

## ABSTRACT

MENDES, Isabella, Universidade Federal de Viçosa, agosto, 2026. **A multi-omics approach to personalized dietary intervention: effects on weight loss, satiety, and eating behavior in obesity (GenON Program).** Orientadora: Helen Hermana Miranda Hermsdorff; Itziar Abete Goñi.

Obesity is a chronic, complex, and multifactorial disease resulting from the interaction of genetic, metabolic, behavioral, and environmental factors. Although hypocaloric dietary interventions remain the cornerstone of obesity treatment, considerable interindividual variability in weight loss and metabolic outcomes has been consistently reported. Genetic variants associated with appetite regulation, satiety, and energy homeostasis, together with molecular mechanisms such as gene expression, microRNA regulation, and metabolomic alterations, may contribute to this heterogeneity. Therefore, integrating multiple biological layers has emerged as a promising strategy for advancing precision nutrition and developing more personalized approaches for obesity management. The aim of this study is to evaluate the effects of an 18-week personalized nutritional intervention on weight loss, satiety, and eating behavior in adults with overweight or obesity by integrating genetic, epigenetic, transcriptomic, and metabolomic analyses. This is a randomized controlled clinical trial with a  $2 \times 2$  factorial design involving 120 adults aged 20–55 years with overweight or obesity. Participants will be stratified according to an unweighted polygenic risk score (PRS) calculated from variants in the *FTO* (*rs9939609* and *rs1121980*), *MC4R* (*rs17782313*), *LEP* (*rs7799039*), *LEPR* (*rs1137101*), and *CLOCK* (*rs1801260*) genes and randomly allocated to either a conventional hypocaloric dietary intervention based on the Brazilian Clinical Practice Guidelines or a personalized hypocaloric intervention enriched with protein and dietary fiber. Clinical, anthropometric, body composition, biochemical, inflammatory, oxidative stress, dietary intake, eating behavior, and satiety assessments will be performed at baseline, 12 weeks, and 18 weeks. Genotyping will be performed using TaqMan® allelic discrimination assays by real-time polymerase chain reaction (qPCR). Gene expression and microRNA expression analyses will be performed using reverse transcription quantitative real-time PCR (RT-qPCR), whereas untargeted metabolomic profiling will be carried out by liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry (LC–HRMS).

**Keywords:** Obesity; precision nutrition; nutrigenetics; gene expression; microRNA; metabolomics.

## RESUMO

MENDES, Isabella, Universidade Federal de Viçosa, agosto, 2026. **A multi-omics approach to personalized dietary intervention: effects on weight loss, satiety, and eating behavior in obesity (Programa genON).** Orientadoras: Helen Hermana Miranda Hermsdorff; Itziar Abete Goñi.

A obesidade é uma doença crônica, complexa e multifatorial, resultante da interação entre fatores genéticos, metabólicos, comportamentais e ambientais. Embora as intervenções nutricionais com restrição calórica permaneçam como a base do tratamento da obesidade, uma considerável variabilidade interindividual na perda de peso e nos desfechos metabólicos tem sido consistentemente observada. Variantes genéticas associadas à regulação do apetite, da saciedade e da homeostase energética, juntamente com mecanismos moleculares, como a expressão gênica, a regulação por microRNAs e alterações no perfil metabolômico, podem contribuir para essa heterogeneidade. Nesse contexto, a integração de múltiplas camadas biológicas tem emergido como uma estratégia promissora para o avanço da nutrição de precisão e para o desenvolvimento de abordagens mais individualizadas no manejo da obesidade. O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos de uma intervenção nutricional personalizada de 18 semanas sobre a perda de peso, a saciedade e o comportamento alimentar em adultos com sobrepeso ou obesidade, por meio da integração de análises genéticas, epigenéticas, transcriptômicas e metabolômicas. Trata-se de um ensaio clínico randomizado com delineamento fatorial  $2 \times 2$ , envolvendo 120 adultos com idade entre 20 e 55 anos, com sobrepeso ou obesidade. Os participantes serão estratificados de acordo com um escore de risco poligênico (ERP) não ponderado, calculado a partir das variantes nos genes *FTO* (*rs9939609* e *rs1121980*), *MC4R* (*rs17782313*), *LEP* (*rs7799039*), *LEPR* (*rs1137101*) e *CLOCK* (*rs1801260*), e alocados aleatoriamente para uma intervenção dietética hipocalórica convencional, baseada no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Sobrepeso e Obesidade, ou para uma intervenção hipocalórica personalizada enriquecida com proteínas e fibras alimentares. Avaliações clínicas, antropométricas, de composição corporal, bioquímicas, inflamatórias, de estresse oxidativo, consumo alimentar, comportamento alimentar e saciedade serão realizadas no baseline, após 12 semanas e ao final de 18 semanas de intervenção. A genotipagem será realizada por meio de ensaios de discriminação alélica TaqMan® utilizando reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR). As análises de expressão gênica e de expressão de microRNAs serão realizadas por PCR quantitativa em tempo real após transcrição reversa (RT-qPCR), enquanto o perfil metabolômico não direcionado será obtido por

cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas de alta resolução (LC–HRMS). Os dados serão analisados por análise de variância mista (ANOVA mista), modelos de regressão linear múltipla e regressão logística, análises metabolômicas multivariadas e análises de interação gene  $\times$  dieta. A integração dos dados genômicos, transcriptômicos, epigenéticos e metabolômicos será utilizada para identificar biomarcadores associados à saciedade, ao comportamento alimentar, à perda de peso e à resposta metabólica à intervenção.

**Palavras-chave:** obesidade; nutrição de precisão; nutrigenética; expressão gênica; microRNA; metabolômica.