

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

JOICE MARA DE CAMPOS PERES

**INTERAÇÃO GENE E NUTRIENTE E SUA ASSOCIAÇÃO COM A
OBESIDADE**

**VOLTA REDONDA
2021**

**FUNDAÇÃO OSWALDO ARANHA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE VOLTA REDONDA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

**INTERAÇÃO GENE E NUTRIENTE E SUA ASSOCIAÇÃO A
OBESIDADE**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Nutrição do
UniFOA como requisito à obtenção do título
de Bacharel em Nutrição.

Acadêmica: Joice Mara de Campos Peres
Orientador: Prof. Dr. Daniel Escorsim Machado

**VOLTA REDONDA
2021**

FICHA CATALOGRÁFICA

Bibliotecária: Alice Tacão Wagner - CRB 7/RJ 4316

P434i Peres, Joice Mara de Campos

Interação gene e nutriente e sua associação com a obesidade. / Joice Mara de Campos Peres. – Volta Redonda: UniFOA, 2021.

30 p. II.

Orientador (a): Daniel Escorsim Machado

Monografia (TCC) – UniFOA / Curso de Nutrição, 2021.

1. Nutrição - TCC. 2. Polimorfismo. 3. Obesidade. 4. Genética. I. Machado, Daniel Escorsim. II. Centro Universitário de Volta Redonda. III. Título.

Dedico este trabalho a Deus, pois sem ele não teria a capacidade para desenvolver este trabalho. A minha família que me apoiou em todos os momentos, mesmo que

distante da minha jornada em busca do meu sonho.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela minha vida, e por me ajudar a ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo do curso.

Aos meus pais José e Marcia, e ao meu irmão Marcos que sempre me incentivaram nos momentos mais difíceis, sem eles eu não teria chegado até aqui, e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava a realização deste trabalho.

A todos meus amigos, aos antigos e aos novos que a universidade me deu, por me apoiarem e compartilharem momentos incríveis comigo.

A todos os professores pelos ensinamentos e correções, em especial agradecer ao meu orientador Daniel Escorsim Machado que aceitou o meu convite para participar deste trabalho me orientando e contribuindo para a sua melhoria.

À instituição de ensino UNIFOA pela oportunidade e por proporcionar os melhores professores que contribuíram para um melhor desempenho no meu processo de formação profissional.

Sou grata a todos que de alguma forma, direta ou indiretamente participaram da realização deste trabalho.

“Dar o melhor de si é mais importante que ser o melhor” Mike Lermer

RESUMO

A nutrigenômica é definida como a ciência que estuda a interação entre os nutrientes e os genes humanos. Dessa forma, as necessidades de alimentos, compostos bioativos e nutrientes variam entre os indivíduos, por conta dos polimorfismos gênicos. Esse trabalho teve como objetivo revisar os principais polimorfismos relacionado a obesidade. Foram pesquisados descritores em língua portuguesa e inglesa nas bases de dados Google acadêmico, Scielo e Pubmed publicadas entre o período de janeiro de 2004 a novembro de 2019. As principais interações entre polimorfismos genéticos e dieta foram: Polimorfismo do gene receptor da leptina (LEPR), Polimorfismo do gene das proteínas desacopladoras (UCPs), Polimorfismo do gene PPAR-gama, Polimorfismo do gene FTO. Atualmente, o maior desafio destes estudos é a validação e tradução dos resultados encontrados, de maneira a subsidiar as abordagens de saúde personalizada bem-sucedida para a prevenção das doenças metabólicas

Palavras-chave: Interação gene-nutriente; Polimorfismos; Genética; Obesidade.

ABSTRACT

Nutrigenomics is defined as the science that studies the interaction between nutrients and human genes. Thus, the needs for food, bioactive compounds and nutrients vary between individuals, due to gene polymorphisms. This work aimed to review the main polymorphisms related to obesity. The main interactions between genetic polymorphisms and diet were: Polymorphism of the leptin receptor gene (LEPR), Polymorphism of the uncoupling protein gene (UCPs), Polymorphism of the PPAR-gamma gene, Polymorphism of the FTO gene. Descriptors in Portuguese and English were searched in the Google academic, Scielo and Pubmed databases published between January 2004 and November 2019. Currently, the biggest challenge of these studies is the validation and translation of the results found, in order to subsidize successful personalized health approaches for the prevention of metabolic diseases

Sumário

1.	Introdução.....	9
1.3	Metodos.....	11
1.1	Polimorfismo do gene receptor da leptina (LEPR).....	11
1.2	Polimorfismo do gene das proteínas desacopladoras (UCPs).....	13
1.3	Polimorfismo do gene PPAR-gama.....	15
1.4	Polimorfismo do gene FTO.....	17
2	Conclusão.....	19
3	Referências.....	20

I. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença inflamatória crônica, de origem multifatorial, responsável por desencadear outras patologias, tais como: doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, doenças hepáticas, apneia do sono além de diferentes tipos de câncer, o que prejudica a qualidade de vida do indivíduo (BLÜHER, 2019). Dados epidemiológicos mostram que a obesidade levou a morte de aproximadamente 3 milhões de pessoas no mundo (KOVALESKI et al., 2016).

No Brasil, as estimativas de prevalência de obesidade, segundo a última pesquisa em 2020 feito pelo Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), tem aumentado sendo o maior percentual entre as mulheres (21%) e aumenta conforme a idade: para os jovens de 18 a 24 anos é de 8,7% e entre os adultos com 65 anos e mais, alcança o patamar de 20,9%. A obesidade é maior para as pessoas com até oito anos de escolaridade (24,2%) ante e aqueles com 12 anos ou mais (17,2%). Na Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF), a prevalência de obesidade entre os homens aumentou de 9,3% (POF 2002-2003) de 4 para 12,7% (POF 2008-2009). Nas mulheres, a prevalência de obesidade passou de 14,0 para 17,5%, nas respectivas pesquisas (FERREIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA, 2019). Esses dados reforçam a ideia de que os hábitos alimentares são importantes fatores de risco pois modulam mecanismos das doenças crônicas e alteram o funcionamento do genoma.

As necessidades de alimentos, nutrientes e compostos bioativos variam entre os indivíduos, por conta dos polimorfismos gênicos, principalmente os polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphism*, SNP), resultando em risco individual para o desenvolvimento de doenças durante a vida (SALES; PELEGRINI; GOERSCH, 2014).

A nutrigenômica é definida como a ciência que estuda a interação entre os nutrientes e os genes humanos, ou seja, a forma pela qual o ácido desoxirribonucleico (DNA) e o código genético influenciam as necessidades nutricionais e o metabolismo de nutrientes em cada pessoa (AFMAN; MÜLLER, 2006).

Vários estudos têm observado a necessidade de uma alimentação mais saudável e individualizada e com a conclusão do projeto Genoma Humano em 2003,

esse desejo tem se tornado realidade. Após 2003, ramificações na área da biologia molecular tem surgido e tomado espaço em áreas não somente na medicina, mas também na nutrição. Esse movimento deu origem a nutrigenômica (MARTI et al., 2005; CONTI, 2010; TESSARIN; SILVA, 2013)

Dessa forma, a nutrigenômica tem uma grande importância no diagnóstico precoce de patologias, assim atuando como uma intervenção nutricional precoce. Atualmente, os estudos fornecem conhecimentos sobre como os nutrientes se comportam entre a saúde e a doença, como são as alterações da expressão ou estrutura dos genes do indivíduo, com objetivos do melhor tratamento nutricional de acordo com o genótipo individual.

De acordo com Ordovas (2004), a interação entre genes e os nutrientes descrevem a influência de polimorfismos genéticos na modulação dos efeitos e componentes dietéticos. Atualmente, os novos paradigmas das pesquisas genéticas têm mostrado a importância da genômica nutricional com a finalidade de possibilitar um melhor entendimento de como a nutrição pode influenciar nas vias da homeostase metabólica (VAN OMMEN, 2004).

Baseado nestas aplicações, a grande contribuição da nutrigenômica é a nutrição personalizada, uma vez que os indivíduos não respondem da mesma forma aos tratamentos e as dietas, sendo alguns favoráveis e a outros não. Esta vertente vem de encontro também com a medicina, sendo que na primeira, os dados genéticos devem estar relacionados com a dieta para um determinado genótipo, com a finalidade de diminuir o risco de doença, enquanto na segunda, os dados genotípicos estão ligados ao risco de desenvolver doença (GIBNEY; WALSH, 2013).

Por fim, assumindo a importância da obesidade como um problema de saúde pública e o papel da nutrigenômica nas variações individuais de genes relacionados à metabolização alimentar, este trabalho teve como objetivo revisar dados da literatura sobre os principais avanços da nutrigenômica e nutrigenética. Tendo como objetivo secundário: Coletar dados analisando artigos científicos atuais sobre o tema proposto; Identificar os resultados de dietas de longo prazo em indivíduos com doenças crônicas; Descrever como os nutrientes tem a capacidade de interagir e modular; mecanismos essenciais nas funções fisiológicas d

o organismo; Caracterizar de que modo a composição genética de um indivíduo coordena a sua resposta à alimentação; Apresentar como os nutrientes se interagem com os genes

2. MÉTODOS

Foi realizada uma revisão narrativa dos estudos que tratam da interação entre gene e nutriente em obesidade. Foram pesquisados descritores em língua portuguesa e inglesa nas bases de dados Google acadêmico, Scielo e Pubmed publicadas entre o período de janeiro de 2004 a novembro de 2019. Os descritores empregados foram “Interação gene-nutriente”, “polimorfismos”, “obesidade”, “gene FTO”, “obesity”, “genetic”. Os critérios de inclusão foram: artigos originais que envolveram seres humanos, ratos e camundongos que incluíram portadores do polimorfismo rs9939609. Foram excluídos os artigos que analisaram o gene FTO em grupos com doenças hormonais pré-instaladas.

Obesidade

A obesidade é considerada uma epidemia mundial, uma doença caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal em um nível que compromete a saúde dos indivíduos, acarretando prejuízos tais como alterações metabólicas, dificuldades respiratórias e do aparelho locomotor (GENEVA, 1998).

Os fatores genéticos desempenham um papel importante na manutenção do peso, uma vez que existem genes envolvidos na regulação do gasto energético, do apetite, do metabolismo lipídico, termogênese, diferenciação celular e sinergias. Além disso, mais de 600 genes e regiões cromossômicas têm sido relatados por participar na regulação da sensibilidade insulínica, do peso corporal e do metabolismo energético (GOODPASTE et al., 2002).

No Brasil, as mudanças demográficas, sócio-econômicas e epidemiológica com o passar do tempo permitiram que ocorresse a denominada transição nos padrões nutricionais, com a diminuição da desnutrição e o aumento da obesidade (MONTEIRO et al., 1995).

As doenças que vem associadas com a obesidade como ao ao risco de desenvolvimento de doença arterial coronária, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemias (BARTNESS; BAMSHAD 1998; PÉNICAUD, 2000) estão relacionadas à ação do tecido adiposo como órgão endócrino, uma vez que os adipócitos sintetizam diversas substâncias como adiponectina, glicocorticóides, TNFa, hormônios sexuais, interleucina -6 (IL- 6) e leptina, que atuam no metabolismo e controle de diversos sistemas (AHIMA; FLIER, 2000).

1.1 Polimorfismo do gene receptor da leptina (LEPR)

Um dos polimorfismos que mais tem relação com à obesidade é o gene receptor da leptina (LEPR), no qual foi verificada a associação positiva entre as variantes genéticas e o aumento de risco para desenvolver a obesidade (ALVES 2010; BENDER N, 2011; MIZUTA, 2008). Alves et al., (2010) caracterizaram uma mutação no gene da leptina que causava obesidade grave em roedores e sugeriram que a função fisiológica da leptina seria em evitar o ganho de peso durante o consumo excessivo de alimentos. A leptina age nos receptores do hipotálamo para diminuir a fome e aumentar a termogênese, resultando na diminuição do peso corporal. A capacidade reduzida de leptina para regular o apetite e o ganho de peso é conhecida como resistência à leptina, podendo levar a fenótipos relacionados com a obesidade (JEQUIER, 2020).

Pacientes severamente obesos homocigotos para mutações no LEPR tem uma maior quantidade de leptina plasmática (CLÉMENT, *et al.*, 1998). Entretanto, essas mutações não são muito comuns e não podem ser responsáveis pela obesidade na população geral, tendo em vista que o fator ambiental tem uma grande interferência. Muitos polimorfismos do LEPR têm sido estudados, porém o mais importante e que foi associado à obesidade é o Lys656Asn (HEO, *et al.*, 2001). Novos polimorfismos também foram descritos, dentre eles os Cys604Ser e Ala559Thr, reportadas como importantes ao desenvolvimento e fisiopatologia de quadros de obesidade grave, além de demonstrarem associação com marcadores

fenotípicos, antropométricos e bioquímicos relacionados à obesidade (SAEED, 2015; ARSHAD, 2014).

Foram identificadas 687 pesquisas na base de dados no google acadêmico na língua portuguesa, no entanto, após a análise e leitura foram selecionados apenas 3 artigos pois foi o que mais mostrou os critérios estabelecidos para a pesquisa. A maior parte dos estudos analisados destacam para avaliar o impacto do gene LEPR em indivíduos obesos. Um estudo realizado em 67 pacientes obesos (IMC > 30 kg/m²) avaliou a influência desse polimorfismo em resposta às mudanças no estilo de vida, o qual era caracterizado por uma dieta hipocalórica mediterrânea e rica em cereais integrais, frutas, vegetais e azeite de oliva (52% de carboidratos, 25% de lipídeos e 23% de proteínas) e associado à prática de atividade física estruturada (três vezes por semana) em um período de três meses. Os resultados demonstraram que pacientes homozigotos Lys, quando submetidos à intervenção em teste, apresentaram maior perda de peso, IMC, circunferência abdominal, pressão arterial e de valores de leptina plasmática quando comparados aos pacientes portadores do alelo de risco Asn (ROMAN *et al.*, 2006). Esses dados sugerem um efeito sinérgico de ambos os polimorfismos na perda de peso depois do seguimento de dieta hipocalórica.

Evidências já apontam uma maior susceptibilidade à obesidade em indivíduos que possuem o polimorfismo Gln223Arg, mesmo em populações distintas. Em um estudo realizado na Romênia, 264 crianças hospitalizadas foram divididas em dois grupos, sendo no primeiro grupo 143 crianças saudáveis, e no segundo grupo 121 crianças obesas, buscou esclarecer a contribuição de polimorfismos LEPR no desenvolvimento da obesidade, correlacionando-os com medidas antropométricas e marcadores bioquímicos. Os autores observaram que a presença do genótipo mutante (heterozigoto AG) em portadores do polimorfismo Gln223Arg tem um risco aumentado no desenvolvimento de obesidade, além de demonstrarem que medidas como circunferência braquial, espessura tricipital e IMC, além de valores de leptina, são maiores em indivíduos obesos com genótipo mutante (homozigoto GG) para este polimorfismo (MARGINEAN, *et al.*, 2016)

Um ensaio clínico randomizado com 78 pacientes obesos analisou o polimorfismo Lys656Asn do LEPR em resposta a dois tipos de dietas em um tempo de dois meses foi feito uma dieta pobre em gordura total e um em carboidrato. A

dieta pobre em gorduras e em carboidratos resultou em redução nas concentrações plasmáticas de leptina nos pacientes que não possuíam o alelo de risco. Já nos pacientes portadores do alelo de risco Lys, a redução dos valores de leptina ocorreu apenas com a dieta pobre em gordura total (IZAOLA, *et al.*, 2008). As evidências sugerem que pacientes obesos portadores do polimorfismo do gene do LEPR, com o genótipo Lys656A, podem ser especialmente beneficiados por uma dieta baixa em gorduras.

Em conclusão, a perda de peso está associada a diferentes alterações dependendo do genótipo LEPR. Os pacientes com Lys656Lys têm uma diminuição significativa de peso, IMC, massa gorda, circunferência da abdominal, pressão arterial sistólica e leptina. Estudos adicionais serão necessários para esclarecer a contribuição da modificação do estilo de vida na resposta à perda de peso de pacientes obesos.

1.2 Polimorfismo do gene das proteínas desacopladoras (UCPs)

As proteínas desacopladoras (uncoupling proteins-UCPs) 1, 2, 3, 4 e 5 são membros de uma família de proteínas portadoras de aniônicos e estão presentes na membrana interna da mitocôndria (FISLES; WARDEN, 2006). O seu papel na termogênese em humanos tem sido avaliado em estudos que indicam a relação positiva entre polimorfismos da UCP e atividade física, metabolismo e gasto energético, IMC, além de risco para obesidade e para o DMT2. Essas proteínas são bem parecidas em suas estruturas, porém apresentam expressão tecidual diferente dos mamíferos. O UCP original, UCP1, é expresso principalmente em tecido metabolicamente ativo (PEDERSEN O. *et al.*, 2001).

A UCP2 é muito distribuída, enquanto a UCP3 já se restringe principalmente no músculo esquelético e as UCP4 e 5 são expressas principalmente no nosso cérebro (DALGAARD, 2001; SOUZA, 2011; FISLER, 2006). Um dos polimorfismos que está relacionado à obesidade é o -866G/A do gene UCP2. Indivíduos hispânicos portadores do alelo G apresentam maior grau de risco para desenvolver obesidade (MARTI *et al.* 2004). Nos últimos anos, vários estudos mostraram que as UCPs diminuem a eficiência metabólica ao desacoplar a oxidação do substrato na mitocôndria da síntese de ATP pelo MRC. Acredita-se que isso seja

realizado promovendo a translocação líquida de prótons do espaço entre as membranas, através da membrana mitocondrial interna, para a matriz mitocondrial, dissipando assim a energia disponível para ATP que conseqüentemente diminui sua produção (AZZU, BRAND, 2010; SOUZA *et al.* 2011). Devido ao fato de a UCP funcionar como dissipadora da energia (em forma de calor) que seria utilizada para ressíntese do ATP, indiretamente ela provoca maior consumo de substratos energéticos. Quando descobriu a sua presença em grandes variedades de tecidos além do tecido adiposo marrom, trouxe muitas perspectivas em relação ao seu possível papel na etiologia da obesidade.

Alguns pesquisadores propõem que a UCP funcione como um ciclo fútil de prótons, como há diminuição da eficiência da síntese de ATP acaba ocorrendo um aumento do catabolismo dos nutrientes como forma de manter a repleção do ATP. Mesmo quando só se conhecia a UCP-1, já havia evidências de que a termogênese era deficiente em alguns casos de obesidade em pequenos roedores. Mais recentemente com o avanço dos estudos outras duas isoformas dessa proteína, já se estabeleceram relações delas com a obesidade, como por exemplo, a diminuição da expressão gênica da UCP-2 em músculos abdominais de obesos (SOLANES, *et al.*, 1997), e a correlação inversa entre expressão gênica da UCP-3 e o índice de massa corporal (SCHRAUWEN, *et al.*, 1999).

Um ensaio clínico randomizado feito com 224 pacientes acima do peso e obesidade portadores de síndrome metabólica ou doença cardiovascular avaliou o efeito de uma dieta hipocalórica na presença de polimorfismos dos genes da UCP3 (-55C/T) e também do ADRB3 (-64T/A). Foi mostrado que apenas os pacientes homocigotos para o alelo C e alelo T (grupo wild type) apresentaram uma diminuição da gordura corporal e nos valores da glicose e insulina plasmáticas. Entretanto em outros genótipos, para ambos os polimorfismos não favoreceu a perda de peso com a dieta hipocalórica (KIM *et al.* 2004).

Já a identificação da UCP-3 que é expressa no tecido muscular relacione-se com a obesidade suscitou do mapeamento do gene da UCP-3 no cromossomo 11 de humanos e cromossomo 7 dos camundongos, regiões relacionadas com a obesidade e hiperinsulinemia, que ao mesmo tempo, foi demonstrado que a expressão gênica da UCP-3 está diminuída na obesidade, em camundongos obesos com deficiência de leptina e em ratos Wistar obesos com resistência à

leptina (BAO *et al.* 1998; DIEHL, A.M. HOEK, J.B. 1999). Em ratos Zucker obesos, foi observada uma diminuição de 42% na expressão do RNAm da UCP-3 na (termogênese do tecido adiposo marrom) TAM e diminuição de 41% no músculo sólio, quando comparados com ratos magros (MUZZIN 1999). Infelizmente, ainda não há resposta para o quanto o aumento da expressão gênica e da atividade da UCP-3 pode contribuir para o dispêndio do excesso de energia.

1.3 Polimorfismo do gene PPAR-gama

O PPAR foi originalmente identificado em 1990 (ORDOVAS; MOOSER, 2004) com a primeira clonagem (PPAR α) ocorrendo durante a pesquisa do alvo molecular para agentes proliferadores de peroxissoma em roedores. Desde então, numerosos ácidos graxos e derivados, incluindo uma variedade de eicosanóides e prostaglandinas, têm sido identificados como ligantes para os PPARs, e também vem mostrando serem alvos para várias classes de compostos sintéticos, utilizados no tratamento do diabetes e dislipidemias.

Os receptores ativados por PPARs regulam a expressão vários genes relacionados ao metabolismo dos lipídeos e da glicose. O PPAR-gama se expressa predominantemente no tecido adiposo e exerce um papel importante na diferenciação dos adipócitos e em diversos genes. A obesidade e os fatores nutricionais estão ligados a expressão do gene PPAR-gama 2, possuindo um papel muito importante no metabolismo lipídico e energético (OH, *et al.*, 2000). Existem duas isoformas de PPAR-gama: PPAR-gama 1 e PPAR-gama 2. A primeira se expressa em diversos tecidos, incluindo o adiposo, o músculo esquelético, do coração e do fígado. Já a PPAR-gama 2 é expressa quase que exclusivamente no tecido adiposo, e determina a expressão de genes específicos das células adiposas, os quais codificam proteínas diretamente ligadas às vias lipogênicas (STUMVOLL; HARIN, 2002).

Uma análise da expressão de RNA mensageiro nos tecidos verificou que genes contendo (PEROXISOME PROLIFERATOR RESPOND ELEMENT (PPREs) induzidos no tecido adiposo, eram suprimidos no tecido esquelético. Entretanto, agonistas do PPAR-gama, com ação metabólica benéfica em tecidos distantes

(músculo e fígado), provavelmente estão envolvidos com efeitos combinados, pois acentuam a captação, mediada pela insulina, no tecido adiposo, estoque e catabolismo de ácidos graxos livres, induz a produção de fatores derivados dos adipócitos com potencial ação sensibilizadora para a insulina e suprimem os níveis circulantes e/ou ações de fatores derivados do tecido adiposo que causam insulino-resistência, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) ou resistina (STEFAN *et al*, 2001). Portanto, a ativação do PPAR-gama poderia induzir um aumento do clearance de ácidos graxos pelo tecido adiposo, com consequente diminuição na concentração plasmática e transporte para o músculo. Essa diminuição de ácidos graxos no músculo faz com que aumente a resistência à insulina (RANDLE *et al*, 1991), a atividade adipogênica do PPAR-gama contribui de forma importante neste efeito.

Embora a função do PPAR-gama no desenvolvimento do tecido adiposo esteja bem estabelecida, seu nível reduzido nos tecidos metabolicamente importantes na homeostase da glicose, por exemplo, músculo esquelético, fígado e células β pancreáticas, aumenta a questão de sua possível importância fisiológica e farmacológica nesses sítios (LOVISCAH, 2000). Além disso, sua alta expressão em macrófagos é bem estabelecida em indivíduos obesos, cuja infiltração nos tecidos adiposos com função comprometida pode ser patologicamente importante (WEISBERG, 2003).

Um outro estudo interessante avaliou o efeito de uma dieta hipocalórica em indivíduos obesos e portadores do polimorfismo -174C/G da IL-6 e do polimorfismo Pro12Ala que é o polimorfismo mais frequente do PPAR-gama 2. Nesse estudo, a presença do alelo C do -174C/G juntamente com a presença do alelo A do PPAR-gama2 pareceu reduzir a perda de peso nos indivíduos. Tais resultados evidenciam o papel desses polimorfismos na regulação do peso e também sugerem um efeito sinérgico de ambos na perda de peso resultante de dieta hipocalórica (GOYENECHEA *et al*, 2006).

Ainda não foi revelado a razão pela qual uma única mutação possa resultar em conflitos genéticos em diferentes populações étnicas. Dado o papel proadipogênico do PPAR-gama 2, espera-se que a redução moderada da função de transativação do PPAR-gama 2 resulte num IMC inferior em indivíduos possuidores do polimorfismo Pro12Ala do gene PPAR-gama 2. Estudos de associação mostram

claramente que a regulação do gene do PPAR-gama 2 no tecido adiposo é um processo muito complexo. Vários estudos sugerem que a genética ou o ambiente, participam na formação dos padrões de associações do polimorfismo Pro12Ala com a composição corporal em diferentes populações humanas.

1.4 Polimorfismo do gene FTO

O gene FTO foi descoberto em camundongos e recebeu o nome de FT (do inglês: fused toes), devido a estes terem os dedos unidos. Essa mutação ocorre por uma série de deleções nos nucleotídeos do gene FT, que está no cromossomo 8 dos camundongos, o qual é homólogo ao cromossomo 16 em seres humanos Hoeven F (1994). O Single Nucleotide Polymorphism (SNP) mais frequente do FTO é o rs9939609 A/T. A função exata do gene FTO ainda não foi elucidada. Em camundongos e em humanos encontrou-se uma alta expressão deste gene no cérebro, especificamente, no núcleo arqueado e no hipotálamo, cuja regulação é promovida pelo jejum (GERKEN *et al*, 2007; STRATIGOPOULOS, 2008). A expressão do gene FTO também foi encontrada no tecido adiposo, pâncreas, fígado (STRATIGOPOULOS, 2008), musculatura esquelética estriada e cardíaca, rins, gônadas, entre outros (GERKEN, *et al*, 2007; STRATIGOPOULOS, 2008).

Com relação a associação do polimorfismo rs9939609 com a obesidade, Steemburgo, *et al* (2009) demonstrou uma relação com o aumento do apetite, e aponta para uma associação entre a obesidade, gene e nutrientes presentes na alimentação em adultos. De acordo com Lima, *et al* (2010), por mais que a obesidade seja de origem multifatorial influenciada por fatores psicossociais, é agravada em indivíduos que apresentam em seu genótipo com o alelo A neste SNP, principalmente para homozigotos (AA). No entanto, identificam que a atividade física atua como fator protetor, tanto para indivíduos homozigotos quanto para heterozigotos (AT).

Em um estudo de coorte com 5.607 indivíduos, foi comprovado que a presença do alelo A do polimorfismo rs9939609 A/T do FTO está positivamente associada ao IMC e que tal associação já é observada em jovens e se mantém até a fase adulta (HUNT *et al*, 2008). Em japoneses obesos (IMC \geq 30 kg/m²) a

associação de 15 SNPs do FTO confirmou que o polimorfismo rs9939609 A/T está associado à obesidade e a um maior risco (RR =1,38) para seu desenvolvimento (HOTA *et al.*, 2008). Também o desenvolvimento da Síndrome metabólica foi associado à presença do alelo A do rs9939609 A/T (RR =1,23) em diferentes etnias (AL-ATTAR, *et al.* 2008).

Segundo Luís *et al.* (2012) na Espanha verificaram que o polimorfismo rs9939609 encontra-se associado ao peso, massa gorda, aumento plasmático dos níveis da proteína C reativa e de níveis de leptina em pacientes obesos mórbidos portadores do alelo A. Ainda na Espanha, Moleres *et al.* (2014), associarão o alelo A do SNP rs9939609 à obesidade e aos aumentos dos níveis plasmáticos de HDL-colesterol, apresentando a sua diminuição após uma intervenção de 10 semanas. Em outro estudo feito com adolescentes brasileiros do sexo masculino, Moraes *et al.* (2016), após comparar variáveis antropométricas, concluíram que o alelo A do rs9939609 do gene FTO parece ter uma influência na adiposidade dos avaliados. Um outro grupo de pesquisadores, Moraes *et al.* (2016), demonstraram que os portadores do alelo de risco para obesidade (A) no polimorfismo rs9939609 (FTO) mostrou respostas antropométricas, bioquímicas e de pressão arterial parecidas a um programa de intervenção em comparação com o grupo do genótipo TT, mostrando assim a eficácia das intervenções nutricionais e de atividade físicas independente da presença deste alelo.

Apesar da descoberta da relação do gene FTO e da obesidade ser muito recente, uma vez que essa relação foi publicada em 2007, as publicações originais com o gene FTO na base de dados brasileira SciELO ainda tem um número pequeno comparada às bases de dados internacionais como o PUBMED até o momento. Novos estudos epidemiológicos e da relação desses genes com seus portadores no contexto brasileiro podem auxiliar na definição de estratégias de condutas nutricionais que sejam mais eficazes para o controle da obesidade, tanto no aspecto individual, quanto na saúde pública.

2 CONCLUSÃO

A nutrigenômica e a nutrigenética são dois campos com abordagens distintas que elucidam a interação entre dieta e genes, buscando otimizar a saúde através da personalização da dieta, fornecendo abordagens para mostrar a complexa relação entre os nutrientes, polimorfismos genéticos, e o sistema biológico, como um todo. Para o entendimento de como os genes afetam os fatores de transcrição, a expressão de proteínas e produção de metabólitos são necessários métodos avançados de análise, além da bioinformática.

Atualmente, o maior desafio destes estudos é a validação e tradução dos resultados encontrados, de maneira a subsidiar as abordagens de saúde personalizada bem-sucedida para a prevenção das doenças metabólicas. A aplicação de diferentes tecnologias, cada vez mais sofisticadas, vem permitindo o avanço no conhecimento sobre as associações entre variações genéticas e o risco para obesidade. Como discutido neste trabalho, diversos são os genes responsáveis por uma série de funções fisiológicas, muitas vezes em vias metabólicas diferentes, e parecem estar envolvidos. O ambiente tem uma grande relação com capacidade de influenciar diretamente na suscetibilidade ao desenvolvimento da obesidade, seja por meio de hábitos e estilo de vida do indivíduo, seja por indução de modificações epigenéticas. O conhecimento das bases genéticas em conjunto com as influências ambientais que levam à obesidade poderá permitir identificar populações vulneráveis e intervir de modo a controlar esta epidemia em gerações futuras.

3 REFERÊNCIAS

- ASSAKAWA S, et al. A nutrigenômica como método de prevenção e tratamento de doenças. **Revista Desafios**. v.6, n. 03, 2019
- BEZERRA, N.S. *et al.* Polimorfismo do gene receptor da leptina e a obesidade. **Arq. Catarin Med**. v. 46, n.3, p. 203-214, 2017.
- BLÜHER M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nat Rev Endocrinol**. v. 15, n. 5, p. 288-298, 2019.
- BRONDANI, L.A. *et al.* O papel da proteína desacopladora 1 (UCP1) no desenvolvimento da obesidade e tipo 2 diabetes mellitus. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 56, n.4, 2012.
- CHAPALAMADUGU K. et al. Pharmacogenomics of cardiovascular complications in diabetes and obesity. **Recent Pat Biotechnol**. v. 8, n. 2, p. 123-35, 2014.
- DEPIERI, T.Z. *et al.* UCP-3: Regulação da Expressão Gênica no Músculo Esquelético e Possível Relação Com o Controle do Peso Corporal. **Arq Bras Endocrinol Metab**. v. 48, n. 3. 2004.
- FERREIRA; SZWARCOWALD; DAMACENA. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Rev. Bras. Epidemiol**. v. 22, 2019.
- FILHO, P.B. *et al.* A ação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) sobre o gene fto, sua relevância e influencia na obesidade: levantamento cienciométrico. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**. v. 25, n. 1, p. 61-77, 2021.
- GIBNEY MJ, et al. The future direction of personalised nutrition: my diet, my phenotype, my genes. **Proc Nutr Soc**. v. 72, n. 2, p. 219-25. 2013.
- KIM, O.Y. *et al.* Additive effect of the mutations in the beta3-adrenoceptor gene and UCP3 gene promoter on body fat distribution and glyceimic control after weight reduction in overweight subjects with CAD or metabolic syndrome. **Desordem de Metab Int J Obes Relat**. v. 28, n. 3, p. 434-41, 2004.
- KOVALESKI, et al. Perfil farmacoterapêutico de pacientes obesos no pós-operatório de cirurgia bariátrica. **J. Vasc. Bras**. v. 15, n. 3, p. 182-188, 2016.

LIMA W. A; GLANER M.F; TAYLOR A.P. Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismo rs9939609 do gene FTO. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum.** v. 12, n. 2, p. 164-172, 2010.

MĂRGINEAN, O. C. *et al.* Correlações entre os polimorfismos do gene da leptina 223 A / G, 1019 G / A, 492 G / C, 976 C / A e Antropométrico e Parâmetros bioquímicos em crianças com obesidade. **Md-journal.com.** v. 95, n. 12, 2016.

ROMAN, D.L. *et al.* O polimorfismo Lys656Asn do receptor de leptina está associado à diminuição resposta à leptina e perda de peso secundária a um estilo de vida modificação em pacientes obesos. **Archives of Medical Research.** v. 37, p. 854–859, 2006.

SALES NM. *et al.* Nutrigenomics: definitions and advances of this new science. **J Nutr Metab;** [...], 2014.

SCHMIDT L; SODER T; BENETTI F. Nutrigenômica como ferramenta preventiva de doenças crônicas não transmissíveis. **Arq. Cienc. Saúde UNIPAR.** v. 23, n. 2, p. 127-138, 2019

STEEMBURGO; AZEVEDO; MARTÍNEZ. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 53, n. 5, p. 497-508, 2009.

TAVARES, V. *et al.* Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (Ppargama): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. **Arq Bras Endocrinol Metab.** v. 51, n. 4, p. 526-533, 2007.

VAN OMMEN B. Nutrigenomics: exploiting systems biology in the nutrition and health arenas. **Nutrition.** v. 20, n. 1, p. 4-8, 2004.

WŁODARCZYK M, NOWICKA G. Obesity, DNA Damage, and Development of Obesity-Related Diseases. **Int J Mol Sci.** v. 6, n. 5, p.1146, 2019.