

Genes associados à obesidade e a importância do diagnóstico genético





Menu interativo:

Introdução



Obesidade multifatorial (poligênica)



Formas monogênicas de obesidade



Conclusão



Introdução

A obesidade é uma doença complexa decorrente da interação entre fatores ambientais e genéticos. Existem múltiplas variantes alélicas associadas à adiposidade corporal, e cada uma delas apresenta diferentes impactos sobre o risco para o desenvolvimento de ganho de peso.¹ **Mais de 500 loci gênicos relacionados à adiposidade ou obesidade já foram identificados, e acredita-se que a hereditariedade contribua com 40 a 75% desse risco.**²

Estudos recentes têm apontado que, além do índice de massa corporal (IMC), os fatores hereditários são associados à regulação do gasto energético, às escolhas alimentares, à sensação de fome e saciedade e com o comportamento alimentar.^{3,4} Abaixo apresentaremos os principais genes associados à obesidade de origem poligênica e monogênica.

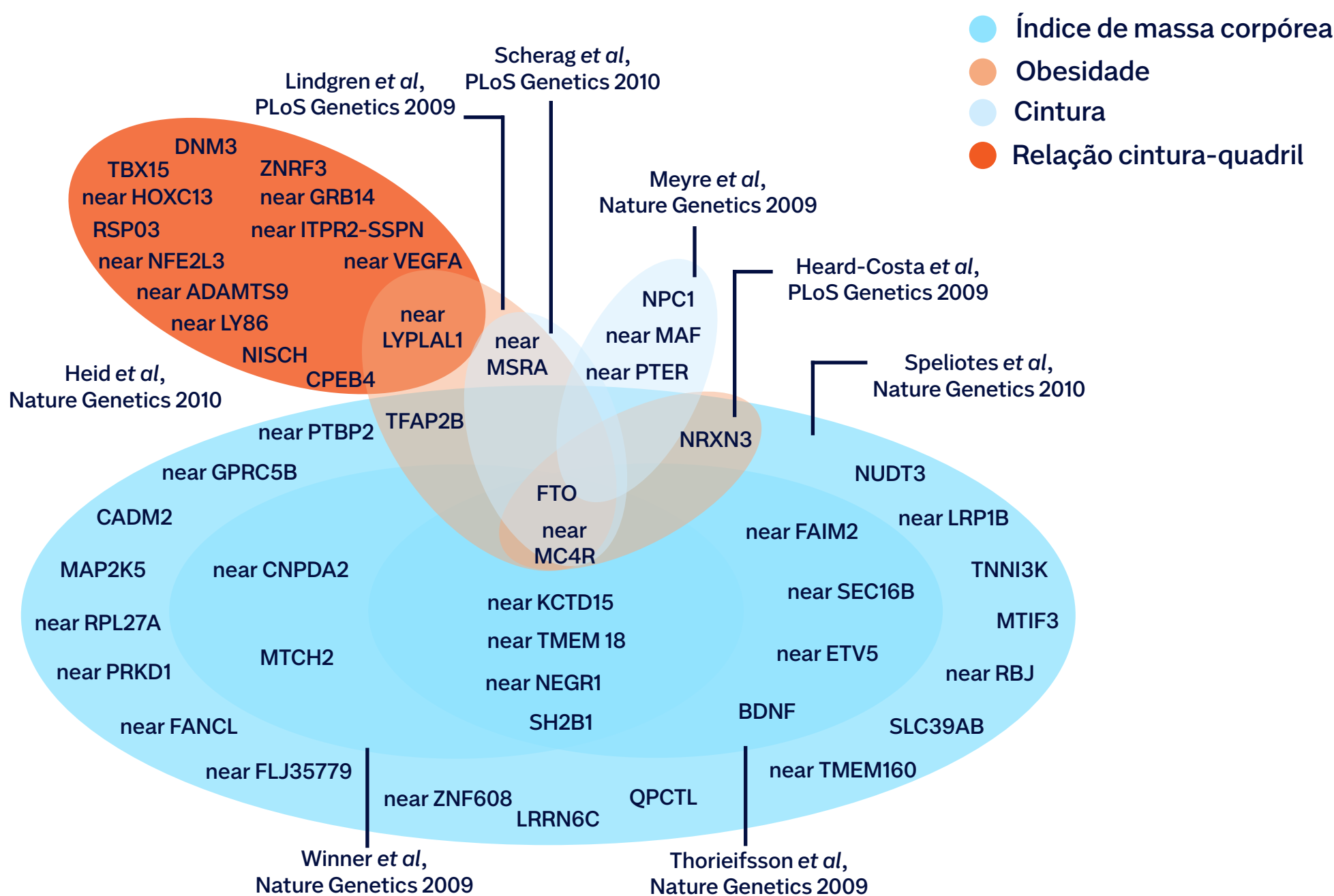


Obesidade multifatorial (poligênica)

A causa mais comum de obesidade é poligênica e multifatorial. Análises genômicas por *genome-wide association studies* (GWAS) realizadas em grandes populações tem mostrado associação entre adiposidade e polimorfismos em diversos genes (figura 1).⁵

Estabelecer relações causais, contudo, tem sido um desafio, especialmente porque os fatores ambientais parecem modificar a influência genética no IMC dos pacientes com obesidade poligênica.⁶

Figura 1 – Genes associados ao risco de obesidade.



Nota: Adaptado de Perreault et al, 2021.¹
Near: próximo

Entre os genes identificados nos GWAS, loci gênicos próximos ao *MC4R* e variantes genéticas do *FTO* são as mais fortemente associadas à obesidade.⁷ Polimorfismos de nucleotídeo único (*simple nucleotide polymorphisms*, SNP) no íntron 1 do *FTO* (cromossomo 16q12.2) têm sido reportados entre as variantes alélicas de risco mais comuns para obesidade devido a sua elevada frequência e por promoverem aumento de 1.3 a 1.7 vezes no risco para obesidade em adultos.⁸ Outros estudos têm sugerido que os haplótipos de risco do *FTO* podem contribuir em 15 a 20% para o desenvolvimento da obesidade poligênica.^{9,10}

Os mecanismos envolvidos na relação entre o *FTO* e a adiposidade corporal não são bem elucidados. Acredita-se que suas variantes possam estar associadas ao aumento da ingestão calórica,¹¹ a alterações na função dos adipócitos beges e brancos, com redução do gasto e aumento do estoque energético, respectivamente,¹² e à redução da termogênese mitocondrial.¹³ Avanços nesse campo são necessários pois podem contribuir para o desenvolvimento de novos tratamentos para a obesidade.

Formas monogênicas de obesidade

A principal característica dos pacientes com formas monogênicas de obesidade é o início precoce de formas graves de obesidade. Nesses casos, deve-se estar atento a outras manifestações clínicas que possam sugerir o diagnóstico etiológico e

guiar o estudo genético. Além das crianças, adultos com história de obesidade grave de longa data também podem ser candidatos à avaliação molecular para obesidade monogênica (tabela 1).

Tabela 1 - Genes e síndromes genéticas associadas à obesidade.

Síndrome e/ou gene	Idade de início	Manifestações fenotípicas
<i>MC4R</i>	Precoce	Obesidade generalizada, alta estatura, hiperfagia, hiperinsulinemia. Em adultos, ocorre redução da hiperfagia e da hiperinsulinemia, mas observa-se uma tendência de redução dos níveis pressóricos e da frequência cardíaca por alterações do sistema nervoso autônomo simpático. A intensidade das manifestações varia de acordo com o grau de acometimento do receptor. Variantes patogênicas em heterozigose nesse gene são reportadas como as formas mais comuns de obesidade grave na infância. Variantes patogênicas bialélicas, em homozigose ou em heterozigose composta, são raras, mas são causa de obesidade muito grave.
<i>PCSK1</i>	Precoce	Obesidade associada a múltiplas disfunções hormonais.
<i>POMC</i>	Precoce	Obesidade generalizada, hiperfagia, crise adrenal no período neonatal por deficiência de corticotrofina.
<i>LEP\LEPR</i>	Precoce	Obesidade generalizada, hiperfagia, resistência à insulina, hiperinsulinemia, hipogonadismo hipogonadotrófico, baixa estatura final, infertilidade, alterações da imunidade celular.

(Continuação) Tabela 1 - Genes e síndromes genéticas associadas à obesidade.

Síndrome e/ou gene	Idade de início	Manifestações fenotípicas
Prader-Willi SNRPN NDN	1 a 3 anos	Obesidade generalizada, hiperfagia, deficiência intelectual leve a moderada, irritabilidade, baixa estatura, hipotonia, olhos amendoados, mãos e pés pequenos, palato ogival, hipogonadismo hipogonadotrófico, podendo haver adrenarca prematura.
Alstrom ALMS1	2 a 5 anos	Obesidade central, amaurose, surdez, acantose, nefropatia, diabetes mellitus tipo 2, cirrose, hipogonadismo masculino, cognição normal.
Bardet-Biedl BBS 1-15	1 a 2 anos	Obesidade central, deficit intelectual, hipotonia, retinite pigmentosea, polidactilia, hipogonadismo com ou sem intolerância à glicose, surdez e má formação renal.
Beckwith-wiedemann Múltiplos genes, incluindo IGF2	Ao nascimento	Hiperinsulinemia, hipoglicemia, intolerância ao jejum, hemi-hipertrofia.

Nota: Adaptado de Perreault et al, 2021.¹

Entre as formas monogênicas de obesidade, destacamos a deficiência do receptor de melanocortina-4 (MC4R). A sua prevalência, entre os pacientes com obesidade grave, é de aproximadamente 2 a 5% em crianças e 1% em adultos, segundo estudo realizado com a população inglesa.¹⁴

Embora sejam formas mais raras de obesidade, o diagnóstico genético pode ser

importante para orientar o tratamento. Recentemente, o *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso do acetato de setmelanotide, um agonista seletivo do MC4R, para o tratamento da obesidade causada por variantes patogênicas nos genes da proopiome-lanocortina (*POMC*), da *proprotein convertase subtilisin/kexin type-1* (*PCSK1*) e do receptor de leptina (*LEPR*).¹⁵

Conclusão

Conhecer as ferramentas disponíveis para a avaliação genética dos pacientes com obesidade é importante para a prática clínica de pediatras e endocrinologistas. Embora o tratamento específico para essas formas monogênicas de obesidade

ainda não esteja disponível no Brasil, há uma tendência de ampliação do acesso para os testes genéticos e de crescimento das iniciativas voltadas à medicina de precisão.

Leitura sugerida

Perreault L, Rosenbaum M. Obesity: Genetic contribution and pathophysiology. Uptodate, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/obesity-genetic-contribution-and-pathophysiology?search=monogenic%20obesity&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 24 Feb 2021.



Referências Bibliográficas

1. Perreault L, Rosenbaum M. Obesity: Genetic contribution and pathophysiology. Uptodate, 2021. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/obesity-genetic-contribution-and-pathophysiology?search=monogenic%20obesity&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1. Acesso em: 24 Feb 2021.
2. Loos RJ. The genetics of adiposity. *Curr Opin Genet Dev* 2018; 50:86.
3. Bouchard C, Tchernof A, Tremblay A. Predictors of body composition and body energy changes in response to chronic overfeeding. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38:236.
4. Bouchard C, Tremblay A. Genetic influences on the response of body fat and fat distribution to positive and negative energy balances in human identical twins. *J Nutr* 1997; 127:943S.
5. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015; 518:197.
6. Walter S, Mejía-Guevara I, Estrada K, et al. Association of a Genetic Risk Score With Body Mass Index Across Different Birth Cohorts. *JAMA* 2016; 316:63.
7. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JP. Management of obesity. *Lancet* 2016; 387:1947.
8. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316:889.
9. Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007; 39:724.
10. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007; 3:e115.
11. Speakman JR. The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: Mechanisms of Impact on Obesity and Energy Balance. *Curr Obes Rep* 2015; 4:73.
12. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, et al. FTO Obesity Variant Circuitry and Adipocyte Browning in Humans. *N Engl J Med* 2015; 373:895.
13. Czajkowski P, Adamska-Patrano E, Bauer W, et al. The Impact of FTO Genetic Variants on Obesity and Its Metabolic Consequences is Dependent on Daily Macronutrient Intake. *Nutrients* 2020; 12.
14. Stutzmann F et al. Prevalence of MC4R deficiency in Europeans and their age-dependant penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes* 2008; 57: 2511-8.
15. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2020/213793Orig1s000ltr.pdf (Accessed on December 08, 2020).



A Dasa é a maior rede de saúde do país e cuida de mais de 20 milhões de pessoas por ano. Criada para oferecer a saúde que as pessoas desejam e que o mundo precisa, está presente em todas as etapas do cuidado. Acreditamos na gestão da saúde por uma ótica de navegação preventiva, preditiva e personalizada.

Somos um ecossistema integrado de saúde à frente do tempo e de frente para as pessoas. Com tecnologia de ponta e uso inteligente de dados, criamos experiências fluidas e agimos antes para cuidar sempre e por inteiro. Acreditamos na jornada da saúde que integra medicina diagnóstica, hospitais de alta complexidade, genômica, oncologia, coordenação de cuidados, atenção primária, telemedicina e pronto atendimento.

Somos 250 mil médicos parceiros, 13 hospitais referências e mais de 59 marcas entre medicina diagnóstica e hospitais distribuídas em mais de 900 unidades no Brasil. Somos Dasa e somos para toda a vida.

Para mais informações, acesse www.dasa.com.br



Somos a Dasa Educa, o pilar da educação da Dasa. Uma plataforma de conteúdos médicos que tem o propósito de incentivar o aprendizado e o compartilhamento de cases, inovações e estudos que possam contribuir com a transformação da saúde no Brasil. Pela Dasa Educa, médicos e profissionais da área da saúde têm acesso a artigos científicos, produções técnicas, lives, simpósios, podcasts e aulas sobre diversas especialidades – além de atualizações sobre os temas mais discutidos pela comunidade médica, ao vivo, ou em um portal exclusivo para ser acessado quando e de onde você quiser.

Para mais informações, aulas e conteúdos acesse: www.dasaeduca.com.br

Reveja nossas aulas e eventos em: portal.dasaeduca.com.br



Marcas parceiras:



Responsável Técnico:
Dr. Cristovam Scapulatempo Neto
CRM-SP 102037 | CRM-RJ 52-0105890-8

