



**PUC
GOIÁS**

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS, FARMACÊUTICAS E BIOMÉDICAS**

CURSO DE BIOMEDICINA

JÉSSICA MURIELE DA SILVA LIMA

INFLUÊNCIA GENÉTICA NA OBESIDADE

GOIÂNIA

2021

JÉSSICA MURIELE DA SILVA LIMA

INFLUÊNCIA GENÉTICA NA OBESIDADE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Pontifícia Universidade Católica de Goiás, com o requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Professora Dr^a Iasmim Ribeiro da Costa

GOIÂNIA

2021

SUMÁRIO

Resumo.....	4
Palavras-chave.....	4
Abstract.....	4
Keywords.....	5
Introdução.....	5
Material e Método.....	6
Obesidade X Peso corporal.....	6
Consequências da Obesidade.....	6
Genética na obesidade.....	8
Epigenética.....	12
Nutrigenômica.....	14
Conclusão.....	15
Referências Bibliográficas.....	16

RESUMO

A prevalência da obesidade em todo mundo vem sendo um assunto em pauta a vários anos, de acordo com dados da World Health Organization (WHO), em 2016 mais de 1,9 bilhões de indivíduos com mais de 18 anos estavam acima do peso, destes mais de 650 milhões eram obesos. No mundo observa-se uma redução da prática de atividade física e um aumento no consumo de alimentos de alta densidade energética, ricos em açúcar e gordura. A obesidade é caracterizada como uma doença endócrino - metabólica crônica heterogênea, com base genética, poligênica na sua maioria, desencadeada por fatores ambientais, principalmente superalimentação e sedentarismo. Estima-se que os fatores genéticos possam responder por 24% a 40% da variância no IMC, por determinarem diferenças em fatores como taxa de metabolismo basal, resposta à superalimentação e outros. Sendo um deles o gene da leptina, que é responsável por comandos ao cérebro de saciedade, perda do apetite e aumento do metabolismo. **Objetivo:** ressaltar a importância dos estudos sobre a obesidade juntamente com a genética, e como esses dois pontos podem vir acarretar a obesidade que afeta hoje, uma grande parte da população mundial. **Material e métodos:** Este é um artigo de revisão, onde foram coletadas informações de plataformas como Scielo, NCBI, Pubmed e Google Acadêmico, nos idiomas: português e inglês. **Conclusão:** O peso corporal tem sido hoje um aspecto de grande relevância para a determinação do quadro de saúde de um indivíduo. O crescimento da obesidade na população tem sido preocupante para todo o sistema de saúde, junto com todo o quadro de doenças que também são desencadeadas devido à obesidade. Estudos têm mostrado o quanto a genética pode estar ligada a estes quadros, onde essas interações podem ter tanto um caráter hereditário, como, alterações em genes isolados que juntamente a outros fatores como dieta e estilo de vida podem desencadear quadros graves de sobrepeso nos indivíduos.

Palavras-chaves: Obesidade, Fatores Genéticos, Leptina, Epigenética, Nutrigenômica.

ABSTRACT

The prevalence of obesity worldwide has been an issue for several years, according to data from the World Health Organization (WHO), in 2016 more than 1.9 billion individuals over 18 were overweight, of these more than 650 million were obese. Worldwide, there is a reduction in the practice of physical activity and an increase in the consumption of high energy density foods, rich in sugar and fat. Obesity is characterized as an endocrine - heterogeneous chronic metabolic disease, genetically based, mostly polygenic, triggered by environmental factors, especially overeating and sedentary lifestyle. It is estimated that genetic factors may account for 24% to 40% of the variance in BMI, as they determine differences in factors such as basal metabolism rate, response to overfeeding and others. One of them is the leptin gene, which is responsible for

commands to the brain of satiety, loss of appetite and increased metabolism. **Objective:** to emphasize the importance of studies on obesity along with genetics, and how these two points may lead to obesity that affects a large part of the world population today. **Material and methods:** This is a review article, where information was collected from platforms such as Scielo, NCBI, Pubmed and Academic Google, in Portuguese and English. **Conclusion:** Body weight has been today an aspect of great relevance for determining an individual's health status. The growth of obesity in the population has been a concern for the entire health system, along with the whole picture of diseases that are also triggered by obesity. Studies have shown how genetics can be linked to these conditions, where these interactions can have both a hereditary character, such as alterations in isolated genes that, together with other factors such as diet and lifestyle, can trigger severe overweight conditions in individuals.

Keywords: Obesity, Genetic Factors, Leptin, Epigenetics, Nutrigenomic

INTRODUÇÃO

Um indivíduo é considerado obeso quando o IMC (índice de massa corporal) está acima de 30 kg/m². A obesidade é subdividida em: grau I (moderado excesso de peso) com o IMC entre 30 e 34,9kg/m²; o grau II (obesidade leve ou moderada) com o IMC entre 35kg/m² e 39,9 kg/m² e grau III ou obesidade mórbida com o IMC acima de 40 kg/m² (WHO *et al.*, 2006).

A prevalência da obesidade em todo mundo vem sendo um assunto em pauta a vários anos, de acordo com dados da *World Health Organization* (WHO), em 2016 mais de 1,9 bilhões de indivíduos com mais de 18 anos estavam acima do peso, destes mais de 650 milhões eram obesos. Trinta e oito milhões de crianças acima de 5 anos de idade foram consideradas obesas em 2019. Mais de 340 milhões de adolescentes e crianças com idade entre 5 e 19 anos foram diagnosticadas com obesidade em 2016 e 13% da população mundial de adultos (11% homens e 15% mulheres) foram considerados obesos em 2016. A prevalência mundial praticamente triplicou entre 1975 e 2016 (WHO *et al.*, 2016).

Segundo Mustelin 2009 a causa fundamental da obesidade é o desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e as gastas. No mundo observa-se uma redução da prática de atividade física e um aumento no consumo de alimentos de alta densidade energética, ricos em açúcar e gordura. A obesidade é caracterizada como uma doença endócrina - metabólica crônica heterogênea, com base genética, poligênica na sua maioria, desencadeada por fatores ambientais, principalmente superalimentação e sedentarismo. No mais destacam, ainda, que a obesidade se refere a uma norma de peso acima da qual o indivíduo passa a sofrer consequências somáticas, psicológicas e sociais (Mustelin *et al.*, 2009).

Estima-se que os fatores genéticos possam responder por 24% a 40% da variância no

IMC, por determinarem diferenças em fatores como taxa de metabolismo basal, resposta à superalimentação e outros (Beales *et al.*, 2003). Devido a esses fatos este trabalho teve como objetivo ressaltar a importância dos estudos sobre a obesidade, como ela afeta a vida como um todo e buscar entender um pouco sobre algumas das razões genéticas que podem vir acarretar tal doença que afeta uma grande parte da população mundial.

MATERIAL E MÉTODOS

Este é um artigo de revisão sistemática, onde foram coletadas informações em plataformas como Scielo, NCBI, Pubmed e Google Acadêmico, bem como capítulos de livros. Foram utilizados os descritores: obesidade, fatores genéticos, leptina, epigenética. Nos idiomas: português e inglês. Os critérios de exclusão foram: artigos anteriores ao ano de 2000 que não trariam entendimento de forma clara e lúcida com relação ao tema e artigos pagos.

OBESIDADE x PESO CORPORAL

O peso corporal é constituído de aglomerados de ossos, músculos, gorduras e outros tecidos. No aspecto bioquímico é formado por: água, proteínas, minerais e lipídios. Quanto ao aspecto anatômico é formado de: massa muscular, gordurosa, óssea e residual (Mariângela *et al.*, 2006).

Um homem de 70 quilos em sua composição molecular apresenta 43,4% da massa extracelular e 56,6% de matéria intracelular. Aproximadamente 60% de água, 15-20% de gordura, mais ou menos 15% de proteína e em média 5% são correspondentes aos minerais como o cálcio (Mariângela *et al.*, 2006).

Para um adulto existe uma faixa percentual de gordura recomendável tanto para homens (8-15%), quanto para as mulheres (16-23%). A obesidade é caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal, sendo considerada quando o IMC (índice de massa corporal) é igual ou superior a 30kg/m². Obesos são os indivíduos que excedem 20% do seu peso ideal, ou mais especificamente, nos homens acima de 25% e nas mulheres acima de 30% (Mariângela *et al.*, 2006).

CONSEQUÊNCIAS DA OBESIDADE

A obesidade é um problema de saúde pública, porque predispõe o organismo às doenças e à morte prematura. O excesso de gordura corporal está relacionado ao aparecimento de várias disfunções metabólicas e funcionais como as isquêmicas cardíacas e diabetes. Indivíduos com excesso de gorduras, geralmente apresentam elevados níveis de pressão arterial e dislipidemia. A distribuição de gordura pelo corpo representa importante fator de risco, principalmente quando essa gordura se localiza na região abdominal (Crandall *et al.*, 2008).

É comprovado que o excesso de peso está associado ao aparecimento de várias complicações, incluindo as cardiovasculares (como hipertensão arterial, insuficiência coronariana, arteriosclerose); as osteomusculares; as respiratórias; as dermatológicas; distúrbios endócrino-metabólicos, como a diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e a dislipidemia; e neoplásicas (Paolacci *et al.*, 2019).

O desenvolvimento da hipertensão juntamente com DM2 é mais propício em pacientes com sobrepeso e obesidade, níveis elevados de triglicérides e sedentarismo. A distribuição local da gordura corporal de algum modo pode estar relacionada à hipertensão, mesmo quando o índice de massa corporal está dentro dos valores normais (Paolacci *et al.*, 2019).

O risco de obesos ficarem diabéticos aumenta em 50%, quando o IMC está entre 33 e 35kg/m². Pacientes com sobrepeso juntamente com DM2 têm maiores riscos de desenvolver dislipidemia uma vez que a resistência à insulina o deixa mais vulnerável a alterações no metabolismo das lipoproteínas circulantes. A elevação dos níveis de triglicérides e a redução dos níveis de lipoproteína de alta densidade (HDL) são observados de forma mais comum no quadro de dislipidemia que na população diabética tem maior prevalência em comunidades carentes ou isoladas que são portadores de DM2 e apresentam altos índices de ter hiperlipidemia, o que há de ser justificável pelo fato desse grupo ter acesso limitado aos cuidados de prevenção à saúde. (Francisqueti *et al.*, 2015).

A presença do distúrbio de tolerância à glicose, dislipidemia, hipertensão arterial e o excesso de peso ou mesmo a obesidade são características de um complexo transtorno denominado síndrome metabólica (SM). A SM associada ao excesso de peso, é reconhecida como fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Caracteriza-se pela presença de três ou mais dos seguintes critérios: HDL colesterol baixo, pressão arterial elevada, triglicérides elevados, obesidade abdominal e presença de resistência insulínica (Paolacci *et al.*, 2019).

A junção entre obesidade e a doença cardiovascular é normalmente acompanhada de hipertensão, dislipidemia e DM2, sendo esta junção entre os fatores descritos considerados o fator de risco cardiovascular mais prevalente e normalmente mais visto nos dias atuais de forma com que tenha se tornado motivo de grande preocupação entre as grandes organizações mundiais de saúde (Francisqueti *et al.*, 2015)..

O IMC elevado associa-se a estresses osteomusculares, visto que os membros inferiores ficam sobrecarregando de forma contínua suas articulações específicas, o que cronicamente pode causar dores musculoesqueléticas. Considera-se o excesso de peso como agente causador de vários distúrbios fisiopatológicos como distúrbios cardiovasculares (hipertrofia ventricular esquerda com ou sem insuficiência cardíaca, hipertensão arterial sistêmica, trombose venosa profunda, entre outros), dores osteomusculares, distúrbios endócrinos (dislipidemia, hipotireoidismo,, diabetes *mellitus* tipo II), distúrbios respiratórios (síndrome da

hipoventilação, apneia obstrutiva do sono), além de desequilíbrios bioquímicos e alterações psicológicas (Francisqueti *et al.*, 2015).

GENÉTICA NA OBESIDADE

Na obesidade se tem um acúmulo de tecido adiposo pelo consumo excessivo e crônico de substratos combustíveis presentes nos alimentos e bebidas (lipídeos, álcool, proteínas, hidratos de carbono) quando comparado ao gasto energético (metabolismo basal, atividade física e efeito termogênico). Esse acúmulo pode ocorrer tanto por hábitos alimentares, estilo de vida, fatores sociológicos, e as alterações metabólicas e neuroendócrinas, como os componentes hereditários (Corbalan *et al.*, 2002).

Os genes têm a capacidade de intervir na manutenção do peso e da gordura corporal ao longo do tempo através da sua participação no controle das vias aferentes (catecolaminas, insulina, sistema nervoso autônomo SNA) de mecanismos centrais (neurotransmissores hipotalâmicos) e de vias eferentes (nutrientes, sinais nervosos, leptina, entre outros). Sendo assim, o balanço genético da energia consumida com a energia gasta, mostram depender cerca de 40% de herança genética (Marques-Lopes *et al.*, 2004).

O aumento da prevalência da obesidade tem como consequência, principalmente, as mudanças no estilo de vida (redução da atividade física, aumento no consumo de alimentos ricos em gordura, etc.), associada a uma certa predisposição genética para ser obeso. Existem vários genes que hoje se acredita afetarem o peso e a quantidade de gordura corporal. No mapa do gene da obesidade são encontrados loci putativos em todos os cromossomos, exceto no Y, destacando os principais cromossomos 2, 5, 10, 11 e 20 (Marques-Lopes *et al.*, 2004).

Um conjunto de genes, onde muitos deles foram identificados de acordo com suas funções conhecidas na homeostase energética em animais, correlacionados com a descoberta de mutações genéticas que por sua vez aparentam estar relacionadas a fenótipos de obesidade nos seres humanos, destacando a leptina (Ehrhardt *et al.*, 2001). A leptina tem origem na placenta e principalmente no tecido adiposo e tem como reguladores a massa de tecido adiposo e hormônios que agem na regulação do metabolismo energético (insulina e glicocorticóides). Seus níveis plasmáticos são altamente correlacionados com a massa de tecido adiposo e caindo em humanos após a perda de peso (Ehrhardt *et al.*, 2001).

A leptina é um hormônio que tem como objetivo estabilizar a homeostase energética juntamente com a quantidade de reservas para que se possa preservar a vida durante períodos em que pode haver uma escassez de alimento. Ela que por sua vez tem o papel de levar a informação ao cérebro da presença do tecido adiposo que é considerado reserva energética, levando-o ao bloqueio de um neuropeptídeo, que suprime o apetite (Beltowski *et al.*, 2006). Quando ocorre a baixa dessas reservas de gordura juntamente com a diminuição da leptina, a

produção do neuropeptídeo é estimulado levando ao aumento do apetite. Com a redução da secreção de leptina reduz-se juntamente o gasto energético, a secreção de gonadotrofinas, de hormônios tireoidianos e leva ao aumento da secreção de cortisol, que se resulta no depósito de gordura (Ehrhardt *et al.*, 2001).

O gene LEPR manda instruções para a produção da proteína que se chama receptor de leptina, que está envolvida na regulação do peso corporal. A proteína receptora da leptina é encontrada na superfície das células em muitos órgãos e tecidos do corpo, incluindo uma parte do cérebro chamada hipotálamo. O hipotálamo controla a fome e a sede, juntamente com outras funções, como sono, humor e temperatura corporal e regula a liberação de muitos hormônios que têm funções em todo o corpo (Wasim *et al.*, 2016).

A proteína codificada por este gene pertence à família gp130 de receptores de citocinas que são conhecidos por estimular a transcrição do gene por meio da ativação de proteínas STAT citosólicas. Essa proteína é um receptor de leptina (um hormônio específico dos adipócitos que regula o peso corporal) e está envolvida na regulação do metabolismo da gordura, bem como em uma nova via hematopoética necessária para a linfopoiese normal. Mutações neste gene foram associadas à obesidade e disfunção hipofisária. Variantes transcritas em splicing alternativo que codificam diferentes isoformas foram descritas para este gene. É digno de nota que este gene e o gene LEPROT (GeneID: 54741) compartilham o mesmo promotor e os primeiros 2 exons, no entanto, codificam proteínas distintas (PMID: 9207021). Sua localização é 1p31.3, sua sequência é Chromosome: 1; NC_000001.11 (65420652..65641559) (Wasim *et al.*, 2016).

A leptina é expressa pelo tecido adiposo, independente da sua localização, e os níveis de RNA mensageiro parecem ser maiores onde os depósitos de gordura também são maiores. Devido ao grande número de células de gorduras em pessoas obesas, a quantidade de leptina que é produzida também será alta dada a proporcionalidade de ambas. Portanto com o sinal dado ao hipotálamo pela leptina, essas pessoas em tese não deveriam sentir fome, considerando a grande quantidade de energia estocada em forma de gordura que por sua vez alertaria o cérebro que a quantidade de energia presente seria suficiente para manter tal corpo (Sorensen *et al.*, 2002).

Contudo quando há o bloqueio deste sinal ao cérebro, devido a resistência à leptina, ele irá por sua vez ter uma interpretação incorreta de que o organismo está passando fome mesmo que este tenha energia suficiente armazenada, gerando mudanças comportamentais e físicas que o levará a ter condutas para recuperar esta suposta perda de estoque e de energia, levando o indivíduo a comer mais, aumentar o cansaço e diminuir a queima calórica. Mutações no genoma mitocondrial das células que originam e expressam o gene da leptina também foram associadas a formas graves de obesidade. Mutações na leptina causam obesidade mórbida, infertilidade e resistência à insulina. (Schwartz *et al.*, 2006).

O rim é o maior sítio de catabolismo da leptina, removendo 80% de toda a leptina do plasma humano. Ela circula ligada a proteínas transportadoras (binding protein), sendo observada uma alta relação entre leptina na forma livre e obesidade em humanos, podendo ocorrer por hiperleptinemia, que induz à resistência ou deficiência no sistema transporte ou ligação com o transportador (Ehrhardt *et al.*, 2001).

A insulina tem um papel importante na regulação da leptina *in vitro* e *in vivo*. A insulina aumenta a expressão do mRNA da leptina, enquanto por outro lado a leptina reduz a secreção de insulina no pâncreas e a sua habilidade de regular a utilização da glicose. A expressão da leptina pode ser indiretamente regulada pelo hormônio do crescimento (GH), devido a alteração da resposta do tecido adiposo à insulina. observam ainda aumentos de mRNA de leptina no tecido adiposo (Houseknecht *et al.*, 2000).

Até o momento, muitos sítios de ligação de reguladores já foram identificados, entre eles o C/EBP- α (CCAAT-enhancer binding protein), SP-1, glicocorticóides (GRE, cAMP, CREB) e PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ). Para os promotores, mutações nesses sítios de ligação são muito importantes, porque essa mutação pode reduzir a atividade do promotor de 2 a 3 vezes (Smith *et al.*, 2002).

Quando muitos sítios de ligação sofrem mutações, eles têm efeito na inibição da atividade do promotor, indicando que cada um desses sítios contribuem independentemente para a transcrição do gene da leptina (Smith *et al.*, 2002). A insulina regula a ação do C/EBP por induzir esta expressão por fosforilação/desfosforilação, sendo ainda mais importante que as mudanças que podem ocorrer nos níveis de mRNA ou da síntese proteica na regulação da expressão do gene alvo (Yonekura *et al.*, 2002).

Apenas uma indução externa de C/EBP é suficiente para ativar a expressão do gene endógeno sem estimulação hormonal, mostrando que a expressão de C/EBP e da leptina depende da ajuda de um sinal extracelular (insulina) para que os seus níveis de expressão possam ser mantidos (Sorensen *et al.*, 2002).

As mutações que podem ocorrer de perda de função em genes que codificam ligantes e os receptores envolvidos na sinalização da via leptina-melanocortina causam um desequilíbrio energético e do peso corporal e resultam nas formas monogênicas mais extremas de obesidade e hiperfagia na primeira infância (Sorensen *et al.*, 2002).

Os genes ADRB1, ADRB2 e ADRB3 codificam os receptores adrenérgicos β 1, β 2 e β 3. Estes receptores intercedem os efeitos das catecolaminas endógenas a norepinefrina e a epinefrina (componentes de vias de sinalização que regulam a lipólise e os gastos energéticos), sendo considerados componentes essenciais do sistema nervoso simpático. (Singh *et al.*, 2017). O papel dos receptores β 1 e β 3 é essencial na lipólise do tecido adiposo e os receptores β 2 na gliconeogênese no fígado, na glicogenólise e no tecido adiposo (Masuo *et al.*, 2011). Sendo

assim, polimorfismos nestes genes estão sendo associados à asma, doença pulmonar crônica obstrutiva, doenças cardiovasculares, obesidade e a diabetes mellitus tipo II (Katsarou *et al.*, 2018).

Os genes BDNF e NTRK2 são responsáveis por codificar o fator neurotrófico que se origina no cérebro e o receptor neutrófico tirosina-quinase tipo 2, associados à neurogênese e à sinapse, que por sua vez participam na regulação do apetite. (Stahel *et al.*, 2018). Com isso, variantes que ocorrem nesses genes podem ser associadas a obesidade, atraso de desenvolvimento, problemas cognitivos e a hiperfagia (Apal Sammy *et al.*, 2015).

O gene FTO (fat mass and obesity associated gene) foi o primeiro gene a ser associado à obesidade, sendo provavelmente um dos genes mais importantes que contribuem para a obesidade poligenética. Este gene codifica uma RNA demetilase que tem a função de regular a homeostase energética e a adipogênese, tendo assim uma provável influência na sensação de saciedade e fome. Estando também associado a falência cardíaca, hipertensão, dislipidemia, aumento do risco para diabetes mellitus tipo 2, doença cardíaca coronária e síndrome metabólica (Loos *et al.*, 2014).

O gene LRP2 é responsável por codificar o receptor da lipoproteína de baixa densidade 2 e também faz parte da via de sinalização que age sobre os neurônios hipotalâmicos, regulando o apetite. Com isso variantes nesse gene, de hereditariedade autossômica dominante, são associadas à hiperprolactinemia, ao atraso na puberdade, hipotireoidismo, obesidade infantil e a resistência à insulina (Fonseca *et al.*, 2017).

O gene NEGR1 é responsável por codificar a proteína humana reguladora do crescimento neural 1. A manutenção da homeostasia do colesterol intracelular parece estar associada a esta proteína, podendo ser este o mecanismo molecular que pode explicar seu envolvimento na obesidade (Kim *et al.*, 2017).

O gene PPARG é responsável por codificar a proteína PPAR- γ , estabelecendo um receptor que é responsável por regular a diferenciação dos adipócitos, assim sendo associada ao aumento de IMC, diabetes e a obesidade (Baxter *et al.*, 2019).

O gene PTEN responsável por codificar a fosfatase PTEN que desempenha um importante papel de supressor tumoral e também de regulador no metabolismo dos lipídios e da glicose (Chen *et al.*, 2018). Quando vistas variantes nestes genes são associadas ao aumento do risco de desenvolver obesidade (Pal *et al.*, 2012).

O gene SLC6A14 que é responsável por codificar a proteína transportadora de aminoácidos (solute carrier family 6 member 14) que tem como objetivo regular a acessibilidade do triptofano na síntese da serotonina, com isso podendo afetar o controle do apetite e o balanço energético, e também estar associado ao desenvolvimento de obesidade (Suviolahti *et al.*, 2003).

O gene SORCS1 responsável por codificar o receptor SORCS1 (sorting-related receptor

CNS expressed 1), que por sua vez está envolvido no controle metabólico, a nível hipotalâmico através da regulação da produção de péptidos orexigênicos e atua também como responsável pelo abastecimento dos grânulos secretórios de insulina das células β . As variantes desse gene estão sendo associadas ao desenvolvimento de Diabetes mellitus tipo 1 e 2, juntamente com o aumento do tecido adiposo no corpo (Subkhangulova *et al.*, 2018).

Os genes UCP1, UCP2 e UCP3 que são responsáveis por codificar as proteínas uncoupling, que executam um importante papel na regulação da fosforilação na mitocôndria e dos mecanismos de oxidação (Bouillaud *et al.*, 2016). Suas variantes podem ser associadas à obesidade e ao aumento de IMC (Oktavianthi *et al.*, 2012).

EPIGENÉTICA

A palavra genética é originada do prefixo grego "epi", que tem o significado referente a "acima/sobre", e estuda as várias mudanças que podem ser herdadas nas funções dos genes, mas não alterando as sequências de bases nucleotídicas das moléculas de DNA. Os vários padrões genéticos são considerados sensíveis às modificações ambientais que de algum modo podem gerar mudanças fenotípicas nas quais serão repassadas aos descendentes. Diferentemente da variação genética da fase germinal que continua inalterada nas células do corpo, a modificação epigenética varia entre os tecidos em resposta aos vários estímulos ambientais (Pray *et al.*, 2004).

Feinberg definiu a epigenética como uma modificação no genoma que é repassada ao feto durante a fase de divisão celular que não está relacionada com a mudança na sequência de DNA. Alguns acontecimentos epigenéticos que ocorrem durante a espermatogênese podem ter continuidade durante a fase do desenvolvimento embrionário. Exposições ambientais como dieta, estilo de vida saudável ou não, entre vários outros exemplos que podem ocorrer na gametogênese masculina podem vir a causar alterações epigenéticas fenotípicas expressa no feto (Feinberg *et al.*, 2001).

Processos epigenéticos modulam também efeitos sobre a regulação da transcrição graças a outros processos, como a metilação do DNA, a transcrição do RNA não-codificante (miRNA, por exemplo) e as alterações das histonas (D'Alessio & Szyf, 2006).

Estas modificações genéticas que por sua vez agem sobre a capacidade de plasticidade celular, fazem a preparação do indivíduo para o ambiente extrauterino e talvez potencializando alguma vantagem na sobrevivência devido a regularização dos genes que codificam proteínas que estão ligadas ao metabolismo energético e na adipogênese. Porém em uma codificação metabólica deletéria como a obesidade ou em outra alteração metabólica que pode estar relacionada, tais modificações podem ser reprimidas ou aumentadas (Feinberg *et al.*, 2001).

Existem estudos que tentam correlacionar que a epigenética seja uma das principais

causas da expressão dos genes, ocorrendo mudanças na resposta do organismo. Contudo existem dois principais mecanismos a serem considerados nos estudos da epigenética que serão as alterações nas histonas e o padrão metilação do DNA que levam a modificações nas estruturas das ligações covalentes do DNA. Mecanismos estes que modificam a acessibilidade da cromatina com o objetivo de regular a transcrição globalmente ou localmente, pelas modificações dos nucleossomos e pelas modificações do DNA. Há também além desses mediadores epigenéticos, os RNAs não codificadores que por sua vez podem interferir na transcrição de genes (Feinberg *et al.*, 2001).

Funções celulares importantes como a inativação do cromossomo X, a reprogramação de genes não imprintados, a estabilidade do genoma, são regulados por estes mecanismos, além de atuarem também nas exposições a fatores exógenos e endógenos durante períodos que possam alterar de forma permanente e específica a função e a estrutura de sistemas e órgãos (Tang & Ho *et al.*, 2007).

As histonas e os nucleossomos, estruturas associadas ao DNA, têm a função de organizarem a cromatina, que está ligada à expressão gênica. Estruturas da cromatina que foram modificadas influenciam na expressão dos genes. Estes genes quando estão com a cromatina condensada, ou seja, fechada estão na sua forma inativa, e são expressos quando a cromatina estiver não condensada. Essas modificações da cromatina são controladas por padrões epigenéticos reversíveis de modificações das histonas e de metilação do DNA (D'Alessio & Szyf, 2006).

Diferentemente do genoma que mesmo nos vários tipos celulares é idêntico, o epigenoma varia de uma célula para a outra, devido a ele corresponder à cromatina, as proteínas que são associadas e aos padrões de modificações covalentes do DNA que são obtidos pela metilação e por sua vez permitem a manutenção e organização da expressão dos genes (D'Alessio & Szyf, 2006; Strahl *et al.*, 2000).

NUTRIGENÔMICA

A genética propiciou grandes avanços na medicina de uma forma geral. Permitindo análises mais amplas da expressão gênica, do genoma humano, das interações entre os genes e o ambiente e da variação genética individual. Relacionada a área da genômica nutricional, os estudos fornecem conhecimentos sobre como os nutrientes se comportam entre a saúde e a doença, como são as alterações da expressão e/ou estrutura dos genes do indivíduo, objetivando a procura para estabelecer o melhor tratamento nutricional de acordo com o genótipo individual (Plothow *et al.*, 2018).

A nutrigenômica ainda é uma área que se encontra em desenvolvimento e tem a pretensão de determinar a influência dos nutrientes no genoma. Esta ciência descreve o uso de

ferramentas de genômica funcional para explorar o organismo seguindo determinado estímulo nutricional. Irá permitir que haja um maior entendimento de como os nutrientes podem afetar o controle e as vias homeostáticas, buscando compreender as funções de todos os genes e suas interações junto à alimentação, com o objetivo de um estilo de vida saudável com menores riscos de desenvolver doenças crônicas (Rodriguez *et al.*, 2007; Valente *et al.*, 2014).

A nutrigenômica vem ao longo desse tempo buscando decifrar o impacto que os fatores nutricionais têm sobre a regulação e expressão de genes específicos, associando o potencial destes compostos no controle de doenças e os seus efeitos positivos a curto e longo prazo (Palou *et al.*, 2007).

A qualidade de vida baseia-se em uma boa alimentação, mas, a genética individual de cada organismo pode influenciar nestes fatores. A genética pode ser compreendida de duas formas, tanto a alimentação pode influenciar a atividade dos genes, como os genes podem influenciar a necessidade de nutrientes. Por exemplo: quando ocorre o consumo de ácidos graxos insaturados (principalmente ômega 3) que estão presentes em diferentes tipos de peixes alteram a expressão de mais de 1.000 genes, muitos deles envolvidos com a inibição do desenvolvimento de paredes de gordura na artéria (Conti *et al.*, 2010).

Mesmo com o genoma humano ser aproximadamente 99% idêntico entre as populações e apenas 1% distinto, essa é a diferença responsável por cada característica individual, sejam elas metabólicas, físicas e também a predisposição a determinadas doenças, para uns mais que outros (Conti *et al.*, 2010).

Amostras individuais que são analisadas com testes genéticos mostram a individualidade de cada organismo em metabolizar algumas substâncias e nutrientes. Existem testes de metabolismo atualmente de ômega 3 e cafeína relacionada à predisposição à obesidade, para intolerâncias alimentares como glúten, lactose, etc. Para a nutrição individualizada tais descobertas são consideradas características metabólicas preciosas, mas não são suficientes para a personalização (Plothow *et al.*, 2018).

As moléculas podem ser alteradas pelos nutrientes, seus processos e até a sua expressão gênica, podendo desencadear variações no fenótipo. Conforme a velocidade do metabolismo frente aos nutrientes, metabólitos podem se acumular desencadeando doenças, ou levar a seu progresso, assim ao conhecer as características individuais de cada pessoa, é possível preparar dietas direcionadas para diminuir a predisposição genética para doenças crônicas não transmissíveis. Tais avanços também permitem a produção de alimentos que contém a composição química mais adequada à saúde e sua manutenção (Valente *et al.*, 2015).

A utilização das ferramentas avançadas de genética molecular hoje contribuem para que possamos ter uma melhor compreensão de como as dietas interagem com o genoma humano. Doenças crônicas que acometem cerca de milhares de pessoas por todo o mundo, essas doenças, como obesidade, diabetes, doenças cardiovasculares, a alimentação é de fundamental

importância, pois está incluída entre os fatores ambientais que exercem também influência sobre os genes no desenvolvimento e das mesmas (Steemburgo *et al.*, 2009).

CONCLUSÃO

A verificação do peso corporal é um aspecto de grande relevância para a determinação do quadro de saúde de um indivíduo. O crescimento da obesidade na população vem sendo algo de grande preocupação para todo o sistema de saúde, juntamente com todo o quadro de doenças que também são desencadeadas devido à obesidade.

Diversos estudos têm mostrado o quanto a genética pode estar ligada a estes quadros, onde essas interações podem ter tanto um caráter hereditário, como, alterações em genes isolados que juntamente a outros fatores como dieta e estilo de vida podem desencadear quadros graves de sobrepeso nos indivíduos.

Deve-se procurar a obtenção de mais conscientização tanto da equipe de saúde quanto da população sobre a importância deste assunto, buscando a melhora na qualidade de vida, para que problemas como a obesidade e todas as doenças desencadeadas por ela, possam ser evitados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Apal Sammy Y.D, Mohamed Z. Obesity and genomics: Role of technology in unraveling the complex genetic architecture of obesity. *Hum Genet* [Internet]. 2015;134(4):361–74.

Baxter J, Armijo PR, Flores L, Krause C, Samreen S, Tanner T, et al. Updates on monogenic obesity in a multifactorial disease. *Obes Surg* [internet]. 2019;(29):4077–4083.

Beales PL, Badano JL, Ross AJ. Genetic interaction of BBS1 mutations with alleles at other BBS loci can result in non-Mendelian Bardet-Biedl syndrome. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2003;72(5):1187–1199.

Beltowski J, et al .Leptin And Atherosclerosis. *Atherosclerosis* [Internet]. 2006;189(1):47-60.

Bouillaud F, Alves-Guerra MC, Ricquier D. UCPs, at the interface between bioenergetics and metabolism. *Biochim Biophys Acta -Mol Cell Res* [Internet]. 2016;1863(10):2443–56.

Conti A. Nutrigenômica: a ciência da nutrição na era pós genoma. *Revista Food Ingredients Brasil* [Internet]. 2010(15).

Corbalan MS, Marti A, Forga L, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. Beta(2)-Adrenergic receptor mutation and abdominal obesity risk: effect modification by gender and HDL-cholesterol. *Eur J Nutr* [Internet]. 2002;41:114-8.

Chen CY, Chen J, He L, Stiles BL. PTEN: Tumor suppressor and metabolic regulator. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018;9:1–12.

Crandall JP, Knowler WC, Kahn SE, Marrero D, Florez JC, Bray GA. Diabetes Prevention Program Research Group. The prevention of type 2 diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [Internet]. 2008;4(7):382-93.

D'Alessio A C, Szyf M. Epigenetic tête-à-tête. The bilateral relationship between chromatin modifications and DNA methylation. *Biochem Cell Biol* [Internet]. 2006; 84:463-76.

Ehrhardt, R, Slepatis R, Bell A. Maternal leptin is elevated during pregnancy in sheep. *Domestic Animal Endocrinology* [Internet]. 2001 21:85–96.

Feinberg A, et al. Cancer epigenetics take center stage. *PNAS* [Internet]. 2001;98(2):392-94.

Fonseca A, Mastronardi C, Johar A, Arcos-burgos M, Paz-filho G. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *J Diabetes Complications* [Internet]. 2017;31(10):1549–61.

Francisqueti F, Nascimento A, Corrêa C. Obesidade , inflamação e complicações metabólicas. *Nutrie* [Internet]. 2015;40(1):81–9.

Houseknecht K, Portocarrero C. Growth hormone regulates leptin gene expression in bovine adipose tissue: correlation with adipose IGF-I expression. *Journal Endocrinology* [Internet]. 2000 164(1):51– 57.

Katsarou M-S, Karathanasopoulou A, Andrianopoulou A, Desiniotis V, Tzinis E, Dimitrakis E. Beta 1, Beta 2 and Beta 3 Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms in a Southeastern European Population. *Front Genet* [Internet]. 2018;9:1–9.

Kim H, Chun Y, Che L, Kim J, Lee S, Lee S. The new obesity-associated protein, neuronal growth regulator 1 (NEGR1), is implicated in Niemann-Pick disease Type C (NPC2)-mediated cholesterol trafficking. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2017;482(4):1367–74.

Loos RJF, Yeo GSH. The bigger picture of FTO -The first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014;10(1):51-61.

Mariângela G, obesidade e peso corporal: riscos e consequências. *Movimento & Percepção* [Internet]2006;8(6):1679-8678.

Marques L, et al. Aspectos genéticos da obesidade. *Ver. Nutr* [Internet]. 2004;17(3):327-338.

Mustelin L, Silventoinen K, Pittilainen K, Rissanen A, Kaprio J. Physical activity reduces the influence of genetic effects on BMI and waist circumference: a study in young adult twins. *Int J Obes* [Internet]. 2009;33(4):29-36.

Masuo K, Lambert GW, et al. Relationships of adrenoceptor polymorphisms with obesity. *J Obesity* [Internet]. 2011;10:1155-2011.

Oktavianthi S, Trimarsanto H, Febinia CA, Suastika K, Saraswati MR, Dwipayana P, et al. Uncoupling protein 2 gene polymorphisms are associated with obesity. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2012;11:1–10.

Palou A, et al. From nutrigenomics to personalised nutrition. *Genes Nutr* [Internet]. 2007;2(1): 5–7.

Pal A, Barber TM, Van De Bunt M, Rudge SA, Zhang Q, Lachlan KL, et al. PTEN mutations as a cause of constitutive insulin sensitivity and obesity. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;367(11):1002–11.

Paolacci S, Pompucci G, Paolini B, Del Ciondolo I, Miggiano GAD, Aquilanti B. Mendelian non-syndromic obesity. *Acta Biomed* [Internet]. 2019;90(10):87.

Plathow A, Mello A, Buttendorff C, Fagundes G. Aplicação da nutrigenômica na determinação do melhor tipo de dieta: *Revista Brasileira de Nutrição Funcional* [Internet]. 2018;74:18-24.

Pray L A, et al. Epigenetics: Genome Meet your environment. *The Scientist* [Internet]. 2004;14-20.

Rodriguez, M, Muñoz L, Casieri R. Nutrigenômica, obesidad y salud pública. *Revista Esp Salud Pública a Unidad de Obesidad. Servicio de Endocrinología y Nutrición* [Internet] 2007;(5).

Romero, Machado C e Zanesco, Angelina. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Rev. Nutr* [Internet]. 2006;(19)1.

Schwartz M, et al. Central nervous system regulation of food intake. *Obesity* (Silver Spring) [Internet]. 2006;1:1-8.

Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity : A comprehensive review. *Comptes rendus -Biol* [Internet]. 2017;340(2):87-108

Smith J, Sheffield L. Production and regulation of leptin in bovine mammary epithelial cells. *Domestic Animal Endocrinology* [Internet] .2002;22:145–154.

Sorensen A, Adam C, Findlay P.. Leptin secretion and hypothalamic neuropeptide and receptor gene expression in sheep. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* [Internet]. 2002;2(4):1227-1235.

Stahel P, Sud SK, Lee SJ, Jackson T, Urbach DR, Okrainec A. Phenotypic and genetic analysis of an adult cohort with extreme obesity. *Int J Obes* [Internet]. 2018;43:2057–2065.

Steemburgo T., Azevedo M.J., Martínez J.A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito. *Arq Bras Endocrinol Metab* [Internet]. 2009;53(5):497-508.

Strahl BD, Allis CD. The language of covalent histone modifications. *Nature* [Internet]. 2000;403:41-45.

Subkhangulova A, Malik AR, Hermey G, Popp O, Dittmar G, Rathjen T, et al. SORCS 1 and SORCS 3 control energy balance and orexigenic peptide production. *EMBO Rep* [Internet]. 2018;19(4):1–18.

Suviolahti E, Oksanen L, Öhman M, Cantor RM, Ridderstråle M, Tuomi T. The SLC6A14 gene shows evidence. *J Clin Invest* [Internet]. 2003;112(11):1762–72.

Tang W Y, Ho S M. Epigenetic reprogramming and imprinting in origins of disease. *Rev Endocr Metab Disord* [Internet]. 2007;8:173-82.

Valente M, et al. Nutrigenômica/nutrigenética na elucidação das doenças crônicas: Revista, Juiz de Fora, MG [Internet]. 2015;40(3 e 4):239 – 248.

Wasim M, Awan FR, Najam SS, Khan AR, Khan HN. Role of Leptin Deficiency, Inefficiency, and Leptin Receptors in Obesity. *Biochem Genet*. 2016 Oct;54(5):565-72.

World Health Organization. Obesity and overweight and what is the scale of the obesity problem in your country? Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO [Internet]. 2006.

WHO — Obesity : preventing and managing the global epidemic, in the Report of WHO Consultation on Obesity. Geneva : World Health Organization [Internet]. 2016.

Yonekura S, Kitade K, Furukawa G. Effects of aging and weaning on mRNA expression of leptin and CCK receptors in the calf rumen and abomasum. Domestic Animal Endocrinology [Internet]. 2002 22:25–35.