadores não só para o tratamento de câncer de fígado, mas por meio da abordagem da saúde preventiva e um maior controle do cuidado de fenótipos saudáveis e, a partir disso, interpretar como a variação acontece para virar um tumor maligno. Desse modo, assim como a medicina evolutiva deve fazer parte da saúde coletiva, entender os genes e suas múltiplas expressões fenotípicas saudáveis podem auxiliar a inibição de vários fenótipos patológicos.

Por fim, independente do número de genes que futuramente ainda serão relacionados a qualquer interatoma, é importante entender além de um fenótipo patológico ou saudável, quanto mais longo o processo ontogenético de cada indivíduo, maior a probabilidade de combinações de variantes genotípicas/fenotípicas patológicas expressas. Todavia, todos os genes são mendelianos e como tais, nos fornecem um modelo nulo para que possamos entender a diversidade das suas variações e interações.

7. CONCLUSÃO

O câncer de fígado é uma neoplasia maligna emergente no mundo e que atinge a saúde pública e coletiva. Os resultados demonstram que esse câncer é uma patologia na qual os receptores nucleares PPARs são possíveis alvos biomarcadores e que seus efeitos podem ser observados não somente de forma isolada e padronizada. A análise funcional dos três subtipos e suas relações com outros genes do interatoma e sintenias, apresentam que genes interligados ou com similaridade podem ter efeitos que influenciam fatores que promovam o princípio e também a progressão da neoplasia maligna, bem como participa de um fenótipo saudável. Tendo o intuito de aplicabilidade através da medicina evolutiva, associado ao câncer hepático.

Nesse contexto, este tipo de análise torna-se relevante para o conhecimento prévio de genes associados a determinadas funções que podem se tornar alvo do tumor de fígado. O conjunto de genes avaliados, são apresentados com novas associações entre interatomos e sintenias, destacando seus efeitos múltiplos e com níveis de complexidades e magnitudes variadas, que integrados a abordagem do ponto de vista da medicina evolutiva, exercem relevância para o entendimento de seus funcionamentos atrelados a compreensão de como podemos promover a prevenção do carcinoma hepatocelular.

Dessa forma, sugerimos que devemos analisar, primeiramente, o funcionamento dos genes em um fenótipo saudável para, assim, promover mais ações de controle da saúde pública de maneira preventiva e não somente terapêutica. Com isso, podemos observar que os PPRAs e demais genes podem ser alvos biomarcadores para o estudo do câncer de fígado e uma possível nova etapa seria testar os biomarcadores.

8. REFERÊNCIAS

- AHMED, A.; WONG, R.; HARRISON, S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. **Clin Gastroenterol Hepatol**, [S.L], v.13, n.12, p. 2062-2070, jul. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.07.029>
- AL MASSADI, O. *et al.* Ghrelin and food reward. **Neuropharmacology**, [S.L], v.148, p. 131-138, abr. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.01.001>
- ALKHOURI N. *et al.* Adipocyte apoptosis, a link between obesity, insulin resistance, and hepatic steatosis. **J Biol Chem**, [S.L], v.285, n.5, p. 3428–3438, jan. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2823448/>
- AMAR, D.; SAFER, H.; SHAMIR, R. Dissection of Regulatory Networks that Are Altered in Disease via Differential Co-expression. **Plos Comput Biol**, Massachusetts, v.9, n.3, p. 1-16, mar. 2013. DOI [10.1371/journal.pcbi.1002955](https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002955).
- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Key Statistics About Liver Cancer**. United States, 2024. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/types/liver-cancer/about/what-is-key-statistics.html>
- ASTAPOVA, I. *et al.* The nuclear corepressor, NCoR, regulates thyroid hormone action in vivo. **Proc Natl Acad Sci U S A**, [S.L], v.105, n.49, p. 19544-19549, dez. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0804604105>
- ASTAPOVA, I. *et al.* The nuclear receptor corepressor (NCoR) controls thyroid hormone sensitivity and the set point of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. **Mol Endocrinol**, [S.L], v.25, n.2, p. 212-224, fev. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1210/me.2010-0462>
- AZAD, A.A. *et al.* Targeting heat shock proteins in metastatic castration-resistant prostate cancer. **Nat Rev Urol**, [S.L], v.12, n.1, p. 26-36, jan. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2014.320>
- BACHA, A.B *et al.* Biochemical properties of pancreatic colipase from the common stingray *Dasyatis pastinaca*. **Lipids Health Dis**, Sfax, v.10, n.69, mai. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-69>
- BARABÁSI, A.L.; OLTVAI, Z. Network biology: understanding the cell's functional organization. **Nat Rev Genet**, [S.L], v.5, n.2, p. 101–113, fev. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg1272>
- BARBIER, O. *et al.* Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, [S.L], v.22, n.5, p. 717-726, mai. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000015598.86369.04>
- BARBIERI, C.E. *et al.* Exome sequencing identifies recurrent SPOP, FOXA1 and MED12 mutations in prostate cancer. **Nat Genet**, [S.L], v.44, n.6, p. 685-689, mai. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.2279>

BARKER, C.J. *et al.* XPR1 Mediates the Pancreatic β -Cell Phosphate Flush. **Diabetes**, [S.L], v. 70, n.1, p. 111-118, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.2337%2Fdb19-0633>

BARRIENTOS-RIOSALIDO, A. *et al.* Increased Hepatic ATG7 mRNA and ATG7 Protein Expression in Nonalcoholic Steatohepatitis Associated with Obesity. **Int J Mol Sci**, [S.L], v.24, n.2, jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fijms24021324>

BASELLI, G.A. *et al.* Rare ATG7 genetic variants predispose patients to severe fatty liver disease. **J Hepatol**, [S.L], v.77, n.3, p. 596-606, abr. 2022. Disponível em: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(22\)00207-0/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(22)00207-0/fulltext)

BENGOCHEA, A. *et al.* Common dysregulation of Wnt/Frizzled receptor elements in human hepatocellular carcinoma. **Br J Cancer**, [S.L], v.99, n.1, p. 143-150, jul. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fsj.bjc.6604422>

BESSE-PATIN, A. *et al.* Estrogen Signals Through Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Coactivator 1 α to Reduce Oxidative Damage Associated With Diet-Induced Fatty Liver Disease. **Gastroenterology**, Québec, v.152, n.1, p. 243-256, set. 2016. Disponível em: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(16\)35111-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(16)35111-3/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F)

BI, L.; JIANG, Z.; ZHOU, J. The Role of Lipin-1 in the Pathogenesis of Alcoholic Fatty Liver. **Alcohol and Alcoholism**, [S.L], v.50, n.2, p. 146–151, mar/abr. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/alcalc/agu102>

BISHOP-BAILEY, D. Peroxisome proliferator-activated receptors in the cardiovascular system. **Br J Pharmacol**, [S.L], v.129, n.5, p. 823-834, mar. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fsj.bjp.0703149>

BOJ, S.F. *et al.* A transcription factor regulatory circuit in differentiated pancreatic cells. **Proc Natl Acad Sci U S A**, [S.L], v.98, n.25, p. 14481–14486, dez. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1073%2Fpnas.241349398>

BOUGARNE, N. *et al.* Molecular Actions of PPAR α in Lipid Metabolism and Inflammation, **Endocrine Reviews**, [S.L], v.39, n.5, p. 760–802, out. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00064>

BRÜNE, M. On human self-domestication, psychiatry, and eugenics. **Philos Ethics Humanit Med**, [S.L], v.2, n.21, out. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1186%2F1747-5341-2-21>

BYRNE, C.D.; Targher, G. NAFLD: a multisystem disease. **J Hepatol**, [S.L], v.62, n.1, p. 47-64, abr. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.012>

CACCIOTTOLO, T.M. *et al.* Obesity Due to Steroid Receptor Coactivator-1 Deficiency Is Associated With Endocrine and Metabolic Abnormalities. **J Clin Endocrinol Metab**, [S.L], v.107, n.6, mai. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac067>

CALDERA, M. *et al.* Interactome-based approaches to human disease. **ScienceDirect**, Vienna, v.3, p. 88-94, jun. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coisb.2017.04.015>

CAO, H. *et al.* Regulation of Metabolic Responses by Adipocyte/ Macrophage Fatty Acid-Binding Proteins in Leptin-Deficient Mice. **Diabetes**, [S.L], v.55, n.7, p. 1915–1922, jul. 2006. DOI: <https://doi.org/10.2337/db05-1496>

CARPINELLI, A.R.; MALAISSE, W.J. The stimulus-secretion coupling of glucose-induced insulin release. **Diabetologia**, [S.L], v.19, p. 458–464, mar. 1980. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00281826>

CASSANDRI, M. *et al.* Zinc-finger proteins in health and disease. **Cell Death Discov**, [S.L], v.3, n.17071, nov. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddiscovery.2017.71>

CHEN, A. *et al.* Liver fatty acid binding protein (L-Fabp) modulates murine stellate cell activation and diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. **Hepatology**, [S.L], v. 57, n. 6, p. 2202–2212, jun. DOI: <https://doi.org/10.1002%2Fhep.26318>

CHEN, M.K. *et al.* Overexpression of p300 correlates with poor prognosis in patients with cutaneous squamous cell carcinoma. **Br J Dermatol**, [S.L], v.172, n.1, jan. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjd.13226>

CHENG-FEN, *et al.* Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. **J Biol Chem**, Taipei, v.283, n.18, mai. 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820493500>

CHMURZYŃSKA, A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): Function, structure and polymorphism. **J Appl Genet**, Poznań, v. 47, p. 39–48, mar. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03194597>

CHOPRA, A.R. *et al.* Cellular energy depletion resets whole-body energy by promoting coactivator-mediated dietary fuel absorption. **Cell Metab**, [S.L], v.13, n.1, p. 35-43, jan. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.12.001>

CHOU, C.H. *et al.* SCUBE3 regulation of early lung cancer angiogenesis and metastatic progression. **Clin Exp Metastasis**, [S.L], v.30, p. 741–752, fev. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10585-013-9575-8>

CHOUDHARY, N.S.; KUMAR, N.; DUSEJA, A. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and Their Agonists in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. **J Clin Exp Hepatol**, [S.L], v.9, n.6, p. 731-739, nov/dez. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6926194/>

CLEARY, S.P. *et al.* Identification of driver genes in hepatocellular carcinoma by exome sequencing. **Hepatology**, [S.L], v.58, n.5, p. 1693-1702, nov. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1002%2Fhep.26540>

CONTE, F. *et al.* A paradigm shift in medicine: A comprehensive review of network-based approaches. **Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech**, Rome, v.1863, n.6, jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2019.194416>

COSTA-E-SOUSA, R.H. *et al.* The thyroid axis is regulated by NCoR1 via its actions in the pituitary. **Endocrinology**, [S.L], v.153, n.10, p. 5049-5057, out. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1210%2Fen.2012-1504>

CRESPO, M.; LEIVA, M.; SABIO, G. Circadian Clock and Liver Cancer. **Cancers (Basel)**, [S.L], v.13, n.14, jul. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fcancers13143631>

CSAKI, L.S. *et al.* Lipins, lipinopathies, and the modulation of cellular lipid storage and signaling. **Prog Lipid Res**, [S.L], v.52, n.3, p. 305-316, jul. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3830937/>

CSAKI, L.S.; REUE, K. Lipins: multifunctional lipid metabolism proteins. **Annu Rev Nutr**, [S.L], v.30, p. 257-272, ago. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3738581/>

CUI, X.X. *et al.* High expression of ZNF93 promotes proliferation and migration of ovarian cancer cells and relates to poor prognosis. **Int J Clin Exp Pathol**, [S.L], v.13, n.5, p. 944-953, mai. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270678/>

DALFRÀ, M.G. *et al.* Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus. **Front Endocrinol**, Lausanne, v.11, dez. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffendo.2020.602477>

DAM, S.V. *et al.* Gene co-expression analysis for functional classification and gene-disease predictions. **Briefings in Bioinformatics**, [S.L], v.19, n.4, p. 575-592, jul. 2018. DOI [10.1093/bib/bbw139](https://doi.org/10.1093/bib/bbw139)

DARLING, A.C.E. *et al.* Mauve: Multiple Alignment of Conserved Genomic Sequence With Rearrangements. **Genome Res**, [S.L], v.14, n.7, p. 1394-1403, jul. 2004. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC442156/>

DEBERARDINIS, R.J. *et al.* The biology of cancer: metabolic reprogramming fuels cell growth and proliferation. **Cell Metab**, Philadelphia, v.1, n.1, p. 11-20, jan. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2007.10.002>

DENTIN, R. *et al.* Insulin modulates gluconeogenesis by inhibition of the coactivator TORC2. **Nature**, [S.L], v.449, p. 366-369, set. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature06128>

DESVERGNE, B.; WAHLI, W. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: Nuclear Control of Metabolism, **Endocrine Reviews**, [S.L], v. 20, n.5, p. 649-688, out 1999. DOI: <https://doi.org/10.1210/edrv.20.5.0380>

DING, R.B.; BAO, J.; DENG, C.X. Emerging roles of SIRT1 in fatty liver diseases. **Int J Biol Sci**, [S.L], v.13, n.7, p. 852-867, jul. 2017. DOI: <https://doi.org/10.7150%2Fijbs.19370>

DORN, C. *et al.* Increased expression of c-Jun in nonalcoholic fatty liver disease. **Laboratory Investigation**, [S.L], v.94, n.3, p.394-408, abr. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2014.3>

DUKES, I.D. *et al.* Defective pancreatic beta-cell glycolytic signaling in hepatocyte nuclear factor-1alpha-deficient mice. **J Biol Chem**, [S.L], v.273, n.38, p. 24457-24464, set. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.273.38.24457>

DUTTO, I.; SCALERA, C.; PROSPERI, E. CREBBP and p300 lysine acetyl transferases in the DNA damage response. **Cell Mol Life Sci**, Pavia, v.75, n.8, p. 1325-1338, abr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-017-2717-4>

EASWARAN, H.; TSAI, H.C.; BAYLIN, S.B. Cancer epigenetics: tumor heterogeneity, plasticity of stem-like states, and drug resistance. **Mol Cell**, Baltimore, v.54, n.5, p. 716-27, jun. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.05.015>

EFERL, R. *et al.* Liver Tumor Development. **Cell**, [S.L], v. 112, n.2, p. 181-192, jan. 2003. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(03\)00042-4](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(03)00042-4)

EGGER, G. *et al.* Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. **Nature**, California, v.429, p. 457-463, mai. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature02625>

ELIZABETH, L. *et al.* Ultra-Processed Foods and Health Outcomes: A Narrative Review. **Nutrients**, [S.L], v.12, n.7, jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fnu12071955>

ESTIMATIVA 2023: INCIDÊNCIA DE CÂNCER NO BRASIL. Rio de Janeiro: Coordenação de ensino, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>

EVANS, R.; BARISH, G.; WANG, Y.X. PPARs and the complex journey to obesity. **Nat Med**, [S.L], v.10, p. 355-361, mar. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm1025>

FEIGE, J.N. *et al.* Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation. **Cell Metab**, [S.L], v.8, n.5, p. 347-358, nov. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.08.017>

FERREIRA, C.R. *et al.* An international classification of inherited metabolic disorders (ICIMD). **J Inherit Metab Dis**, [S.L], v.44, n.1, p. 164-177, jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9021760/>

FINCK, B.N. *et al.* Lipin 1 is an inducible amplifier of the hepatic PGC-1alpha/PPARalpha regulatory pathway. **Cell Metab**, [S.L], v.4, n.3, p. 199-210, set. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.08.005>

FISCON, G. *et al.* Network-Based Approaches to Explore Complex Biological Systems towards Network Medicine. **Genes**, [S.L], v.9, n.9, p. 437, Ago. 2018. DOI [10.3390/genes9090437](https://doi.org/10.3390/genes9090437).

FLEET, T. *et al.* Genetic and Environmental Models of Circadian Disruption Link SRC-2 Function to Hepatic Pathology. **J Biol Rhythms**, [S.L], v.31, n.5, p. 443-460, out. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1177%2F0748730416657921>

FRANCQUE, S. *et al.* PPAR α gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. **J Hepatol**, [S.L], v.63, n.1, p. 164-173, jul. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25703085/>

FRUCHART, J.C. *et al.* The selective peroxisome proliferator-activated receptor alpha modulator (SPPARM α) paradigm: conceptual framework and therapeutic potential. **Cardiovasc Diabetol**, [S.L], v.18, n.71, jun. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0864-7>

FURUHASHI, M.; HOTAMISLIGIL, G.S. Fatty acid-binding proteins: role in metabolic diseases and potential as drug targets. **Nat Rev Drug Discov**, Massachusetts, v.7, n.6, p. 489-503, jun. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fnrdr2589>

GALLUZZI, L. *et al.* Autophagy-Independent Functions of the Autophagy Machinery. **Cell**, [S.L], v. 177, n.7, p. 1682-1699, jun. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.cell.2019.05.026>

GAO, B. *et al.* Steroid receptor coactivator-1 interacts with NF- κ B to increase VEGFC levels in human thyroid cancer. **Biosci Rep**, [S.L], v.38, n.3, jun. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1042%2FBRSR20180394>

GAO, Z. *et al.* P65 inactivation in adipocytes and macrophages attenuates adipose inflammatory response in lean but not in obese mice. **Am J Physiol Endocrinol Metab**, [S.L], v.308, n.6, p. 496–505, mar. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360014/>

GARCIA-CARPIZO, V. *et al.* CREBBP/EP300 bromodomains are critical to sustain the GATA1/MYC regulatory axis in proliferation. **Epigenetics Chromatin**, [S.L], v.11, n.1, jun. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fs13072-018-0197-x>

GARRIGA, J.; GRAÑA, X. Cellular control of gene expression by T-type cyclin/CDK9 complexes. **Gene**, Philadelphia, v.337, p. 15-23, ago. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2004.05.007>

GE, X. *et al.* The role and possible mechanism of the long noncoding RNA LINC01260 in nonalcoholic fatty liver disease. **Nutr Metab (Lond)**, [S.L], v.19, n.1, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fs12986-021-00634-4>

GEIGER, M.A. *et al.* Role of the Nuclear Receptor Corepressor 1 (NCOR1) in Atherosclerosis and Associated Immunometabolic Diseases. **Front Immunol**, [S.L], v.11, out. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffimmu.2020.569358>

GHIURCUTA, C.; MORET, B. Evaluating synteny for improved comparative studies. **Bioinformatics**, Lausanne, v.30, n.12, p. 9-18, jun. 2014. DOI: [10.1093/bioinformatics/btu259](https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu259).

GONZÁLEZ-ARENAS, A. *et al.* Estradiol increases cell growth in human astrocytoma cell lines through ER α activation and its interaction with SRC-1 and SRC-3 coactivators. **Biochim Biophys Acta**, [S.L], v.1823, n.2, p. 379-386, fev. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2011.11.004>

GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, A. *et al.* Impaired autophagic flux is associated with increased endoplasmic reticulum stress during the development of NAFLD. **Cell Death Dis**, [S.L], v.5, n.4, abr. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fcdidis.2014.162>

GOODMAN, R.H.; SMOLIK, S. CBP/p300 in cell growth, transformation, and development. **Genes Dev**, [S.L], v.14, n.13, p. 1553-1577, jul. 2000. Disponível em: <https://genesdev.cshlp.org/content/14/13/1553.long>

GRANTS, J.M.; GOH, G.Y.; TAUBERT, S. The Mediator complex of *Caenorhabditis elegans*: insights into the developmental and physiological roles of a conserved transcriptional coregulator. **Nucleic Acids Res**, Vancouver, v.43, n.4, p. 2442–2453, fev. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093%2Fnar%2Fgkv037>

GRIVENNIKOV SI, GRETEN FR, KARIN M. Immunity, inflammation, and cancer. **Cell**, [S.L], v.140, n.6, p. 883-899, mar. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2866629/>

GRÖNBERG, M. *et al.* Distribution of obestatin and ghrelin in human tissues: immunoreactive cells in the gastrointestinal tract, pancreas, and mammary glands. **J Histochem Cytochem**, [S.L], v.56, n.9, p. 793-801, set. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1369%2Fjhc.2008.951145>

GRYGIEL-GÓRNIAK, B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications--a review. **Nutr J**, [S.L], v.13, n.17, fev. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186%2F1475-2891-13-17>

GRYGIEL-GÓRNIAK, B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications--a review. **Nutr J**, v.13, n.14, fev. DOI: <https://doi.org/10.1186%2F1475-2891-13-17>

GUALA, D. *et al.* Genome-wide functional association networks: background, data & state-of-the-art resources. **Brief Bioinform**, [S.L], v.21, n.4, p. 1224-1237, jul. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbz064>

GUO L. *et al.* Protein kinase p-JNK is correlated with the activation of AP-1 and its associated Jun family proteins in hepatocellular carcinoma. **Life Sci**, [S.L], v.77, n.15, p. 1869-1878, ago. 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15927205/>
GUO, L. *et al.* Silencing GTSE-1 expression inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells. **Cell Biol Toxicol**, Shanghai, v.32, n.4, p. 263–274, ago. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs10565-016-9327-z>

HALL, T.M. Multiple modes of RNA recognition by zinc finger proteins. **Curr Opin Struct Biol**, [S.L], v.15, n.3, p. 367-373, jun. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sbi.2005.04.004>

HAMM, D. *et al.* Evidence of amino acid diversity-enhancing selection within humans and among primates at the candidate sperm-receptor gene PKDREJ. **Am J Hum Genet**, [S.L], v.81, n.1, p. 44-52, jul. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1950930/>

HE, L. *et al.* Expression of hepatic stellate cell activation-related genes in HBV-, HCV-, and nonalcoholic fatty liver disease-associated fibrosis. **PLoS One**, Guangdong, v.15, n.5, mai. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233702>

HE, Y. *et al.* The role of retinoic acid in hepatic lipid homeostasis defined by genomic binding and transcriptome profiling. **BMC Genomics**, [S.L], v.14, n.575, ago. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-14-575>

HOCHBERG, M.E. *et al.* Preventive evolutionary medicine of cancers. **Evol Appl**, [S.L], v.6, n.1, p. 134-143, jan. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1111/2Feva.12033>

HU, X. *et al.* Fibulin-2 Facilitates Malignant Progression of Hepatocellular Carcinoma. **Turk J Gastroenterol**, [S.L], v.34, n.6, p. 635-644, jun. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10441129/>

HU, X. *et al.* PPAR α protects against trans-fatty-acid-containing diet-induced steatohepatitis. **J Nutr Biochem**, [S.L], v.39, p. 77-85, jan. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6331014/>

HUA, H. *et al.* Circadian gene mPer2 overexpression induces cancer cell apoptosis. **Cancer Sci**, [S.L], v. 97, n.7, p. 589-596, jul. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1111/2Fj.1349-7006.2006.00225.x>

HUA, T. *et al.* ZNF76 predicts prognosis and response to platinum chemotherapy in human ovarian cancer. **Biosci Rep**, [S.L], v.41, n.12, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1042/2FBRSR20212026>

HUGHES, J. *et al.* Identification of a human homologue of the sea urchin receptor for egg jelly: a polycystic kidney disease-like protein. **Hum Mol Genet**, [S.L], v.8, n.3, p. 543-549, mar. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1093/hmg/8.3.543>

HWANG, Y.H. *et al.* Over-expression of c-raf-1 proto-oncogene in liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. **Hepatol Res**, [S.L], v.29, n.2, p. 113-121, jun. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hepres.2004.02.009>

ISCHIA, J.; SO, A.I. The role of heat shock proteins in bladder cancer. **Nat Rev Urol**, [S.L], v. 10, n.7, p. 386-395, jul. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2013.108>

ISING, M. *et al.* Polymorphisms in the FKBP5 gene region modulate recovery from psychosocial stress in healthy controls. **Eur J Neurosci**, [S.L], v.28, n.2, p. 389-398, jul. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06332.x>

JAURIGUE, M.M.; CAPPELL, M.S. Therapy for alcoholic liver disease. **World J Gastroenterol**, [S.L], v.20, n.9, p. 2143-2158, mar. 2014. DOI: <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v20.i9.2143>

JEGO G. *et al.* Targeting heat shock proteins in cancer. **Cancer Lett**, [S.L], v.332, n.2, p. 275-285, mai. 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21078542/>

JEN, J.; WANG, Y.C. Zinc finger proteins in cancer progression. **J Biomed Sci**, Taiwan, v.23, n.53, jul. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0269-9>

JERIC, I. *et al.* A cell-autonomous tumour suppressor role of RAF1 in hepatocarcinogenesis. **Nat Commun**, [S.L], v.7, n. 13781, dez. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fencomms13781>

JIANG, C.; TING, A.; SEED, B. PPAR- γ agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines. **Nature**, [S.L], v.391, p. 82–86, jan. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1038/34184>

JIANG, J. *et al.* negatively regulating the PI3K/Akt pathway. **J Exp Clin Cancer Res**, [S.L], v.37, n.1, ago. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fjs13046-018-0855-7>

JINJUVADIA, R.; PATEL, S.; LIANGPUNSAKUL, S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systemic review and meta-analysis. **J Clin Gastroenterol**, [S.L], v.48, n.2, p. 172-177, fev. 2014. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3887366/>

JONES, P.; BAYLIN, S. The fundamental role of epigenetic events in cancer. **Nat Rev Genet**, [S.L], v.3, p. 415–428, jun. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg816>

KASTNER P. *et al.* Abnormal spermatogenesis in RXR beta mutant mice. **Genes Dev**, [S.L], v.10, n.1, p. 80-92, jan. 1996. DOI: <https://doi.org/10.1101/gad.10.1.80>

KAUR, J.; DEBNATH, J. Autophagy at the crossroads of catabolism and anabolism. **Nat Rev Mol Cell Biol**, California, v.16, p. 461–472. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm4024>

KAVANAGH, D.O. *et al.* The role of oestrogen receptor {alpha} in human thyroid cancer: contributions from coregulatory proteins and the tyrosine kinase receptor HER2. **Endocr Relat Cancer**, [S.L], v.17, n.1, p. 255-264, fev. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1677/ERC-09-0216>

KERNS, R.T. *et al.* Ethanol-responsive brain region expression networks: implications for behavioral responses to acute ethanol in DBA/2J versus C57BL/6J mice. **J Neurosci**, [S.L], v.25, n.9, p. 2255–2266, mar. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.4372-04.2005>

KERSTEN, S. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the adaptive response to fasting. **J Clin Invest**, Lausanne, v.103, n.11, jun. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1172%2FJCI6223>

KIM, J.; LEE, S.; LEE, M.S. Suppressive Effect of Autocrine FGF21 on Autophagy-Deficient Hepatic Tumorigenesis. **Front Oncol**, [S.L], v.12, mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffonc.2022.832804>

KIM, Y.S. *et al.* Functional changes in myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumor growth: FKBP51 contributes to the regulation of the immunosuppressive function of MDSCs. **J Immunol**, [S.L], v.188, n.9, p. 4226–4234, mai, 2012. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1103040>

KLIONSKY, D.J. *et al.* Autophagy in major human diseases. **EMBO J**, [S.L], v.40, n.19, out. 2021. DOI: <https://doi.org/10.15252%2Fembj.2021108863>

KOONEN, D.P. *et al.* Increased hepatic CD36 expression contributes to dyslipidemia associated with diet-induced obesity. **Diabetes**, [S.L], v.56, n.12, p. 2863–2871, dez. 2007. DOI: <https://doi.org/10.2337/db07-0907>

KREY, G. *et al.* Fatty Acids, Eicosanoids, and Hypolipidemic Agents Identified as Ligands of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors by Coactivator-Dependent Receptor Ligand Assay. **Molecular Endocrinology**, [S.L], v.11, n.6, p. 779–791, jun. 1997. DOI: <https://doi.org/10.1210/mend.11.6.0007>

KRUPAR, R. *et al.* In silico analysis reveals EP300 as a panCancer inhibitor of anti-tumor immune response via metabolic modulation. **Sci Rep**, [S.L], v.10, n.1, jun. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fs41598-020-66329-7>

KU, C.Y. *et al.* Liver fatty acid-binding protein (L-FABP) promotes cellular angiogenesis and migration in hepatocellular carcinoma. **Oncotarget**, Taipei City, v. 7, n.14, p. 18229–18246, abr. 2016. DOI: <https://doi.org/10.18632%2Foncotarget.7571>

LAU, H.H. *et al.* The molecular functions of hepatocyte nuclear factors - In and beyond the liver. **J Hepatol**, [S.L], v.68, n.5, p. 1033–1048, mai. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.11.026>

LEE, W.S.; KIM, J. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors and the Heart: Lessons from the Past and Future Directions. **PPAR Res**, [S.L], v.2015, out. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1155%2F2015%2F271983>

LEEMANS, M. *et al.* Pesticides With Potential Thyroid Hormone-Disrupting Effects: A Review of Recent Data. **Front Endocrinol (Lausanne)**, [S.L], v.10, n.743, dez. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffendo.2019.00743>

LEONE, T.C.; WEINHEIMER, C.J.; KELLY, D.P. A critical role for the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) in the cellular fasting response: the PPARalpha-null mouse as a model of fatty acid oxidation disorders. **Proc Natl Acad**

Sci U S A, [S.L], v.96, n.13, jun. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1073%2Fpnas.96.13.7473>

LI, B.; CAI, S.Y.; BOYER, J.L. The role of the retinoid receptor, RAR/RXR heterodimer, in liver physiology. **Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis**, [S.L], v.1867, n.5, mai. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2021.166085>

LI, M. *et al.* High expression of transcriptional coactivator p300 correlates with aggressive features and poor prognosis of hepatocellular carcinoma. **J Transl Med**, [S.L], v.9, n.5, jan. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1186/1479-5876-9-5>

LI, Y. *et al.* Administration of ghrelin improves inflammation, oxidative stress, and apoptosis during and after non-alcoholic fatty liver disease development. **Endocrine**, [S.L], v.43, p. 376–386, jul. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9761-5>

LIANG, N. *et al.* The Nuclear Receptor-Co-repressor Complex in Control of Liver Metabolism and Disease. **Front Endocrinol**, Lausanne, v.10, jun. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffendo.2019.00411>

LIM, S.; KALDIS, P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. **Development**, [S.L], v. 140, n.15, p. 3079-3093, ago. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1242/dev.091744>

LIN J. *et al.* Perilipin 5 and liver fatty acid binding protein function to restore quiescence in mouse hepatic stellate cells. **J Lipid Res**, [S.L], v. 59, n.3, p. 416-428, mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1194%2Fjlr.M077487>

LIN, Y.C. *et al.* Endothelial SCUBE2 Interacts With VEGFR2 and Regulates VEGF-Induced Angiogenesis. **Arterioscler Thromb Vasc Biol**, [S.L], v.37, n.1, p. 144-155, jan. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1161/atvbaha.116.308546>

LIN, Y.C. *et al.* SCUBE3 loss-of-function causes a recognizable recessive developmental disorder due to defective bone morphogenetic protein signaling. **Am J Hum Genet**, [S.L], v.108, n.1, p. 115-133, dez. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7820739/>

LIN, Y.H.; LIN, K.H.; YEH, C.T. Thyroid Hormone in Hepatocellular Carcinoma: Cancer Risk, Growth Regulation, and Anticancer Drug Resistance. **Front Med (Lausanne)**, v.7, n.174, mai. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffmed.2020.00174>

LISS, K.H.; FINCK, B.N. PPARs and nonalcoholic fatty liver disease. **Biochimie**, [S.L], v.136, p. 65-74, mai. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5380579/>

LIU, D.; HUNT, M.; TSAI, I.J. Inferring synteny between genome assemblies: a systematic evaluation. **BMC Bioinformatics**, [S.L], v.19, n.26, jun. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12859-018-2026-4>

LIU, Z. *et al.* Cyclin-dependent kinase 7 (CDK7) expression in human hepatocellular carcinoma: association with HCC progression, prognosis and cell proliferative capacity. **Transl Cancer Res**, [S.L], v.7, n.3, p. 472-479, jun. DOI: [10.21037/tcr.2018.04.15](https://doi.org/10.21037/tcr.2018.04.15)

LONGMATE, W.M. *et al.* Reduced fibulin-2 contributes to loss of basement membrane integrity and skin blistering in mice lacking integrin $\alpha 3\beta 1$ in the epidermis. **J Invest Dermatol**, [S.L], v.134, n.6, p. 1609-1617, jun. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fjid.2014.10>

LOSCALZO, Joseph.; BARABÁSI, Albert-László.; SILVERMAN, Edwin K. **Network Medicine: Complex Systems in Human Disease and Therapeutics**. London: Joseph, Albert-László, Edwin, 2017. 556 p. Disponível em: <http://uionv.com/Joseph%20Loscalzo%20Network%20Medicine%20Complex%20Systems.pdf>.

LU, Y. *et al.* Epigenetic regulation in human cancer: the potential role of epi-drug in cancer therapy. **Mol Cancer**, [S.L], v.19, n.79, abr. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12943-020-01197-3>

LU, Y.C. *et al.* Circulating fatty acid-binding protein 1 (FABP1) and nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. **Int J Med Sci**, [S.L], v. 17, n.2, p. 182-190, jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.7150%2Fijms.40417>

MACHIDA, K. *et al.* c-Jun mediates hepatitis C virus hepatocarcinogenesis through signal transducer and activator of transcription 3 and nitric oxide-dependent impairment of oxidative DNA repair. **Hepatology**, [S.L], v. 52, n.2, p. 480-492, ago. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1002%2Fhep.23697>

MAEDA, K. *et al.* Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins control integrated metabolic responses in obesity and diabetes. **Cell Metab**, [S.L], v.1, n.2, fev. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2004.12.008>

MALAKAUSKAS, S.M. *et al.* Increased insulin sensitivity in mice lacking collectrin, a downstream target of HNF-1alpha. **Mol Endocrinol**, [S.L], v.23, n.6, p. 881-892, jun. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1210%2Fme.2008-0274>

MALZ M. *et al.* Transcriptional regulators in hepatocarcinogenesis--key integrators of malignant transformation. **J Hepatol**, [S.L], v. 57, n.1, p. 186-195, jul. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.029>

MANTOVANI, A.; TARGHER, G. Type 2 diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: spotlight on nonalcoholic fatty liver disease. **Ann Transl Med**, [S.L], v.5, n.13, jul. 2017. DOI: <https://doi.org/10.21037%2Fatm.2017.04.41>

MAO, Y. *et al.* Ghrelin Attenuates Liver Fibrosis through Regulation of TGF- $\beta 1$ Expression and Autophagy. **Int J Mol Sci**, [S.L], v.16, n.9, set. 1015. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms160921911>

MATSUSUE, K. *et al.* Liver-specific disruption of PPAR γ in leptin-deficient mice improves fatty liver but aggravates diabetic phenotypes. **J Clin Invest**, [S.L], v.111, n.5, p. 737-47, mar. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1172%2FJCI17223>

MATSUSUE, K. *et al.* Hepatic steatosis in leptin-deficient mice is promoted by the PPAR γ target gene Fsp27. **Cell Metab**, [S.L], v.7, n.4, p. 302-311, abr. 2008. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2587176/>

MCCARTAN, D. *et al.* Global characterization of the SRC-1 transcriptome identifies ADAM22 as an ER-independent mediator of endocrine-resistant breast cancer. **Cancer Res**, [S.L], v.72, n.1, p. 220-229, jan. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1158%2F0008-5472.CAN-11-197>

MCCLUNG, C.A.; NESTLER, E.J.; ZACHARIOU, V. Regulation of gene expression by chronic morphine and morphine withdrawal in the locus ceruleus and ventral tegmental area. **J Neurosci**, [S.L], v.25, n.25, p. 6005–6015, jun. 2005. DOI: <https://doi.org/10.1523%2FJNEUROSCI.0062-05.2005>

MCGLYNN, K.; PETRICK, J.; EL-SERAG, H. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. **Hepatology**, [S.L], v.73, p. 4-13, jan. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577946/>

MCGLYNN, K.; PETRICK, J.; LONDON, W. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. **Clin Liver**, [S.L], v.12, n.2, p. 223-238, mai. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4712629/>

MIYACHI, Y.; MIYAZAWA, T.; OGAWA, Y. HNF1A Mutations and Beta Cell Dysfunction in Diabetes. **Int J Mol Sci**, [S.L], v.23, n.6, mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fijms23063222>

MIYAZAKI, K. *et al.* Tumor growth suppression in vivo by overexpression of the circadian component, PER2. **Genes Cells**, [S.L], v.15, n.4, abr. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2010.01384.x>

MOLES, A. *et al.* A RelA(p65) Thr505 phospho-site mutation reveals an important mechanism regulating NF- κ B-dependent liver regeneration and cancer. **Oncogene**, [S.L], v.35, n.35, set. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fonc.2015.526>

MONGA, S.P. *et al.* Changes in WNT/beta-catenin pathway during regulated growth in rat liver regeneration. **Hepatology**, Pittsburgh, v.33, n.5, p. 1098-1109, mai. 2001. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1821078/>

MONGA, S.P. β -Catenin Signaling and Roles in Liver Homeostasis, Injury, and Tumorigenesis. **Gastroenterology**, Pittsburgh, v.148, n.7, p. 1294-1310, jun. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1053%2Fj.gastro.2015.02.056>

MONTE, M. *et al.* The cell cycle-regulated protein human GTSE-1 controls DNA damage-induced apoptosis by affecting p53 function. **J Biol Chem**, [S.L], v.278, n.32, p. 30356-30364, ago. 2003. Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)84311-7/fulltext](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)84311-7/fulltext)

MORENO, M. *et al.* Ghrelin attenuates hepatocellular injury and liver fibrogenesis in rodents and influences fibrosis progression in humans. **Hepatology**, [S.L], v.51, n.3, p. 974-985, nov. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23421>

MORENO, R. *et al.* Specification of the NF-kappaB transcriptional response by p65 phosphorylation and TNF-induced nuclear translocation of IKK epsilon. **Nucleic Acids Res**, [S.L], v.38, n.18, p. 6029-6044, out. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1093%2Fnar%2Fgkq439>

MOTOYAMA, H. *et al.* Cytoglobin is expressed in hepatic stellate cells, but not in myofibroblasts, in normal and fibrotic human liver. **Lab Invest**, [S.L], v.94, n.2, p. 192-207, fev. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2013.135>

MOTTIS, A.; MOUCHIROUD, L.; AUWERX, J. Emerging roles of the corepressors NCoR1 and SMRT in homeostasis. **Genes Dev**, [S.L], v.27, n.8, p. 819-835, abr. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3650221/>

MTEYREK, A. *et al.* Clock gene Per2 as a controller of liver carcinogenesis. **Oncotarget**, [S.L], v.7, n.52, p. 85832-85847, dez. 2016. DOI: <https://doi.org/10.18632%2Foncotarget.11037>

NAGAYA, T. *et al.* Development from simple steatosis to liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a 27-year follow-up case. **Clin J Gastroenterol**, [S.L], v.1, n.3, p. 116–121, out. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12328-008-0017-0>

NATH, A. *et al.* Elevated free fatty acid uptake via CD36 promotes epithelial-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma. **Sci Rep**, [S.L], v.5, n. 14752, out. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fsrep14752>

NATTERSON-HOROWITZ, B. *et al.* The future of evolutionary medicine: sparking innovation in biomedicine and public health. **Front Sci**, [S.L], v.1, fev. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3389%2Ffsci.2023.997136>

NCBI - National Center for Biotechnology Information. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

NEUSCHWANDER-TETRI, B.A. Non-alcoholic fatty liver disease. **BMC Med**, v.15, n.45, fev. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0806-8>

NEWELL, F. *et al.* Comparative Genomics Provides Etiologic and Biological Insight into Melanoma Subtype. **Cancer Discov**, [S.L], v.12, n.12, p. 2856-2879, dez. 2022. DOI [10.1158/2159-8290.CD-22-0603](https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-22-0603).

NICOLAIDES, N.C. *et al.* Recent advances in the molecular mechanisms determining tissue sensitivity to glucocorticoids: novel mutations, circadian rhythm and ligand-induced repression of the human glucocorticoid receptor. **BMC Endocr Disord**, [S.L], v.14, n.71, ago. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1186%2F1472-6823-14-71>

O'DONNELL, *et al.* A Sleeping Beauty mutagenesis screen reveals a tumor suppressor role for Ncoa2/Src-2 in liver cancer. **Proc Natl Acad Sci U S A**, [S.L], v.109, n.21, p. 1377–1386, mai. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1073%2Fpnas.1115433109>

OBERKOFER, H. *et al.* Complex haplotypes of the PGC-1 α gene are associated with carbohydrate metabolism and type 2 diabetes. **Diabetes**, [S.L], v.53, n.5, p. 1385–1393, mai. 2004. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.5.1385>

OGIWARA, H. *et al.* Targeting p300 Addiction in CBP-Deficient Cancers Causes Synthetic Lethality by Apoptotic Cell Death due to Abrogation of MYC Expression. **Cancer Discov**, Tokyo, v.6, n.4, p. 430-445, abr. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.cd-15-0754>

OHATA, T. *et al.* Fatty acid-binding protein 5 function in hepatocellular carcinoma through induction of epithelial-mesenchymal transition. **Cancer Med**, Sapporo, v.6, n.5, mai. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1002%2Fcam4.1020>

OZEN, C.; DAYANCE, B.E. Current Prevention Approaches for Hepatocellular Carcinoma. **J Cancer Prev Curr Res**, Malatya, v.4, n.1, 2016. DOI: <https://doi.org/10.15406/jcpcr.2016.04.00103>

PACI, P. *et al.* Gene co-expression in the interactome: moving from correlation toward causation via an integrated approach to disease module discovery. **npj Syst Biol Appl**, [S.L], v.7, n.3, jan. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41540-020-00168-0>.

PALOMER, X. *et al.* PPAR β/δ : A Key Therapeutic Target in Metabolic Disorders. **Int J Mol Sci**, [S.L], v.19, n.3, p. 913, mar. 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fijms19030913>

PATSOURIS, D. *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor alpha mediates the effects of high-fat diet on hepatic gene expression. **Endocrinology**, [S.L], v.147, n.3, p. 1508–1516, mar. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2005-1132>

PAWLAK, M.; LEFEBVRE, P.; STAELS, B. Molecular mechanism of PPAR α action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. **J Hepatol**, [S.L], v.62, n.3, p. 720-733, mar. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.10.039>

PEREIRA, M.J. *et al.* FKBP5 expression in human adipose tissue increases following dexamethasone exposure and is associated with insulin resistance. **Metabolism**, [S.L], v.63, n.9, p. 1198-1208, set. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.05.015>

PERISSI V. *et al.* Deconstructing repression: evolving models of co-repressor action. **Nat Rev Genet**, California, v.11, n.2, p. 109-123, fev. 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrg2736>

PERKINS, N. The diverse and complex roles of NF- κ B subunits in cancer. **Nat Rev Cancer**, Newcastle Upon Tyne, v.12, p. 121–132, jan. 2012. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrc3204>

PI H. *et al.* Long-term exercise prevents hepatic steatosis: a novel role of FABP1 in regulation of autophagy-lysosomal machinery. **FASEB J**, [S.L], v.33, n.11, p. 11870-11883, nov. 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6902714/>

PISCAGLIA, F. *et al.* Expression of ECM proteins fibulin-1 and -2 in acute and chronic liver disease and in cultured rat liver cells. **Cell Tissue Res**, [S.L], v.337, n.3, p. 449-462, set. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1007%2Fs00441-009-0823-9>

PLUTZKY, J.; KELLY, D.P. The PPAR-RXR transcriptional complex in the vasculature: energy in the balance. **Circ Res**, [S.L], v.108, n.8, p. 1002-1016, abr. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.226860>

POMA, A.M. *et al.* A six-gene panel to label follicular adenoma, low- and high-risk follicular thyroid carcinoma. **Endocr Connect**, [S.L], v.7, n.1, p. 124-132, jan. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1530%2FEc-17-0261>

PONTOGLIO, M. *et al.* Defective insulin secretion in hepatocyte nuclear factor 1 α -deficient mice. **J Clin Invest**, [S.L], v.101, n.10, p. 2215–2222, mai. 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC508809/>

PORTER, B.A. *et al.* Structure and Function of the Nuclear Receptor Superfamily and Current Targeted Therapies of Prostate Cancer. **Cancers (Basel)**, Syracuse, v.11, n.12, nov. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fcancers11121852>

POWELL, E.; WONG, V.W.; RINELLA, M. Non-alcoholic fatty liver disease. *The Lancet*, [S.L], v. 397, n.10290, p. 2212-2224, jun. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620325113?via%3Dihub>

PURUSHOTHAM, A. *et al.* Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. **Cell Metab**, [S.L], v.9, n.4, p. 327-338, abr. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.cmet.2009.02.006>

PYPER, S. R. *et al.* PPAR α : energy combustion, hypolipidemia, inflammation and cancer. **Nucl Recept Signal**, [S.L], v.8, abr. 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2858266/>

QI, L. *et al.* Adipocyte CREB promotes insulin resistance in obesity. **Cell Metab**, [S.L], v.9, n.3, p. 277-286, mar. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.cmet.2009.01.006>

QIAN, X. *et al.* Deficiency of *Mkrn2* causes abnormal spermiogenesis and spermiation, and impairs male fertility. **Sci Rep**, [S.L], v.6, dez. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep39318>

QIU, B. *et al.* The FKBP5 Gene Affects Alcohol Drinking in Knockout Mice and Is Implicated in Alcohol Drinking in Humans. **Int J Mol Sci**, [S.L], v.17, n.8, ago. 2016. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fijms17081271>

QUIÑONES, M.; FERNØ, J.; AL-MASSADI, O. Ghrelin and liver disease. **Rev Endocr Metab Disord**, v.21, p. 45–56, mar 2020; DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09528-6>

RADA, P. *et al.* Understanding lipotoxicity in NAFLD pathogenesis: is CD36 a key driver? **Cell Death Dis**, Madrid, v.11, n.9, set. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fs41419-020-03003-w>

RAMAKRISHNA, G. *et al.* From cirrhosis to hepatocellular carcinoma: new molecular insights on inflammation and cellular senescence. **Liver Cancer**, [S.L], v.2, n.3-4, p. 367-383, ago. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1159%2F000343852>

REBOUISSOU, S.; NAULT, J.C. Advances in molecular classification and precision oncology in hepatocellular carcinoma. **J Hepatol**, [S.L], v.72, n.2, p. 215-229, fev. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.08.017>

REPPERT, S.; WEAVER, D. Coordination of circadian timing in mammals. **Nature**, [S.L], v.418, p. 935–941, ago. 2002. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature00965>

RITTER, M.J. *et al.* Nuclear Receptor CoRepressors, NCOR1 and SMRT, are required for maintaining systemic metabolic homeostasis. **Mol Metab**, [S.L], v.53, nov. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8429965/>

ROSIK J. *et al.* The role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus. **Ann Hum Genet**, [S.L], v.84, n.2, p. 114-124, out. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/ahg.12356>

RUDRAIAH, S.; ZHANG, X.; WANG, L. Nuclear Receptors as Therapeutic Targets in Liver Disease: Are We There Yet? **Annu Rev Pharmacol Toxicol**, v.56, p. 605-626, jun. 2016. DOI: <10.1146/annurev-pharmtox-010715-103209>

RUFIBACH, L.E. *et al.* Transcriptional regulation of the human hepatic lipase (LIPC) gene promoter. **J Lipid Res**, [S.L], v.47, n.7, p. 1463-1477, jul. 2006. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.M600082-JLR200>

RÜHLI, F.J.; HENNEBERG, M. New perspectives on evolutionary medicine: the relevance of microevolution for human health and disease. **BMC Med**, [S.L], v.11, n.115, abr. 2013. DOI <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-115>

RUMGAY, H. *et al.* Global, regional and national burden of primary liver cancer by subtype. **Eur J Cancer**, [S.L], v.161, p. 108-118, dez. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.11.023>

SAHU, D. *et al.* A potentially common peptide target in secreted heat shock protein-90 α for hypoxia-inducible factor-1 α -positive tumors. **Mol Biol Cell**, [S.L], v. 23. n.4, p. 602-613, dez. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1091/mbc.e11-06-0575>

SAITTA, C.; POLLICINO, T.; RAIMONDO, G. Obesity and liver cancer. *Hepatology*, v.18, n.6, p. 810-815, dez. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.07.004>

SCHUG, T.T. *et al.* Opposing effects of retinoic acid on cell growth result from alternate activation of two different nuclear receptors. *Cell*, [S.L], v.129, n.4, p. 723-733, mai. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.cell.2007.02.050>

SCHÜTTE, K.; BALBISI, F.; MALFERTHEINER, P. Prevention of Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest Tumors*, [S.L], v.3, n.1, p. 37–43, set. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1159/000446680>

SECLÌ, L. *et al.* The dark-side of the outside: how extracellular heat shock proteins promote cancer. *Cell Mol Life Sci*, [S.L], v. 78, n.9, p. 4069-4083, mai. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-021-03764-3>

SEOANE, L.M. *et al.* Agouti-related peptide, neuropeptide Y, and somatostatin-producing neurons are targets for ghrelin actions in the rat hypothalamus. *Endocrinology*, [S.L], v.144, n.2, p. 544-551, fev. 2003. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2002-220795>

SERVITJA, J.M. *et al.* Hnf1alpha (MODY3) controls tissue-specific transcriptional programs and exerts opposed effects on cell growth in pancreatic islets and liver. *Mol Cell Biol*, [S.L], v.29, n.11, p. 2945-2959, jun. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2682018/>

SHI, A. *et al.* Genetic variants in vitamin D signaling pathways and risk of gestational diabetes mellitus. *Oncotarget*, [S.L], v.7, n.42, p. 67788-67795, out. 2016. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11984>

SHIMIZU, H. *et al.* NCoR1 and SMRT play unique roles in thyroid hormone action in vivo. *Mol Cell Biol*, [S.L], v.35, n.3, p. 555-565, fev. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4285426/>

SINGAL, A.G.; KANWAL, F.; LLOVET, J.M. Global trends in hepatocellular carcinoma epidemiology: implications for screening, prevention and therapy. *Nat Rev Clin Oncol*, [S.L], v.20, n.12, p. 864–884, out. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00825-3>

SINGH, R. *et al.* Autophagy regulates lipid metabolism. *Nature*, [S.L], v.458, n.7242, p. 1131-1135, abr. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature07976>

SIRAJ, A.K. *et al.* MED12 is recurrently mutated in Middle Eastern colorectal cancer. *Gut*, [S.L], v.67, n.4, p. 663-671, abr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313334>

SIRIKUL, W.; SAPBAMRER, R. Exposure to pesticides and the risk of hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*, v.23, n.1867, set. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-16721-5>

SIVASHANKARI, S.; SHANMUGHAVEL, P. Comparative genomics - A perspective. **Bioinformatics**, v.1, n.9, p. 376-378, mar. 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1891719/>

SONODA, J.; PEI, L.; EVANS, R.M. Nuclear receptors: decoding metabolic disease. **FEBS Lett**, [S.L], v.582, n.1, p. 2-9, nov. 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.febslet.2007.11.016>

STAELS, B. *et al.* Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPAR α but not by PPAR γ activators. **Nature**, [S.L], v.393, p. 790–793, jun. 1998. DOI: <https://doi.org/10.1038/31701>

STASHI, E. *et al.* SRC-2 is an essential coactivator for orchestrating metabolism and circadian rhythm. **Cell Rep**, [S.L], v.6, n.4, p. 633-645, fev, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016%2Fj.celrep.2014.01.027>

STRING CONSORTIUM 2023. Disponível em: <https://string-db.org/>

SUKSEREE, S. *et al.* ATG7 is essential for secretion of iron from ameloblasts and normal growth of murine incisors during aging. **Autophagy**, [S.L], v.16, n.10, p. 1851-1857. DOI: <https://doi.org/10.1080%2F15548627.2019.1709764>

SUNG, H. *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin**, [S.L], v.71, n.3, p. 209-249, fev/may. 2021. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

SURESH, S. *et al.* SRC-2-mediated coactivation of anti-tumorigenic target genes suppresses MYC-induced liver cancer. **PLoS Genet**, [S.L], v.13, n.3, mar. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371%2Fjournal.pgen.1006650>

SZYMAŃSKA, M. *et al.* The effect of antidepressant drugs on the HPA axis activity, glucocorticoid receptor level and FKBP51 concentration in prenatally stressed rats. **Psychoneuroendocrinology**, Kraków, v.34, n.6, p. 822-832, jul. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2008.12.012>

TAN, K. *et al.* Pan-cancer analyses reveal GTSE1 as a biomarker for the immunosuppressive tumor microenvironment. **Medicine (Baltimore)**, [S.L], v.102, n.34, ago. 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097%2FMD.00000000000034996>

TAN, W. *et al.* Identification of Therapeutic Targets and Prognostic Biomarkers among Genes from the Mediator Complex Family in the Hepatocellular Carcinoma Tumour-Immune Microenvironment. **Comput Math Methods Med**, [S.L], v. 2022, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1155%2F2022%2F2021613>

TANAKA, N. *et al.* Targeting nuclear receptors for the treatment of fatty liver disease. **Pharmacol Ther**, [S.L], v.179, p. 142-157, nov. 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6659998/>

TANASE, C. *et al.* CD36 and CD97 in Pancreatic Cancer versus Other Malignancies. **Int J Mol Sci**, [S.L], v.21, n.16, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fijms21165656>

THOLEY, Danielle. Insuficiência Hepática. Manual MDS Versão Saúde para a Família, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/casa/doen%C3%A7as-hep%C3%A1ticas-e-da-ves%C3%ADcula-biliar/manifesta%C3%A7%C3%B5es-da-doen%C3%A7a-hep%C3%A1tica/insufici%C3%Aancia-hep%C3%A1tica>

TODISCO, S. *et al.* PPAR Alpha as a Metabolic Modulator of the Liver: Role in the Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). **Biology (Basel)**, [S.L], v.11, n.5, p. 792, mai. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fbiology11050792>

TONG, Z. *et al.* Steroid Receptor Coactivator 1 Promotes Human Hepatocellular Carcinoma Progression by Enhancing Wnt/ β -Catenin Signaling. **J Biol Chem**, [S.L], v.290, n.30, p. 18596–18608, jul. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.640490>

TRIERWEILER, C. *et al.* The transcription factor c-JUN/AP-1 promotes HBV-related liver tumorigenesis in mice. **Cell Death Differ**, [S.L], v.23, n.4, p. 576-582, out. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fcdd.2015.121>

TRIPODIS, N. *et al.* Physical map of human 6p21.2-6p21.3: region flanking the centromeric end of the major histocompatibility complex. **Genome Res**, [S.L], v.8, n.6, jun. 1998. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC310739/>

TSCHÖP, M.; SMILEY, D.; HEIMAN, M. Ghrelin induces adiposity in rodents. **Nature** Indianapolis, v.407, p. 908–913, out. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1038/35038090>

TU, C.F. *et al.* CUBE3 (signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 3) modulates fibroblast growth factor signaling during fast muscle development. **J Biol Chem**, Taipei, v.289, n.27, jul. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.m114.551929>

UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2023. Disponível em: <https://www.uniprot.org/>

UZUN S. *et al.* Characterization of the Subcellular Distribution of Phospho- β -catenin in Colorectal Cancer. **In Vivo**, Ankara, v.37, n.4, p. 1576-1583. jul/ago. 2023. DOI: <https://doi.org/10.21873%2Finvivo.13242>

VELÁSQUEZ, D.A. *et al.* The central Sirtuin 1/p53 pathway is essential for the orexigenic action of ghrelin. **Diabetes**, [S.L], v.60, n.4, p. 1177–1185, abr. 2011. DOI: <https://doi.org/10.2337/db10-0802>

VELDHUISEN, B. *et al.* Genes homologous to the autosomal dominant polycystic kidney disease genes (*PKD1* and *PKD2*). **Eur J Hum Genet**, The Netherlands, v.7, p. 860–872, dez. 1999. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5200383>

VERNET, N. *et al.* Retinoid X receptor beta (RXRB) expression in Sertoli cells controls cholesterol homeostasis and spermiation. **Reproduction**, [S.L], v.136, n.5, p. 619-626, nov. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1530/rep-08-0235>

VILLARREAL, D. *et al.* Diverse and Complementary Effects of Ghrelin and Obestatin. **Biomolecules**, [S.L], v.12, n.4, mar. 2022. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fbiom12040517>

VOGEL, G.F. *et al.* Genotypic and phenotypic spectrum of infantile liver failure due to pathogenic TRMU variants. **Genet Med**, [S.L], v.25, n.6, out. 2022. Disponível em: [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(22\)00953-4/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(22)00953-4/fulltext)

VOGEL, S. *et al.* An immortalized rat liver stellate cell line (HSC-T6): a new cell model for the study of retinoid metabolism in vitro. **J Lipid Res**, [S.L], v.41, n.6, p. 882-893, jun. 2000. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)32030-7](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)32030-7)

WAGNER, M.; ZOLLNER, G.; TRAUNER, M. Nuclear receptors in liver disease. **Hepatology**, [S.L], v.53, n.3, p. 1023-1034, jan. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.24148>

WANG, H. *et al.* Molecular targets of a human HNF1 alpha mutation responsible for pancreatic beta-cell dysfunction. **EMBO J**, [S.L], v.19, n.16, p. 4257-4264, ago. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1093%2Femboj%2F19.16.4257>

WANG, Q. *et al.* Upregulation of CDK7 in gastric cancer cell promotes tumor cell proliferation and predicts poor prognosis. **Exp Mol Pathol**, [S.L], v.100, n.3, p. 514-521, jun. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2016.05.001>

WANG, R.H. *et al.* Hepatic Sirt1 deficiency in mice impairs mTorc2/Akt signaling and results in hyperglycemia, oxidative damage, and insulin resistance. **J Clin Invest**, [S.L], v.121, n.11, nov. 2011. DOI: <https://doi.org/10.1172%2FJCI46243>

WANG, R.H.; LI, C.; DENG, C.X. Liver steatosis and increased ChREBP expression in mice carrying a liver specific SIRT1 null mutation under a normal feeding condition. **Int J Biol Sci**, [S.L], v.6, n.7, nov. 2010. DOI: <https://doi.org/10.7150%2Fijbs.6.682>

WANG, X. *et al.* Extracellular Hsp90 α clinically correlates with tumor malignancy and promotes migration and invasion in esophageal squamous cell carcinoma. **Onco Targets Ther**, [S.L], v.11, p. 1119-1128, fev. 2019. DOI: <https://doi.org/10.2147/ott.s195529>

WANG, X. *et al.* The regulatory mechanism of Hsp90 α secretion and its function in tumor malignancy. **Proc Natl Acad Sci U S A**, [S.L], v. 106, n.50, p. 21288-21293, dez. 2009. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0908151106>

WANG, Y. *et al.* PPARs as Metabolic Regulators in the Liver: Lessons from Liver-Specific PPAR-Null Mice. **Int J Mol Sci**, [S.L], v.21, n.6, mar. 2020. DOI: [10.3390/ijms21062061](https://doi.org/10.3390/ijms21062061).

WORKMAN, P. *et al.* Drugging the cancer chaperone HSP90: combinatorial therapeutic exploitation of oncogene addiction and tumor stress. **Ann N Y Acad Sci**, [S.L], v. 1113, out, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17513464/>

XU, C. *et al.* β -Catenin signaling in hepatocellular carcinoma. **J Clin Invest**, [S.L], v.132, n.4, fev. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1172%2FJCI154515>

XU, P. *et al.* SCUBE3 downregulation modulates hepatocellular carcinoma by inhibiting CCNE1 via TGF β /PI3K/AKT/GSK3 β pathway. **Cancer Cell Int**, [S.L], v.22, n.1, jan. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1186%2Fs12935-021-02402-z>

XU, X. *et al.* Transcriptional control of hepatic lipid metabolism by SREBP and ChREBP. **Semin Liver Dis**, [S.L], v.33, n.4, p. 301-311, nov. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4035704/>

YANG, C. *et al.* Genome-Wide CRISPR/Cas9 Library Screening Revealed Dietary Restriction of Glutamine in Combination with Inhibition of Pyruvate Metabolism as Effective Liver Cancer Treatment. **Adv Sci (Weinh)**, [S.L], v.9, n.34, out. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002%2Fadvs.202202104>

YANG, Y. *et al.* Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of Pomc neurons and energy homeostasis. **Nat Commun**, [S.L], v.10, n.1, abr. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fs41467-019-08737-6>

YE, C. *et al.* Whole-genome DNA methylation and hydroxymethylation profiling for HBV-related hepatocellular carcinoma. **Int J Oncol**, [S.L], v. 49, n.2, p. 589-602, mai. 2016. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3535>

YIN, H. *et al.* Deletion of SIRT1 from hepatocytes in mice disrupts lipin-1 signaling and aggravates alcoholic fatty liver. **Gastroenterology**, [S.L], v.146, n.3, p. 801-811, mar. 2013. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.11.008>

YONASHIRO, R. *et al.* Pyruvate Dehydrogenase PDH-E1 β Controls Tumor Progression by Altering the Metabolic Status of Cancer Cells. **Cancer Res**, Tokyo, v.78, n.7, p. 1592-1603, abr. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-17-1751>

YOU, M. *et al.* The role of AMP-activated protein kinase in the action of ethanol in the liver. **Gastroenterology**, [S.L], v. 127, n.6, p. 1798-1808, dez. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.049>

ZANNAS, A. *et al.* Gene–Stress–Epigenetic Regulation of *FKBP5*: Clinical and Translational Implications. **Neuropsychopharmacol**, [S.L], v.41, p. 261–274, ago. 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.235>

ZHANG, B.; HORVATH, S. A General Framework for Weighted Gene Co-Expression Network Analysis. **Applications in Genetics and Molecular Biology**, [S.L], v.4, n.1, Ago. 2005. DOI <https://doi.org/10.2202/1544-6115.1128>.

ZHANG, H.; HUI, D.; FU, X. Roles of Fibulin-2 in Carcinogenesis. **Med Sci Monit**, Shanghai, v.26, jan. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6977632/>

ZHAO, C.M. *et al.* Characterization of obestatin- and ghrelin-producing cells in the gastrointestinal tract and pancreas of rats: an immunohistochemical and electron-microscopic study. **Cell Tissue Res**, [S.L], v.331, p. 575–587, mar. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00441-007-0514-3>

ZHENG, G.; YANG, Y.C. ZNF76, a novel transcriptional repressor targeting TATA-binding protein, is modulated by sumoylation. **J Biol Chem**, [S.L], v.279, n.41, out. 2004. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M407287200>

ZHOU, J. *et al.* *MED1* mediator subunit is a key regulator of hepatic autophagy and lipid metabolism. **Autophagy**, [S.L], v.17, n.12, p. 4043-4061, dez. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1080%2F15548627.2021.1899691>

ZHU, B. *et al.* Coactivator-Dependent Oscillation of Chromatin Accessibility Dictates Circadian Gene Amplitude via REV-ERB Loading. **Mol Cell**, [S.L], v.60, n.5, p. 769-783, dez. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2015.10.024>

ZHU, Y. *et al.* The Role of CREBBP/EP300 and Its Therapeutic Implications in Hematological Malignancies. **Cancers (Basel)**, [S.L], v.15, n.4, fev. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3390%2Fcancers15041219>

ZORZAN, I. *et al.* The transcriptional regulator ZNF398 mediates pluripotency and epithelial character downstream of TGF-beta in human PSCs. **Nat Commun**, [S.L], v.11, n.1, mai. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038%2Fs41467-020-16205-9>

ZOU, G.; PARK, J.I. Wnt signaling in liver regeneration, disease, and cancer. **Clin Mol Hepatol**, Houston, TX, v.29, n.1, p. 33-50, jan. 2023. DOI: <https://doi.org/10.3350%2Fcmh.2022.0058>