

Plan Overview

A Data Management Plan created using DMPTool

DMP ID: <https://doi.org/10.48321/D1QW6Q>

Title: Avaliação genética e epigenética dos efeitos de contaminantes ambientais estáveis no metabolismo pró-esteatótico em cultura celular hepática e estudo translacional em modelos alternativos animais

Creator: Karen Cristiane Martinez de Moraes - **ORCID:** [0000-0002-6838-8393](https://orcid.org/0000-0002-6838-8393)

Affiliation: São Paulo State University (unesp.br)

Contributor: Osmar Malaspina, Jacques Montagne, Marcos Túlio de Oliveira, Cristina Moreira de Sousa

Funder: São Paulo Research Foundation (fapesp.br)

Funding opportunity number: Auxílio à Pesquisa Regular do programa de Fixação de Jovens Doutores (Auxílio FJD)

Template: Digital Curation Centre

Project abstract:

As doenças hepáticas não alcoólicas correlatas ao acúmulo de gordura (NAFLD) são consideradas um problema de saúde pública mundial e sua incidência dobrou nos últimos 20 anos (Younossi *et al.*, 2016; Younossi., 2019). Essas patologias são causadas por diferentes etiologias, que variam de hábitos alimentares inadequados, genética, infecções virais e mesmo contaminantes ambientais, mas que apresentam como característica comum o acúmulo excessivo de gordura no tecido hepático ($\geq 5\%$). Esse acúmulo de gordura favorece o estabelecimento de doenças hepáticas crônicas, cujos espectros variam de uma esteatose branda até quadros clínicos mais graves como a esteatohepatite (NASH), a fibrose, a cirrose e até o hepatocarcinoma (HCC) (Younossi *et al.*, 2016; Younossi, 2019). Infelizmente, opções medicamentosas eficientes são inexistentes, até o momento e particularmente, contaminantes ambientais vêm se acumulando em todos os biomas. Muitos desses contaminantes são biodegradados, mas outros tantos acabam se acumulando por período maior, acarretando prejuízos à saúde humana e animal. Em países dependentes do setor agrícola, como o Brasil, ocorre ampla utilização de fitossanitários (também conhecidos como pesticidas ou agrotóxicos) (Ku *et al.*, 2021) como os de estrutura baseado em uracila (terbacil, bromacil e lenacil, por exemplo), além desses compostos, a produção de resíduos que são inadvertidamente descartados no meio ambiente, como plásticos (micro e nano plásticos) (Munoz, *et al.*, 2019) e fármacos (Zilberman, *et al.*, 2023) além de outros, podem ser considerados elementos de risco no estabelecimento de doenças hepáticas, entre as quais a NAFLD. Entretanto, ainda faltam estudos detalhados sobre os mecanismos de atuação de muitos dessas classes de contaminantes nos processos metabólicos e na caracterização de marcadores moleculares correlatos aos efeitos toxicológicos dos mesmos. Assim, considerando-se estudos anteriores em nosso laboratório onde foram estabelecidos modelos celulares para o estudo de patologias hepáticas, propõem-se na presente proposta avaliar aspectos genéticos e

epigenéticos dos efeitos de contaminantes ambientais estáveis no metabolismo pró-esteatótico hepático não alcoólico em cocultura e estudos translacionais em modelos alternativos animais de *Daphnia*, *Ceriodaphnia*, e *Drosophila melanogaster*. Essa proposta visa a consolidação e difusão da utilização desses modelos como valiosas ferramentas a auxiliarem no estudo de etiologias de disfunções hepáticas, o que apresenta grande potencial de aplicação biotecnológica.

Start date: 06-01-2023

End date: 06-01-2025

Last modified: 01-18-2024

Copyright information:

The above plan creator(s) have agreed that others may use as much of the text of this plan as they would like in their own plans, and customize it as necessary. You do not need to credit the creator(s) as the source of the language used, but using any of the plan's text does not imply that the creator(s) endorse, or have any relationship to, your project or proposal

Avaliação genética e epigenética dos efeitos de contaminantes ambientais estáveis no metabolismo pró-esteatótico em cultura celular hepática e estudo translacional em modelos alternativos animais

Dados correlatos aos efeitos moleculares, celulares e bioquímicos sobre o efeito dos contaminantes ambientais na indução do metabolismo pró-esteatótico hepático não alcoólico serão gerados a partir de investigações mecanísticas em co-cultura de células hepáticas e nos modelos alternativos animais de *Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia* e *Drosophila melanogaster*, como uma ferramenta de investigação translacional. Os ensaios irão avaliar a possível potencialidade toxicológica dos contaminantes que apresentam alta estabilidade e que se acumulam no meio ambiente em modelos de microcrustáceo e na sequência avaliar a potencialidade dos mesmos em alterar vias metabólicas centrais para a homeostase celular e sistêmica tais como o metabolismo lipídico, o metabolismo de uracila e processos epigenéticos em cultura celular. Para acessar essas alterações e avaliar a potencialidade toxicológica e molecular dos contaminantes ambientais dados serão criados pelas análises conjuntas de metabólitos (lipídeos, glicose, saúde mitocondrial, análises de alterações epigenéticas de histonas e do material nuclear, bem como de alterações moleculares na expressão de genes) em modelo celular. Na sequência, pretende-se validar a funcionalidade de resultados significativos no modelo translacional de *Drosophila melanogaster* em ensaios bioquímicos, celulares e moleculares, além da realização de alterações genéticas nas mosca-de-fruta, utilizando-se o sistema binário GAL4/UAS, para implementação e a difusão da utilização desse modelo animal no estudo de patologias hepáticas, como estratégia biotecnológica. Todos os resultados serão tabulados e armazenados em fotografias, tabelas e gráficos (.doc, .xls, jpeg entre outros) e backup apropriados serão preparados e disponibilizados a terceiros mediante solicitação ao coordenador do projeto e colaboradores.

Os dados serão coletados pela realização de ensaios biológicos: análises celulares, moleculares e bioquímicos, adaptando-se ou seguindo protocolos e metodologias descritas na literatura e mesmo pela realização de novas padronizações e estabelecimento de novos protocolos, de acordo com as necessidades do projeto em desenvolvimento. Controles experimentais negativos e positivos de cada ensaio serão realizados. Além disso, todos os ensaios serão repetidos no mínimo 3 vezes. Os resultados também serão armazenados de maneira organizada e de fácil acesso, permitindo a identificação dos mesmos de maneira eficiente. A organização dos resultados permitirá avaliar eficazmente as rotas metabólicas ativadas em nossos modelos de investigação da doença hepática gordurosa. O conjunto dessas informações armazenadas em computadores pessoais e discos rígidos (HDs) externos servirão de norteadores da interpretação de rotas metabólicas alteradas pelos contaminantes ambientais em análise. Esses resultados serão depositados em repositório da UNESP tão logo publicados.

Tabelas, gráficos e figuras serão preparados para se assegurar que todas as pessoas possam ter acesso aos dados e interpretar seus resultados. As análises estatísticas também serão realizadas e os resultados serão armazenados em computadores pessoais, discos rígidos e ambientes virtuais como nuvens e drives. Além disso, todos, que por alguma razão, poderão ter acesso a integridade dos resultados, e mesmo das metodologias utilizadas na execução experimental do estudo, quando em caso de dúvidas, solicitando-as diretamente ao PI do projeto.

A presente proposta de investigação se embasa em estudo realizado com linhagens celulares humanas comerciais e em modelos alternativo de *Daphnia magna*, *Ceriodaphnia dubia* e *Drosophila melanogaster* não necessitam de aprovação de comitês de ética em pesquisa. Ainda, considerando-se questões éticas, todos os pesquisadores do laboratório terão livre acesso aos dados.

Os dados processados serão disponibilizados tão logo produzidos. Os dados brutos serão liberados após a publicação dos resultados como artigos e trabalhos acadêmicos, ou 2 anos após o término do projeto.

Durante o desenvolvimento do projeto os dados serão estocados em computadores pessoais e discos rígidos com

backups virtuais em Google drive, por exemplo. O coordenador da proposta ficará responsável por gerenciar o armazenamento dos dados e estratégias de segurança do armazenamento.

Todos os pesquisadores dos laboratório e os colaboradores terão acesso aos dados brutos, os dados estocados em disco rígido e os estocados em ambientes virtuais (nuvens). Entretanto, para se ter acesso a essas informações, os pesquisadores deverão solicitar acesso ao responsável pelo projeto. No mais, os dados serão seguros por senhas fortes, onde somente o PI terá acesso a mesma.

Os dados serão compartilhados em toda comunidade científica como artigos científicos, dissertações, teses e/ ou patentes. Além disso, pesquisadores que se interessem pelas informações e requeiram acesso aos dados terão que solicitá-los de maneira formal ao pesquisador responsável pelo projeto e a identificação do solicitante será a garantia do respeito e ética no tratamento dos dados aos quais foram solicitados o acesso

O conjunto de dados gerados serão preservados e disponibilizados por tão longo exista o repositório institucional no qual este será depositado. Certamente, os resultados publicados serão compartilhados e depositados com o repositório institucional da UNESP ao qual a coordenadora do projeto e alguns dos colaboradores se vinculam).

Os dados serão disponibilizados a qualquer tempo sob requisição formal aos responsáveis pelo projeto. Também se planeja compartilhar os resultados brutos gerados em repositórios para se facilitar o acesso dos mesmos.

Não há restrição para o compartilhamento de dados

O gerenciamento dos dados será realizado pelo pesquisador responsável pelo projeto. A equipe ajudará na captura das informações e organização de arquivos quando necessário.

Nenhuma requisição.
