

Evidências e controvérsias: polimorfismos anorexígenos e adipogênicos.

Evidence and controversies: anorectic and adipogenic polymorphisms.

Prof^a. Rosilene Costa Reis - Nutricionista graduada na Universidade Federal do Pará. Doutoranda em Doenças Metabólicas e Comportamento Alimentar, Universidade de Lisboa – Portugal. Professora Assistente III, Universidade Federal do Pará, Brasil.

Prof^a. Ana Paula Pereira do Nascimento - Nutricionista graduada na Universidade Federal do Pará. Mestre em Patologia das Doenças Tropicais, NMT-UFPA. Professora Assistente II, Universidade Federal do Pará, Brasil.

PALAVRAS-CHAVE: Polimorfismo de Nucleotídeo Único. Obesidade. Anorexia Nervosa.

KEYWORDS: *Polymorphism, Single Nucleotide. Obesity. Anorexia Nervosa.*

RESUMO: CONDIÇÕES EXTREMAS DO ESTADO NUTRICIONAL PODEM MODULAR OS MECANISMOS INFLAMATÓRIOS, O METABOLISMO ÓSSEO E OS FENÓTIPOS NEUROCOMPORTAMENTAIS INTERFERINDO NA SAÚDE FÍSICA, MENTAL E NO COMPORTAMENTO SOCIAL. O OBJETIVO FOI CONDENSAR A EVIDÊNCIA CIENTÍFICA EM CONDIÇÕES EXTREMAS DO TECIDO ADIPOSEO, A PARTIR DE INVESTIGAÇÕES DE POLIMORFISMOS RELACIONADOS AOS TRANSTORNOS DO COMPORTAMENTO ALIMENTAR E OBESIDADE. REALIZOU-SE UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA, ENTRE 2002-2011, UTILIZANDO OS UNITERMOS: *POLYMORPHISM, OBESITY E ANOREXIA NERVOSA*. FORAM ENCONTRADOS VINTE TRABALHOS, DOS QUAIS ONZE FORAM EXCLUÍDOS E NOVE RESUMOS REFERIAM-SE AOS GENES: *FTO, GOAT, NR3C1-GR, DRD2, GHSR, UCP, BDNF, 5-HT2A*. DE ACORDO COM O GRAU DE RECOMENDAÇÃO, DOIS ARTIGOS ENCONTRARAM RELAÇÃO ENTRE POLIMORFISMOS E PERTURBAÇÕES ALIMENTARES E/OU OBESIDADE. POLIMORFISMOS DO GENE *NR3C1-GR* (ADIPOGÊNICO) FORAM ASSOCIADOS COM BINGE EATING (*RS6198*) E ÍNDICE DE MASSA CORPORAL (*RS56149945*) E DO GENE *HTR2A* (ANOREXÍGENO) COM ANOREXIA E BULIMIA NERVOSA (*-1438 GA*).

Abstract: Extreme conditions of nutritional status may modular inflammatory mechanisms, bone metabolism and neurobehavioral phenotypes interfering in health physical, mental and social behavior. The aim was to condense scientific evidence in extreme conditions of adipose tissue investigating polymorphisms related to eating disorders and obesity. We conducted a systematic review of literature from 2002-2012, using the keywords: polymorphism, obesity and anorexia nervosa. Twenty works, of which eleven were excluded and nine abstracts referred the genes: FTO, GOAT, NR3C1-GR, DRD2, GHSR, UCP, BDNF, 5-HT2A. According to the degree of recommendation, two papers found a relationship between polymorphisms and eating disorders and/or obesity. Polymorphisms of the NR3C1-GR (adipogenic) gene were associated with binge eating (rs6198) and Body Mass Index (rs56149945) and HTR2A gene (anorectic) with anorexia and bulimia nervosa (-1438 GA).

INTRODUÇÃO

Não há controvérsias que a obesidade seja um problema de saúde pública em muitos países. As estimativas de prevalência tendem para um crescimento progressivo, seja em números de obesos e comorbidades associadas. Trata-se de uma doença crônica multifatorial. O tratamento, controle e prevenção, independente se a intervenção é clínica ou cirúrgica, necessitam de mudanças no estilo de vida, em especial, com alimentação balanceada e atividade física regular para a manutenção de um tecido adiposo em proporções saudáveis (TAVARES et al., 2011).

Em contraste com a obesidade, baixa porcentagem do tecido adiposo é uma característica da Anorexia Nervosa (AN), afetando de 1 a 2% dos adolescentes, principalmente mulheres jovens entre os 14 e 18 anos de idade (HOEK; VAN HOEKEN, 2003; VYVER; STEINEGGER; KATZMAN, 2008).

Considerando as condições extremas do estado nutricional, quais podem levar ao desenvolvimento de mecanismos inflamatórios, modular o metabolismo ósseo e os fenótipos neurocomportamentais interferindo nas condições de saúde física, mental e no comportamento social, há um interesse crescente de estudos buscando explicações sobre a influência do tecido adiposo e as características genéticas em grupos com obesidade e Transtornos do Comportamento Alimentar (RAMALHO; GUIMARÃES, 2008; CHAGAS et al., 2012; FAGUNDO et al., 2012).

Estudos pioneiros com pesos extremos envolvem o gene 5-HTTLPR (Promotor ligado ao transportador da serotonina), onde Hinney et al. (1997) referiram que a serotonina poderia ser um fator chave na regulação do peso e comportamento alimentar, embora não tenham encontrado associação entre os genótipos nos grupos de obesos e AN. Rosenkranz et al. (1998) estudaram o gene do receptor do estrogênio beta, devido o seu papel na regulação do peso e no gasto energético, encontraram mutações e polimorfismos, dos quais, nenhum esteve claramente associado aos fenótipos do extremo obeso, AN e Bulimia Nervosa (BN). Mutações e polimorfismos do pró-ópio-melanocortina (POMC), envolvido na ação da leptina sobre a regulação do peso, também não foram associados às condições de obesidade extrema e AN (HINNEY et al., 1998).

Estudo mais atual de Muller et al. (2011), investigando a associação da variação genética de GOAT (Aciltransferase-O-grelina) em Alemães com AN comparando a um grupo controle, encontraram uma associação do genótipo GG (rs10096097) para a anorexia nervosa, somente após a exclusão dos indivíduos do sexo masculino.

Jonassaint et al. (2011) referiram que os estudos conduzidos em populações com extremo estado nutricional, podem contribuir na identificação da predisposição das variantes genéticas para as doenças complexas, devido terem encontrado uma tendência do polimorfismo rs3751812 (alelo T) com baixo Índice de Massa Corporal (IMC) e o rs7193144 (alelo C) com elevado IMC.

Diante do exposto, com estudos controversos e limitados em Transtornos do Comportamento Alimentar e obesidade, esta revisão sistemática objetiva buscar polimorfismos genéticos, doravante designados como anorexígenos e adipogénicos, estudados concomitantemente em grupos com Transtorno do Comportamento Alimentar (TAC) e obesidade.

METODOLOGIA

Uma revisão sistemática da literatura foi conduzida em 2013, por dois pesquisadores de forma independente e não havendo desacordo quanto à inclusão dos artigos, não foi necessário um terceiro pesquisador.

O eixo norteador foi a busca por publicações, entre 2002 e 2012, nas bases de dados da Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE) e PubMed Central (PMC), por artigos originais de associação dos polimorfismos genéticos com AN e obesidade. Para tanto, foram utilizados os descritores, em inglês, polymorphism, obesity e Anorexia Nervosa, localizando vinte artigos.

Para a seleção dos artigos um único pesquisador procedeu com a inclusão de nove resumos, excluindo as revisões bibliográficas, comunicações e artigos com indicação de leitura de comentário. Os nove resumos foram analisados por dois pesquisadores, excluindo, em concordância, cinco trabalhos quais não responderam afirmativamente a todos os critérios de inclusão: Sujeitos com AN e obesidade? Polimorfismos genéticos? Publicado de janeiro de 2002 a dezembro 2012? Em inglês? Seres humanos?

Os quatro trabalhos foram analisados por um único pesquisador e mantidos após a leitura e análise do texto completo, considerando: associação entre os polimorfismos genéticos com TAC e/ou obesidade/sobrepeso e dados conclusivos.

RESULTADOS

Conforme observado na Figura 1, o artigo referente ao gene NR3C1-GR, traz como principais achados a associação significativa ($p < 0,05$) entre o rs56149945 (N363S) e o IMC, onde os genotipados GA apresentaram maiores médias de IMC em relação ao AA para os grupos com AN (IMC/AA: 16,4 kg/m²; IMC/GA 17,8 kg/m²), binge eating (IMC/AA: 32,4kg/m²; IMC/GA 42,1 kg/m²), eating disorders (IMC/AA: 21,6 kg/m²; IMC/GA 33,8 kg/m²) e obesidade (IMC/AA: 38,4 kg/m²; IMC/GA 42,5 kg/m²); e para o rs6198 (Exon 9-β) a relação entre os pacientes com sintomas de binge eating e pacientes sem binge eating foi encontrada uma associação para o genótipo GG de 9,5% vs. 4,2% (OR: 2,37; 95% CI: 1,10–5,18), nos respectivos grupos (CELLINE et al., 2010).

Figura 1. Polimorfismos genéticos, obesidade e TCA, no período 2002-2012.

Gene	SNP*	Principais achados	Grupos* e amostra	População	Referência
NR3C1-GR- Nuclear receptor subfamily 3, group C, member 1 (glucocorticoid receptor)	N363S rs56149945	rs56149945 (GA) associado à IMC mais elevados independente de BED	118 AN 108 BN 62 BED 177 obesos não-BED 107 controle	Itália	Cellini et al. (2010)
	Exon 9-β rs6198	rs6198 (GG) associado à sintomas de binge eating em relação aos obesos e controles.			
	ER22/23EK rs6189-190	Sem associação			
	Bc/Trs41423247	Sem associação			
BDNF- Brain-derived Neurotrophic Factor	c.-46>T	Sem associação	182-183 obesos 185-187 baixo peso 82-97 Controle 118 AN 80 BN 83-86 ADHD	Alemanha	Friedel et al. (2005)
	p.V66M rs6265	Sem associação			
DRD2 - dopamine receptor D2	TaqI	Sem associação	28 AN 20 BN 71 obeso 54 controle	Itália	Nisoli et al. (2007)
HTR2A - 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 2A, G protein-couple (5-HT2A)	-1438 G/A	AN e BN associados ao alelo A e genótipo AA Sem associação entre obesos BED e obesos não-BED.	148 AN 86 BN 115 controle 54 obesos BED 132 obesos não-BED	Itália	Ricca et al. (2002)

*AN, anorexia nervosa; BN, bulimia nervosa; BED, binge eating disorder; ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; SNP, Polymorphism Single Nucleotide.

Um gene, amplamente estudado nessa temática é o BDNF, onde Friedel et al. (2005), analisando os polimorfismos V66M e c.-46C>T, embora não tenham encontrado uma associação significativa entre o genótipo ou alelo das crianças e adolescentes estudadas ($p > 0,20$), os autores relataram uma tendência do alelo -46T em 80 pacientes com BN quando comparados com 82 controles com peso normal ($p: 0,06$ para o genótipo e $p: 0,03$ para o alelo); identificaram três variantes raras c.5C>T.p.T2I (IMC: 40,4 kg/m²), c.273G>A (IMC: 50,4

kg/m²), c.137A>G (IMC: 19,7 kg/m²) e não descartaram a hipótese de que a variante I2 (c.5C>T;p.T2I) desempenhe um papel na etiologia da obesidade.

No estudo de Nisoli et al. (2007) a distribuição genotípica do polimorfismo TaqI (A1/A1, A1/A2 e A2/A2) do gene DRD2, não foi diferente entre os grupos com obesidade ($p:0,15$), AN ($p:0,23$), BN ($p:0,14$) vs. controle, assim como para obesidade vs. AN e BN ($p:0,927$) e em relação à distribuição do IMC para o alelo A1⁺ e A1⁻.

No estudo de Ricca et al. (2002) foi analisado o polimorfismo -1438 G/A do gene 5-HT2A entre os grupos com AN e BN e controles (sem obesidade e/ou eating disorder) e binge eating disorder (BED) com e sem obesidade, observaram uma maior frequência do alelo A e do genótipo AA nos pacientes com anorexia ($p<0,0001$ para o alelo e $p:0,007$ para genótipo) e BN purgativa ($p<0,0001$ para o alelo e $p:0,02$ para genótipo); no grupo com BED vs. obesidade não houve diferença entre os genótipos ($p:0,980$) e os alelos ($p:0,937$), desconsiderando o polimorfismo como capaz de distinguir BED entre indivíduos obesos e não obesos.

DISCUSSÃO

Dentro do contexto dos extremos estados nutricionais e sua relação com as psicopatologias, no estudo de Cellini et al. (2010), os autores relataram que o sistema glicocorticóide pode ser responsivo à psicopatologia alimentar, ao controle do peso e ao equilíbrio energético em pacientes com transtornos alimentares e obesidade, justificando que os heterozigotos para a variante N363S têm alta afinidade na administração exógena de glucocorticóides (CG) com respeito tanto à supressão do cortisol, à resposta de insulina e devido a uma substituição do aminoácido asparagina pela serina associado ao alelo-G resultando em uma hiperatividade do receptor com uma maior expressão do cortisol predispondo ao excesso de peso.

O gene NR3C1-GR tem localização 5q31.3 e pode funcionar tanto como um factor de transcrição que se liga aos elementos de resposta aos glucocorticóides na região promotora de genes responsivos a glucocorticóides para activar a transcrição e como um regulador de outros factores de transcrição (NCBI, 2013).

O Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (BDNF), com localização 11p13, encontrando-se relacionado com a sobrevivência de neurônios no sistema nervoso central e pode estar envolvido na regulação da resposta ao estresse e perturbações do humor (NCBI, 2013).

Um SNP (*Polymorphism, Single Nucleotide*) funcional amplamente relatado na literatura como comum na sequência do BDNF, é uma substituição da valina (Val) pela metionina (Met) no códon 66 (Val66Met) na pró-proteína (EGAN et al., 2003). Em relação à associação baseada em análise familiar, variações no BDNF (Val66Met e -270C/T) foram associadas à susceptibilidade à AN e BN, mostrando um efeito no balanço energético (MERCADER et al., 2007).

Friedel et al. (2005) propuseram o papel do BDNF na etiologia de doenças complexas como a obesidade, AN, BN e distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade (ADHD), devido o alelo M66 (rs6265) do BDNF, que afeta a secreção da proteína madura, ser comum em pacientes com transtornos alimentares, quais apresentaram os níveis séricos de BDNF diminuídos; devido estar associado à AN do tipo restritiva e com baixo IMC; mutação com ganho de função pode predispor à AN, enquanto que a perda poderia resultar em obesidade e ADHD. Portanto, quando os polimorfismos c.-46>T e p.V66M foram replicados na população alemã em crianças e adolescentes, os resultados do estudo de associação não mostraram diferenças significativas no genótipo ou no alelo do BDNF para obesidade, ADHD e

transtornos alimentares, apontando limitações amostrais. Entretanto, dentre as variantes raras identificadas, sugeriram que a variante I2 (c.5C>T:p.T2I) possa estar associada à obesidade.

O gene DRD2 (11q23) pode atuar na regulação do apetite inibindo a ingestão de alimentos e, em particular, a presença do alelo A1 do polimorfismo TaqI esteve associado à obesidade. Ao considerar a distorção da imagem corporal, comportamento obsessivo compulsivo e *eating disorder*, embora Nisoli et al. (2007) não tenham encontrado associação do IMC entre caso e controle para os genótipos e alelo, sugerem que a dopamina tenha baixa relação com o peso corporal, porém a presença do alelo A1⁺ pode estar envolvida com características psicológicas nessas doenças.

O DRD2 codifica o subtipo D2 do receptor da dopamina, que acoplado a proteínas G inibe a atividade da adenilato ciclase e mutações têm sido associadas com a esquizofrenia. O TagI DRD2 (rs1800497), foi inicialmente associada ao gene DRD2 e posteriormente foi encontrado no exon 8 do gene adjacente, ANKK1 (NCBI, 2013).

O HTR2A (13q14-q21) é um gene que codifica um dos receptores da serotonina e mutações estão associadas com a susceptibilidade à transtorno obsessivo-compulsivo (NCBI, 2013).

Polimorfismos dentro da região promotora do gene 5-HT2A são sugestivos para uma forte predisposição genética na etiologia das *eating disorder* (ED), aumentando o risco para AN e BN, como ratificado no estudo de Ricca et al. (2002). Os autores, embora não tenham verificado resultados de associação do polimorfismo -1438 G/A com BED, não descartaram a possibilidade do sistema 5-HT na etiopatogenia da ED, devido o seu envolvimento na modulação do apetite, regulação do peso e comportamento alimentar.

CONCLUSÃO

Estudos de polimorfismos genéticos em grupos de extremo estado nutricional, em grande parte, apresentam resultados limitados e controversos. Dentre as limitações, para além do tamanho amostral, encontram-se a diversidade de instrumentos de diagnósticos para os transtornos alimentares e a falta de controle na migração entre os seus diferentes subtipos.

A partir desta revisão, foi possível identificar que polimorfismos do gene NR3C1-GR estiveram associados com *binge eating* e IMC e do gene HTR2A com anorexia e bulimia nervosa.

REFERÊNCIAS

- CELLINI, E. et al. Glucocorticoid receptor gene polymorphisms in Italian patients with eating disorders and obesity. *Psychiatr Gene.*, v.20, p.282–288, 2010.
- CHAGAS, C.E.A. et al. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. *Nutrients.*, v.4, p.52-67, 2012.
- EGAN, M. et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell.*, v.112, p.257–69, 2003.
- FAGUNDO, A.B. et al. Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to obesity. *Plos One.*, v.7, n.8, p.1-9, 2012.
- FRIEDEL, S. et al. Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, v.132B, n.1, p.96-9, 2005.
- HINNEY, A. et al. Systematic mutation screening of the Pro-opiomelanocortin gene: identification of several genetic variants including three different insertions, one nonsense and two missense point mutations in probands of different weight extremes. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.83, n.10, p.3737-3741, 1998.

- HINNEY, N.B. et al. Serotonin transporter gene-linked polymorphic region: allele distributions in relationship to body weight and in anorexia nervosa. *Life Sci.*, v.61, n.21, p.295-303, 1997.
- HOEK, H.W; VAN HOEKEN, D. Review of the prevalence and incidence of eating disorders. *Int J Eat Disord.*, v.34, n.4, p.383-96, Dec. 2003.
- JONASSAINT, C.R. et al. Absence of association between specific common variants of the obesity-related FTO gene and psychological and behavioral eating disorder phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.*, v.156B, n.4, p.454-61, 2011.
- MERCADER, J. et al. Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes, brain and behavior*, v.6, p.706-16, 2007.
- MÜLLER, T.D. et al. Genetic variation of the ghrelin activator gene ghrelin O-acyltransferase (GOAT) is associated with anorexia nervosa. *J Psychiatr Res.*, v.45, n.5, p.706-11, 2011.
- NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION – NCBI. Gene integrates information from a wide range of species. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>>. Acesso em maio de 2013.
- NISOLI, E. et al. D2 dopamine receptor (DRD2) gene Taq1A polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. *Eat Weight Disord.*, v.12, n2, p.91-6, 2007.
- RAMALHO, R.; GUIMARÃES, C. Papel do tecido adiposo e dos macrófagos no estado de inflamação crônica associada à obesidade: implicações clínicas. *Acta Med. Port.*, v.21, p.489-496, 2008.
- RICCA, V. et al. 5-HT2A receptor gene polymorphism and eating disorders. *Neurosci Lett.*, v.323, n.2, p.105-8, 2002.
- ROSENKRANZ, K. et al. Systematic mutation screening of the estrogen receptor beta gene in probands of different weight extremes: identification of several genetic variants. *J Clin Endocrinol Metab.*, v.89, n.12, p.4524-4526, 1998.
- TAVARES, A. et al. Cirurgia bariátrica: do passado ao século XXI. *Acta Med. Port.*, v.24, p.111-116, 2011.
- VYVER, E.; STEINEGGER, C.; KATZMAN, D.K. Eating disorders and menstrual dysfunction in adolescents. *Ann N Y Acad Sci.*, v.1135, p.253-264, 2008.

Endereço:

Universidade Federal do Pará
Instituto de Ciências da Saúde
Centro Especializado em Segurança Alimentar e Nutricional
Av. Generalíssimo Deodoro, Nº 01. Bairro: Umarizal. Cep: 66.050-060. Belém. Pará.
Fone: 91 3201-6811
E-mail: rosilenereis@gmail.com