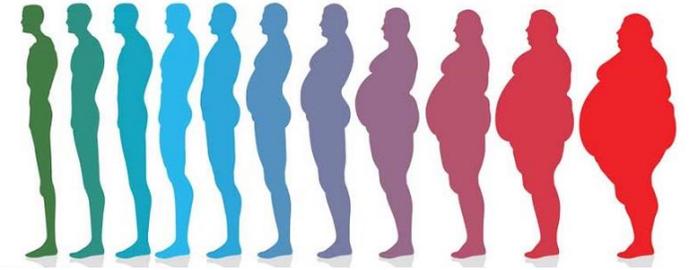




# Polimorfismos e Obesidade



## Docentes:

Profa. Dra. Carla Barbosa Nonino

Profa. Dra. Carolina Nicoletti Ferreira

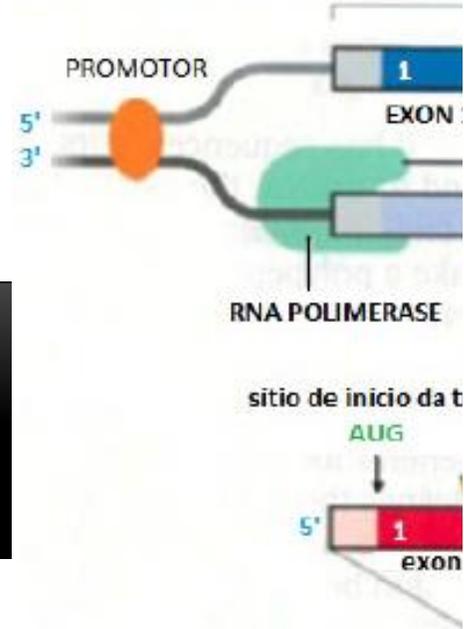
Profa. Dra. Marcela Pinhel

***Aline Zanatta e Heitor Bernardes***

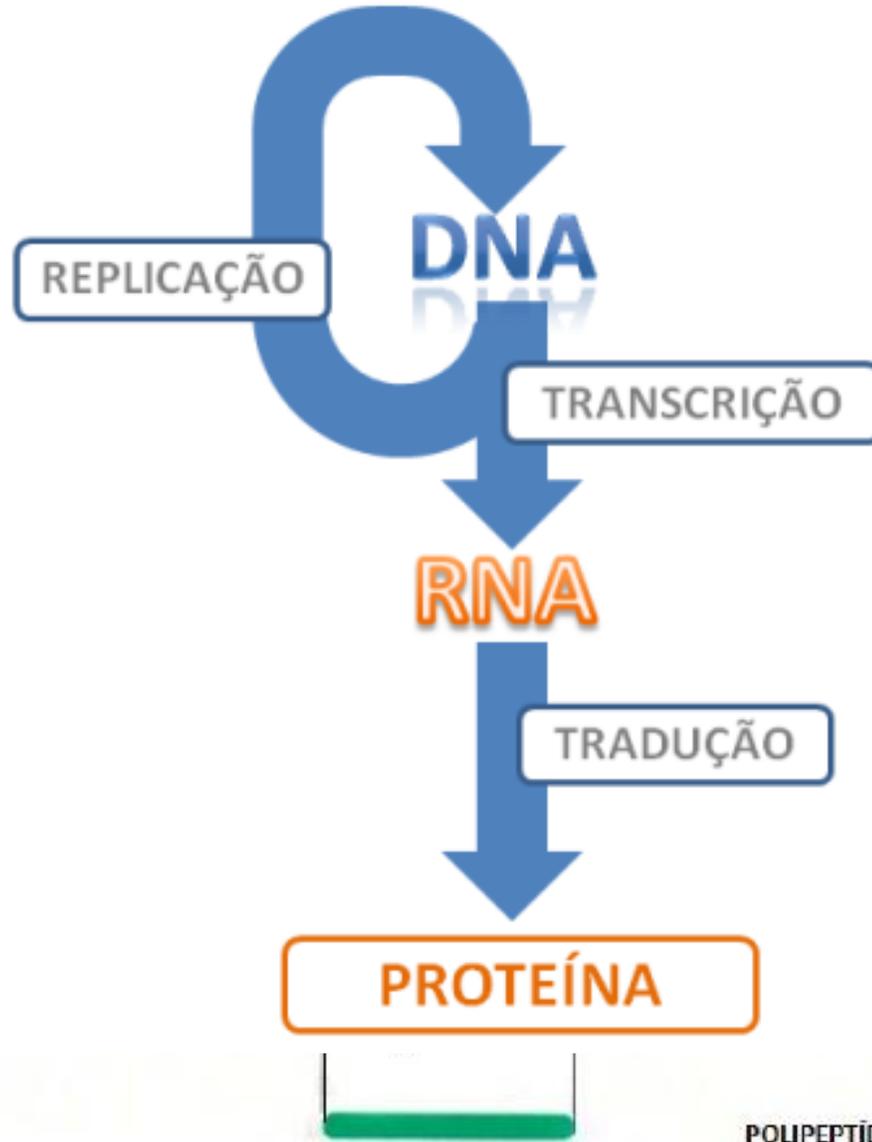
# Roteiro

- Genética Humana
- Polimorfismos genéticos
- Obesidade
- Polimorfismos x Obesidade
- Questões para discussão

# Dogma Central da Biologia Molecular



## Unidade de transcrição



# Revisão da Genética Clássica

## GENES E FENÓTIPOS

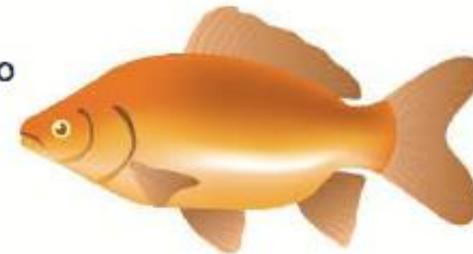
**Gene:** Uma unidade funcional de herança, normalmente correspondendo a um segmento de DNA que codifica para uma única proteína.

**Genoma:** Toda sequência de DNA de um organismo.

**Lócus:** a posição do gene no genoma.



**Alelos:** formas alternativas de um gene.



**Tipo selvagem:** o tipo normal, que ocorre naturalmente.

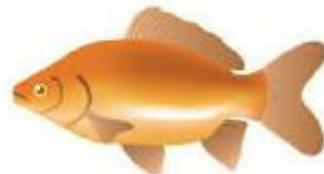
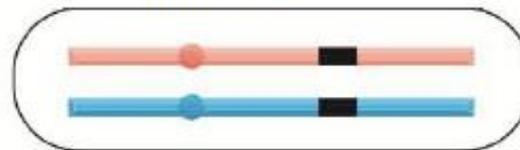


**Mutante:** difere do tipo selvagem devido a uma alteração genética (uma mutação).

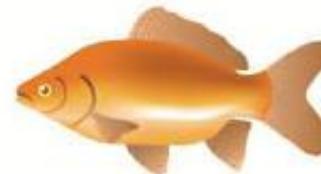
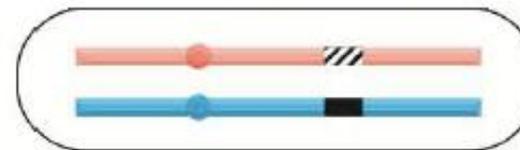
**GENÓTIPO:** o conjunto específico de alelos que formam o genoma de um indivíduo.

**FENÓTIPO:** a característica visível de um indivíduo.

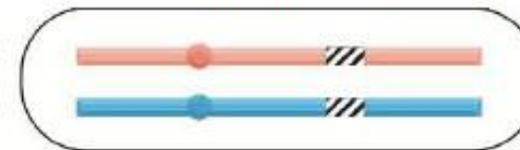
Homozigoto A/A



Heterozigoto a/A



Homozigoto a/a



O alelo A é **dominante** (em relação a a); o alelo a é **recessivo** (em relação a A).

No exemplo acima, o fenótipo do heterozigoto é o mesmo do que o de um dos homozigotos; nos casos em que ele é diferente de ambos, os dois alelos são considerados como sendo codominantes.

# Diversidade Genética Humana



- ✓ Diferenças na organização do genoma
- ✓ **Alterações de nucleotídeos na sequência do genoma**
- ✓ Variações no número de cópias de grandes segmentos de DNA genômico
- ✓ Alterações na estrutura ou na quantidade de proteínas encontradas em vários tecidos

**Variações fenotípicas**

# Variabilidade Genética

- Mede a tendência dos diferentes alelos de um mesmo gene que variaram entre si em uma dada população



Pode expressar ou não alguma variação **fenotípica**



**Polimorfismos genéticos**

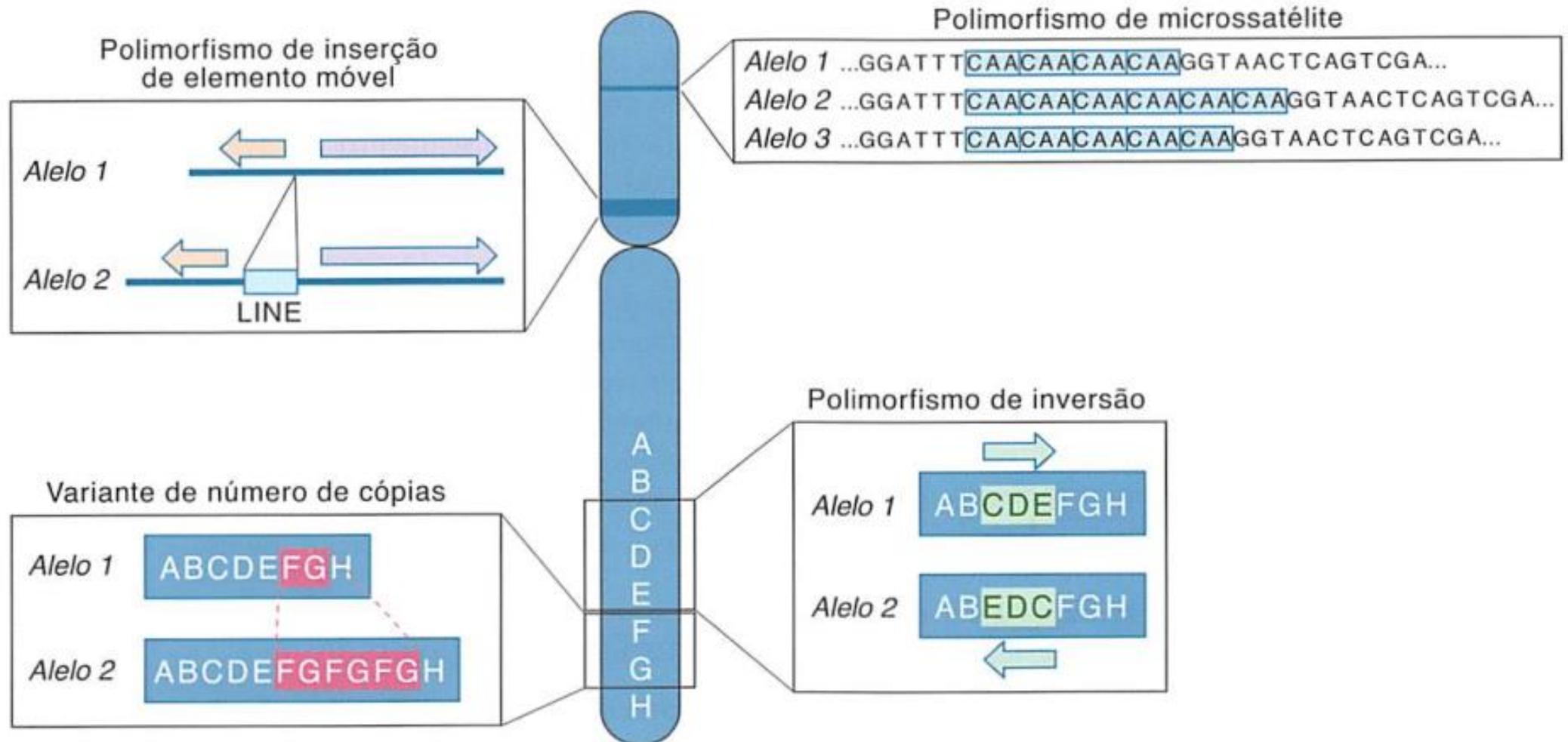
# Polimorfismos Genéticos

- Variante genética em um único local dentro de um gene
- Variação presente em pelo menos 1% de uma população
- Herdados do pai e da mãe
- Podem influenciar os fatores de risco associados a doenças comuns
- DIFERENTE DE **MUTAÇÃO!!!** Mutação: variação < 1%

# Polimorfismos Genéticos - Tipos

- Polimorfismos de Nucleotídeo Único (SNPs)
- Polimorfismos de Microsatélite
- Polimorfismo de Inserção e Deleção (INDEL)
- Polimorfismo de Inversão
- Variação no Número de Cópias / *Copy Number Variants (CNVs)*

# Polimorfismos Genéticos - Tipos



# Polimorfismos Genéticos - Tipos

TABELA 4-2 Variação Comum no Genoma Humano

Tipo de Variação	Extensão do Tamanho (Aprox.)	Base para o Polimorfismo	Número de Alelos
Polimorfismos de nucleotídeo único	1 pb	Substituição de um ou outro par de bases em uma localização específica no genoma	Geralmente dois
Inserção/deleções (indels)	1 pb a > 100 pb	<i>Simples:</i> Presença ou ausência de um pequeno segmento de DNA de 100-1.000 pb de comprimento <i>Microssatélites:</i> Geralmente, uma unidade de 2, 3 ou 4 nucleotídeos repetida em <i>tandem</i> 5-25 vezes	<i>Simples:</i> 2 <i>Microssatélites:</i> tipicamente 5 ou mais
Variantes no número de cópias	10 kb a > 1 Mb	Tipicamente a presença ou ausência de segmentos de DNA de 200 pb a 1,5 Mb, embora a duplicação em <i>tandem</i> de 2, 3, 4 ou mais cópias também possa ocorrer	2 ou mais
Inversões	Poucos pb a > 1 Mb	Um segmento de DNA presente em qualquer uma das duas orientações com respeito ao DNA circundante	2

pb, par de bases; kb, par de quilobases; Mb, par de megabases

# SNPs - Conceito

## *Polimorfismo de Nucleotídeo Único*

*Single Nucleotide Polymorphisms* – são polimorfismos de DNA onde apenas 1 base é alterada com uma frequência mínima de 1% de uma dada população. Causando o surgimento de diferentes alelos.

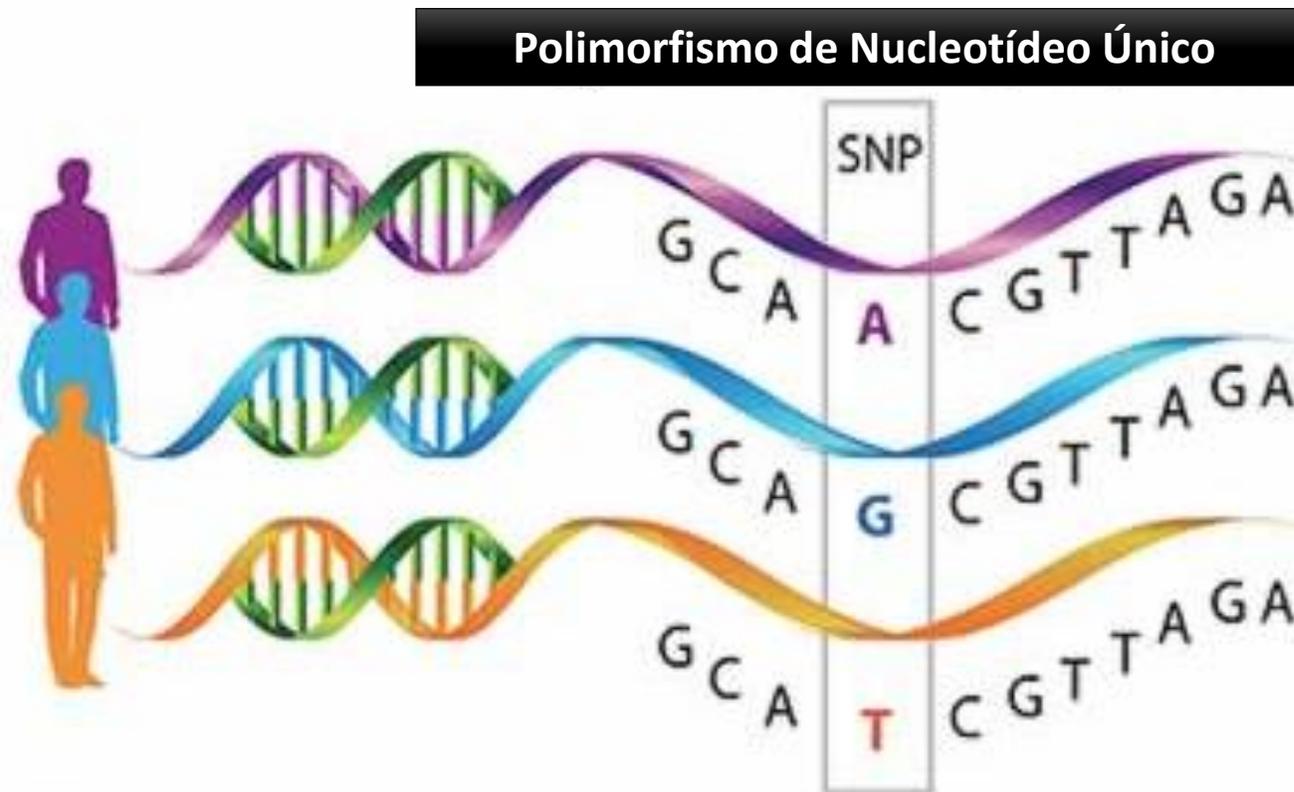
**Foram identificados no genoma humano cerca de 7 milhões de SNPs**

# Polimorfismos de Nucleotídeo Único - SNPs

- Mais simples e mais comum de todos os polimorfismos
- São observados em média uma vez a cada 1.000 pb no genoma, com distribuição desigual
- Podem ser encontrados em toda a região do genoma: íntrons, éxons, regiões intergênicas, promotores ou enhancers

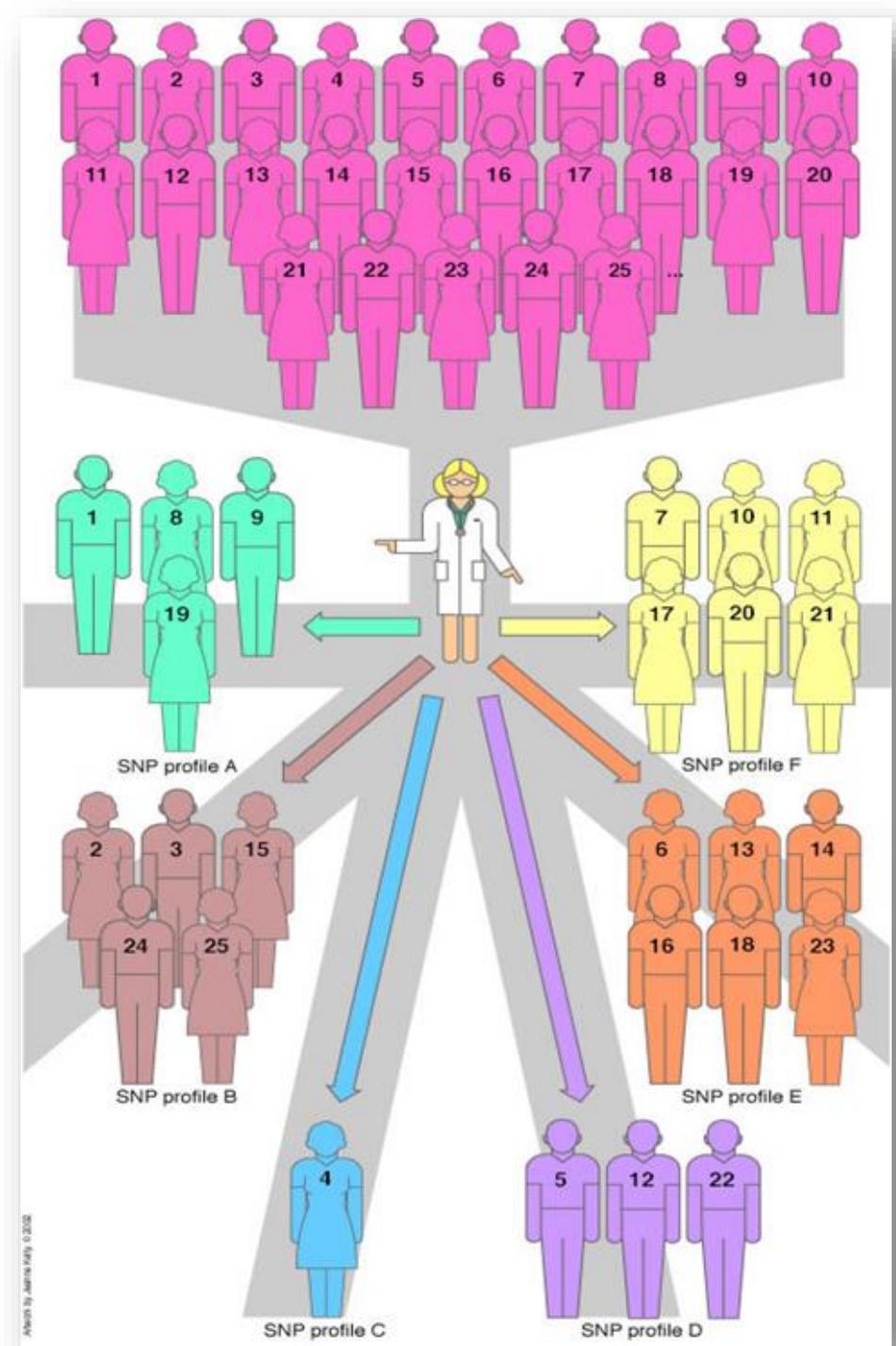
# Polimorfismos de Nucleotídeo Único - SNPs

- Troca pontual de uma **ÚNICA** base nitrogenada



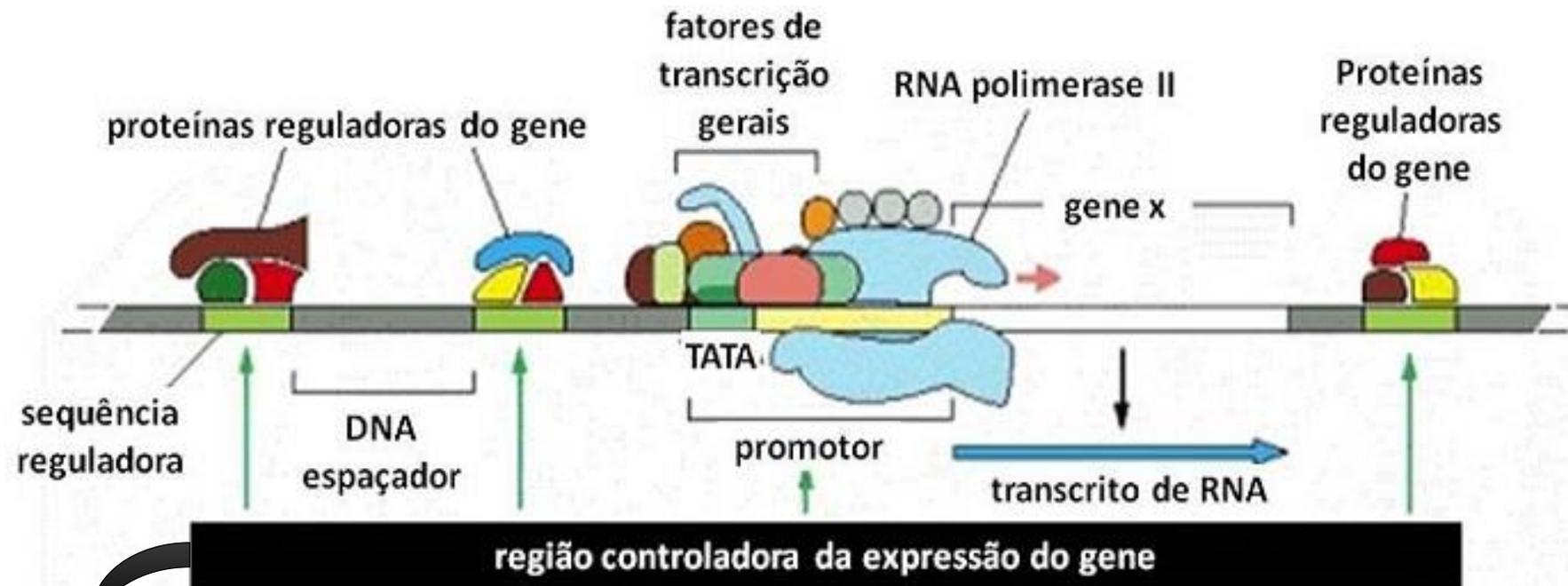
# SNPs - Tipos

- Genoma de cada indivíduo contém SNPs com padrões distintos
- As pessoas podem ser agrupadas com base nos SNPs presentes



# Polimorfismos de Nucleotídeo Único - SNPs

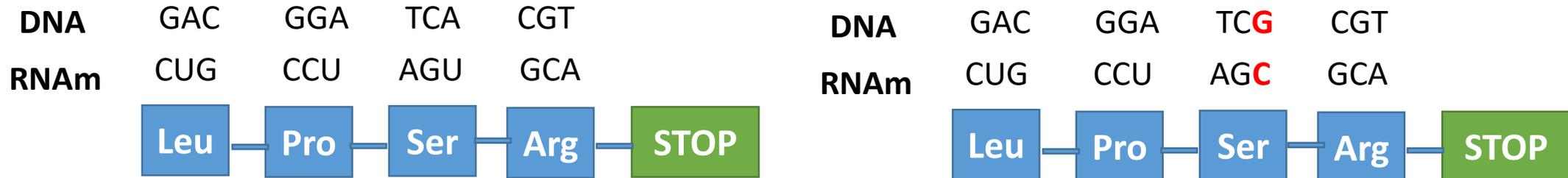
- Troca na região promotora



**Influencia positiva ou negativamente a expressão gênica**

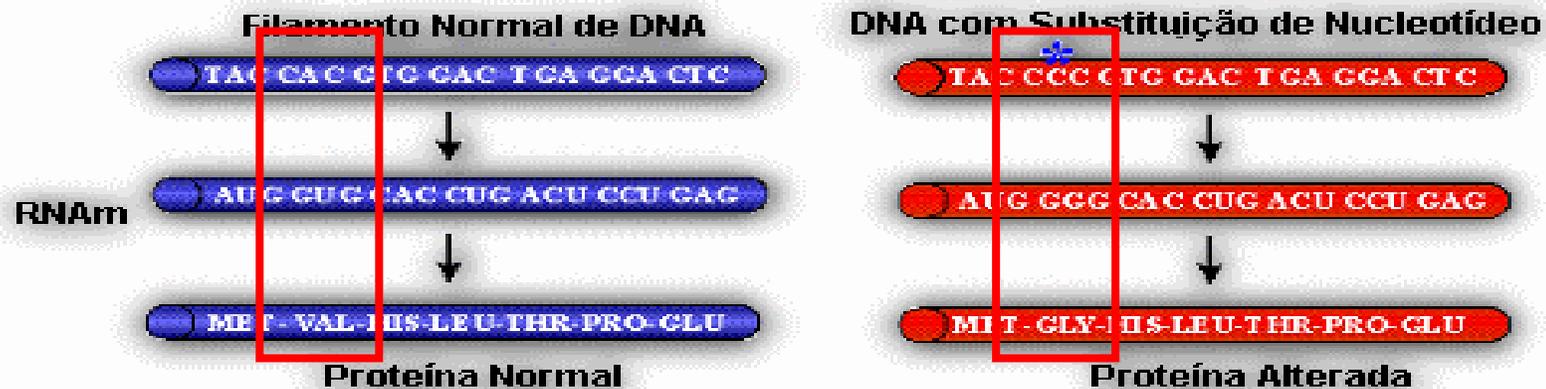
## SNP SINÔNIMO OU SILENCIOSO

Substituição resulta em um novo códon que codifica o **MESMO** aminoácido



## SNP NÃO SINÔNIMO OU MISENSE

Substituição resulta em um novo códon que codifica um aminoácido **DIFERENTE**



## SNP NONSENSE

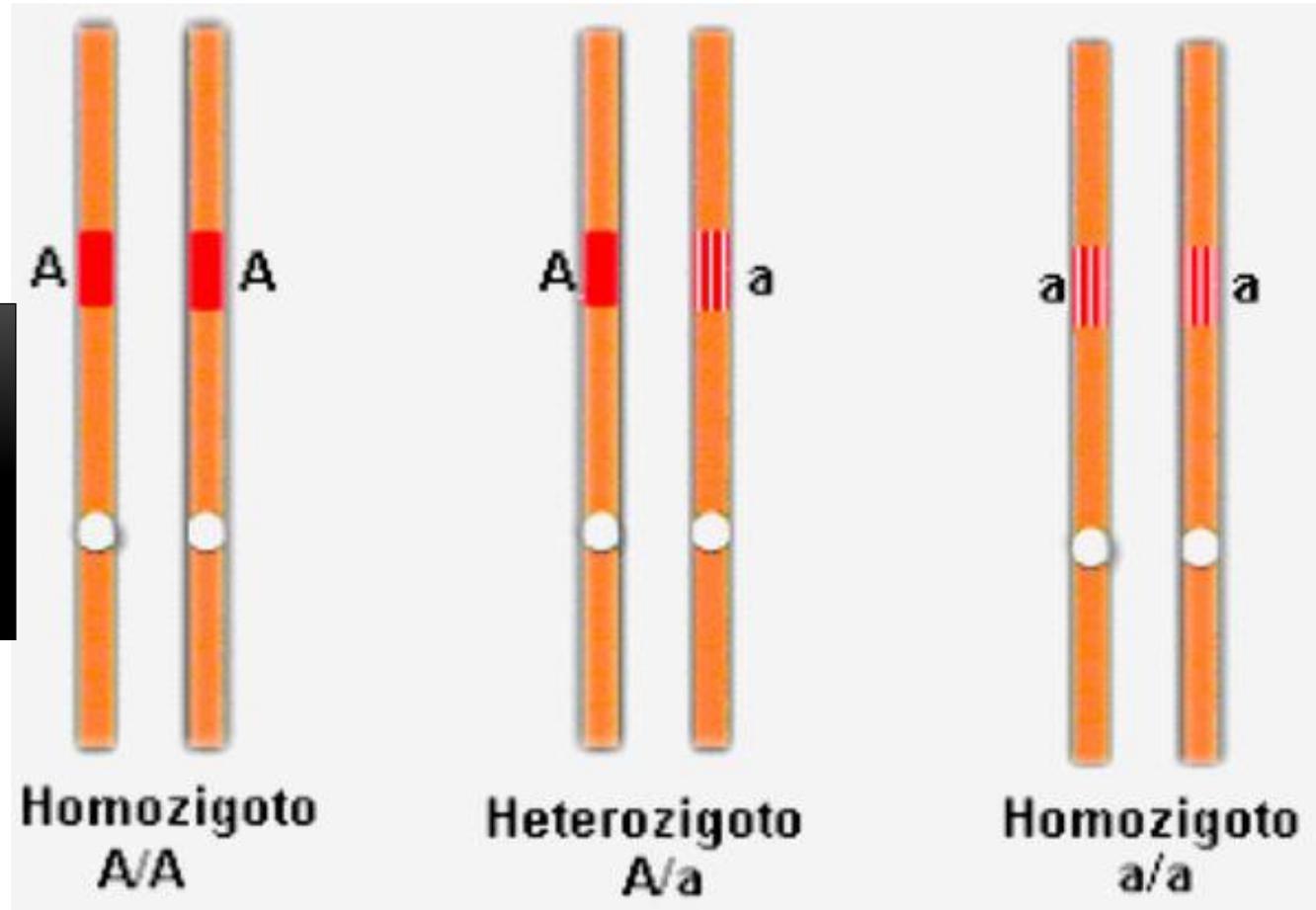
Substituição resulta em ativação do  
**STOP CÓDON**



## SNP EM UM ÉXON

Pode alterar ou não a tradução da **PROTEÍNA**

# SNPs - Genótipos



“Comum” ou “Selvagem”  
para o alelo de referência

Sem alelo  
polimórfico/variante

“Mutado” ou “Variante”  
Portador de dois alelos  
polimórficos/variantes

Portador de um alelo  
polimórfico/variante

# Nomenclatura dos SNPs

- **rs: register number** → número de registro dos SNPs em bancos de dados internacionais (ex: rs17782313)
- Troca de nucleotídeos
  - Troca de A para G na posição 5892 → 5892 A>G
  - Troca na região promotora: indicar com - → -3826 A>G
- Troca de aminoácidos
  - Troca de leucina por metionina na posição 72 → Leu72Met

**SNP**  
**SNPedia**

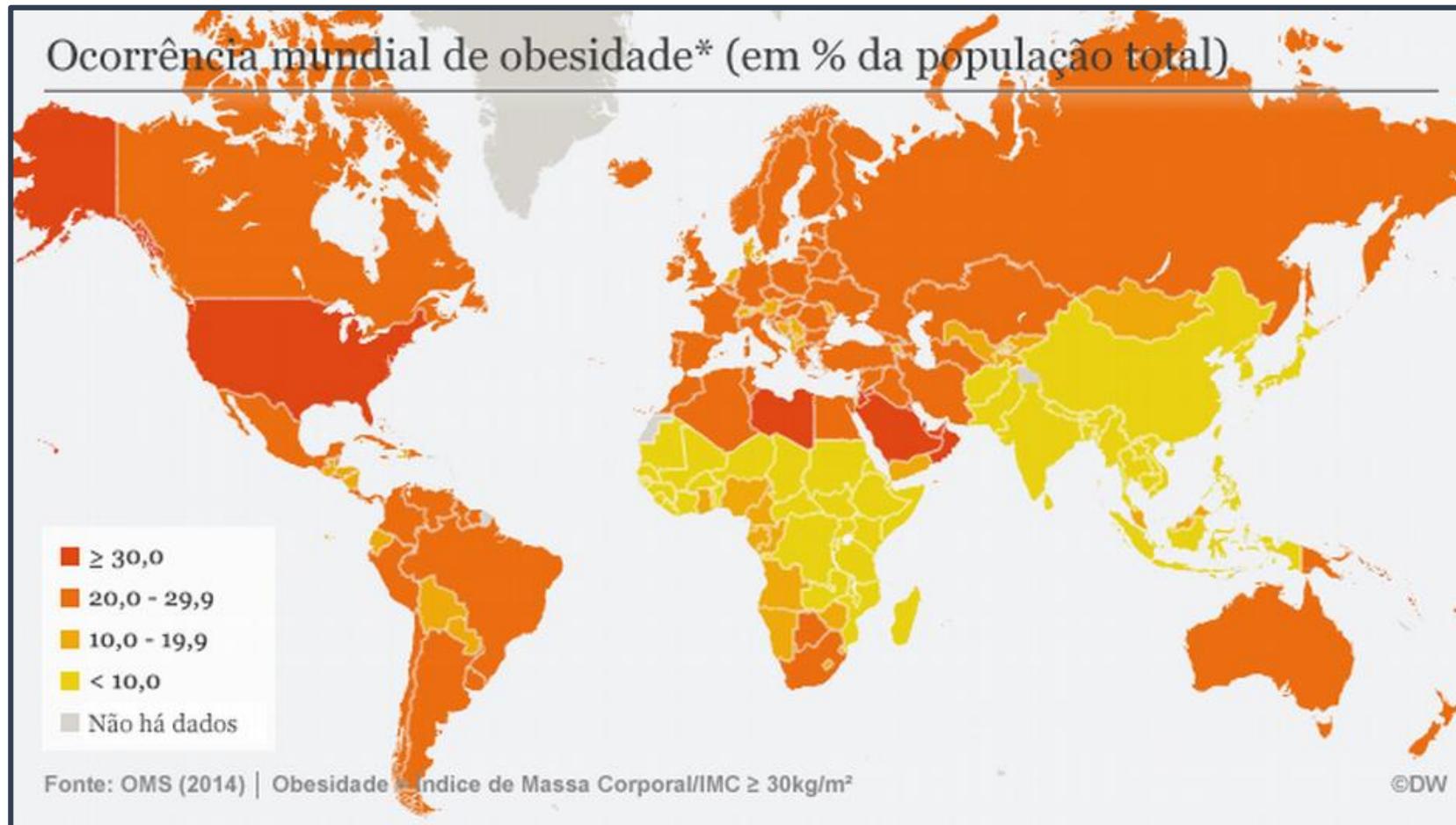


# Obesidade



- ✓ Doença complexa
- ✓ Etiologia multifatorial
- ✓ Um dos mais graves problemas de saúde pública em todo o mundo

# Obesidade - Prevalência



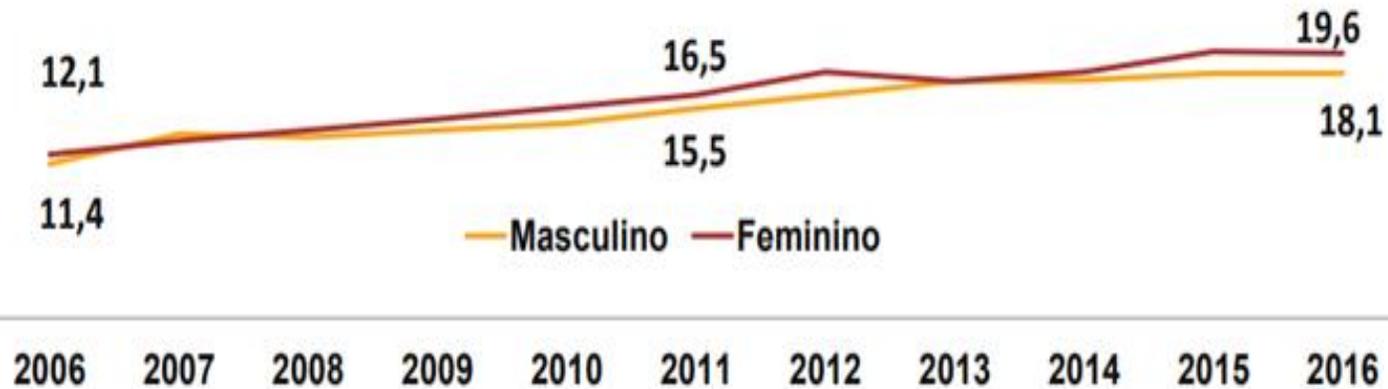
# Obesidade - Prevalência



## OBESIDADE

Obesidade cresceu 60% em dez anos  
De **11,8%** em 2006 para **18,9%** em 2016

 **Frequência é semelhante  
entre os sexos**

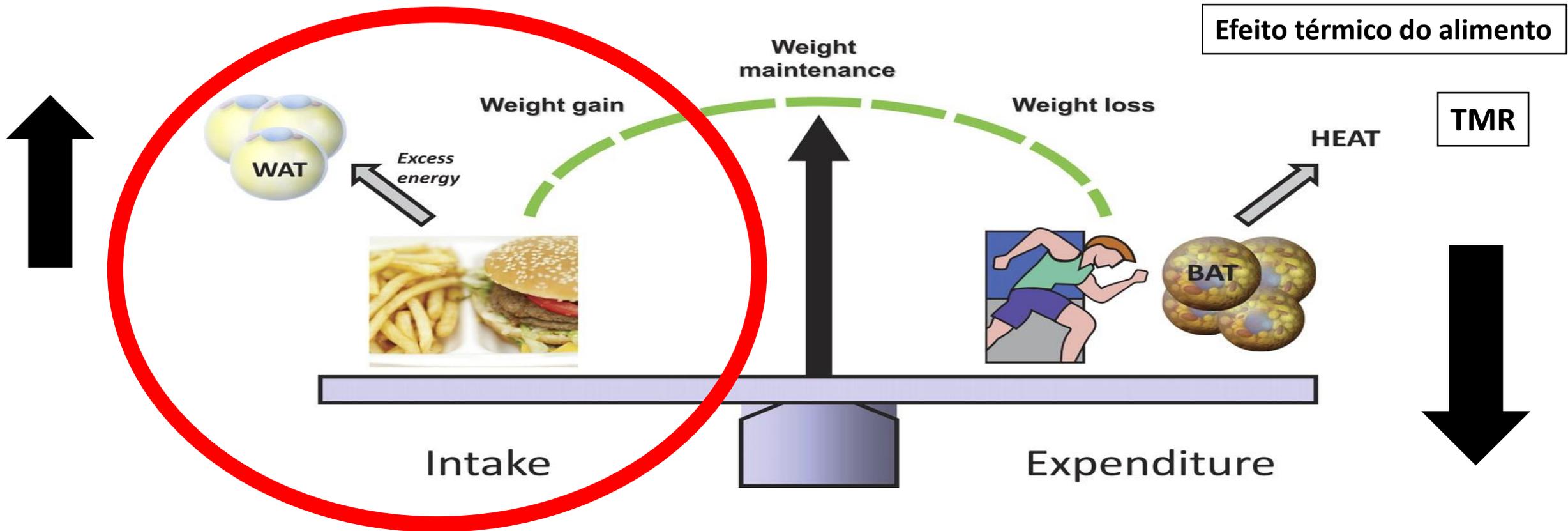


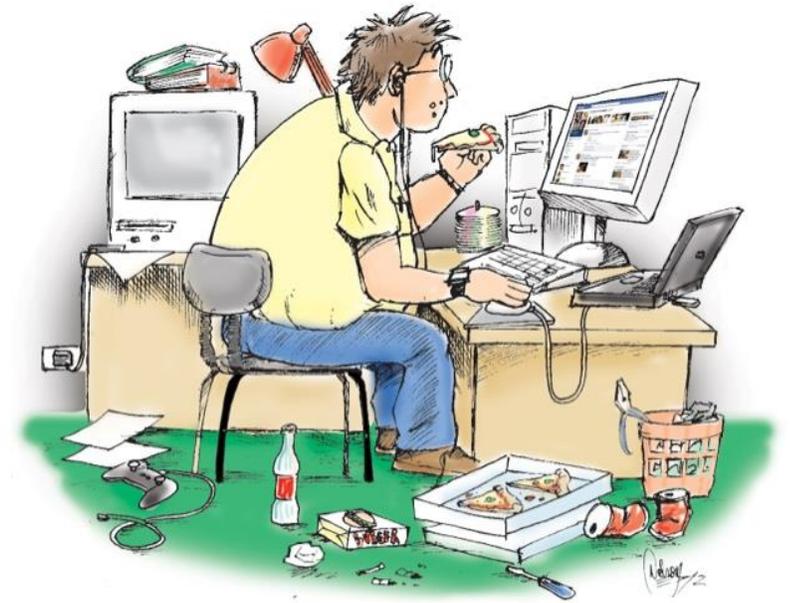
# Cenário atual da Obesidade no Brasil

- O tratamento da obesidade têm um impacto financeiro significativo no Sistema Único de Saúde (SUS)
- Em 2011, estima-se que foram gastos cerca de US\$ 269,6 milhões (1,86% do orçamento médio para despesas de saúde de alta complexidade) para o tratamento desta doença
- Aproximadamente US\$ 64,2 milhões foram gastos com o tratamento da obesidade grave

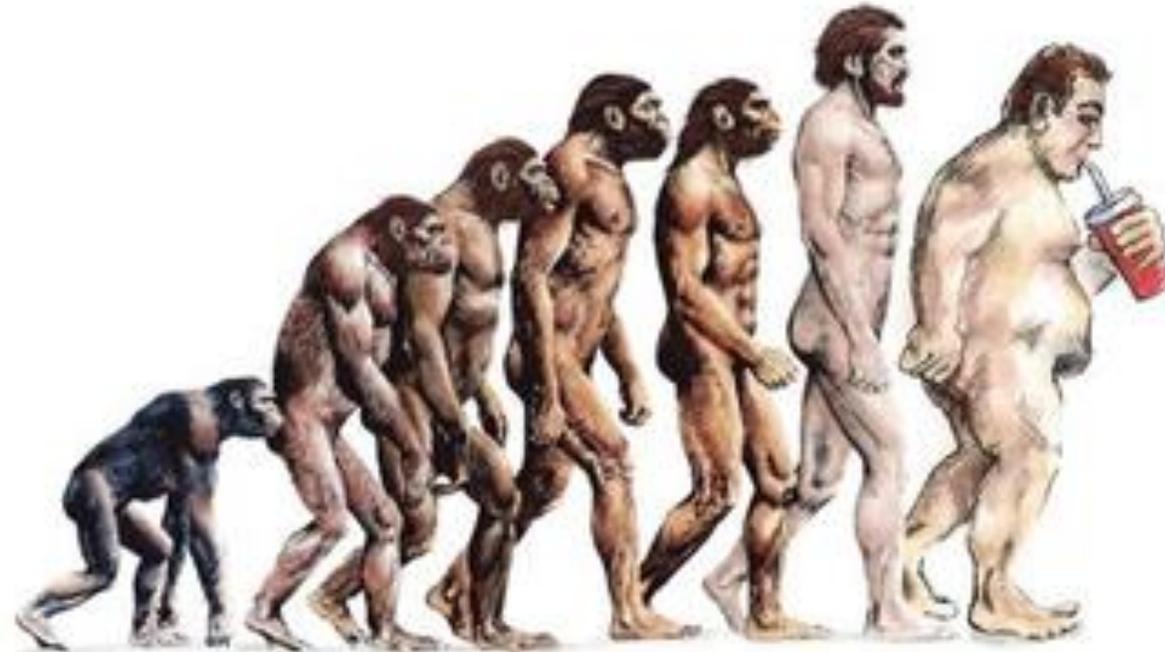
# Balanço energético x Obesidade

## Balanço energético positivo crônico

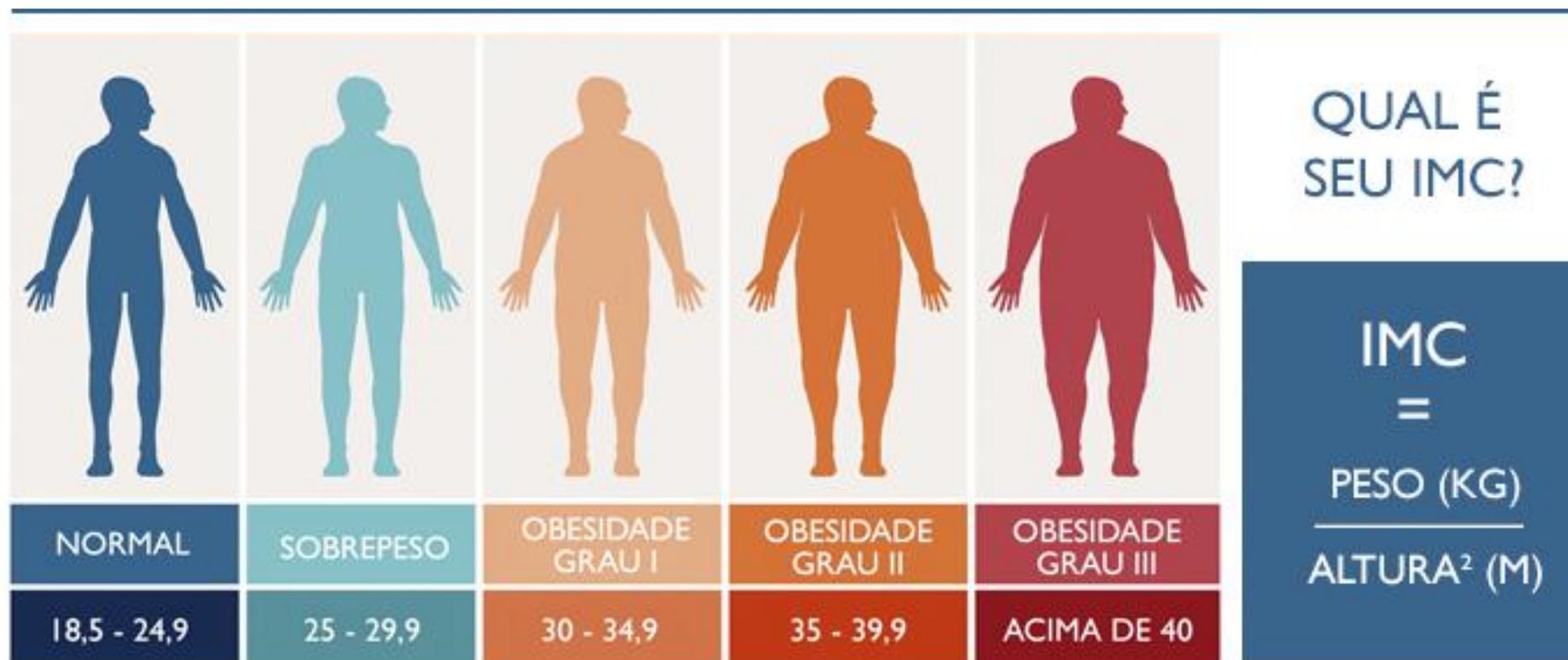




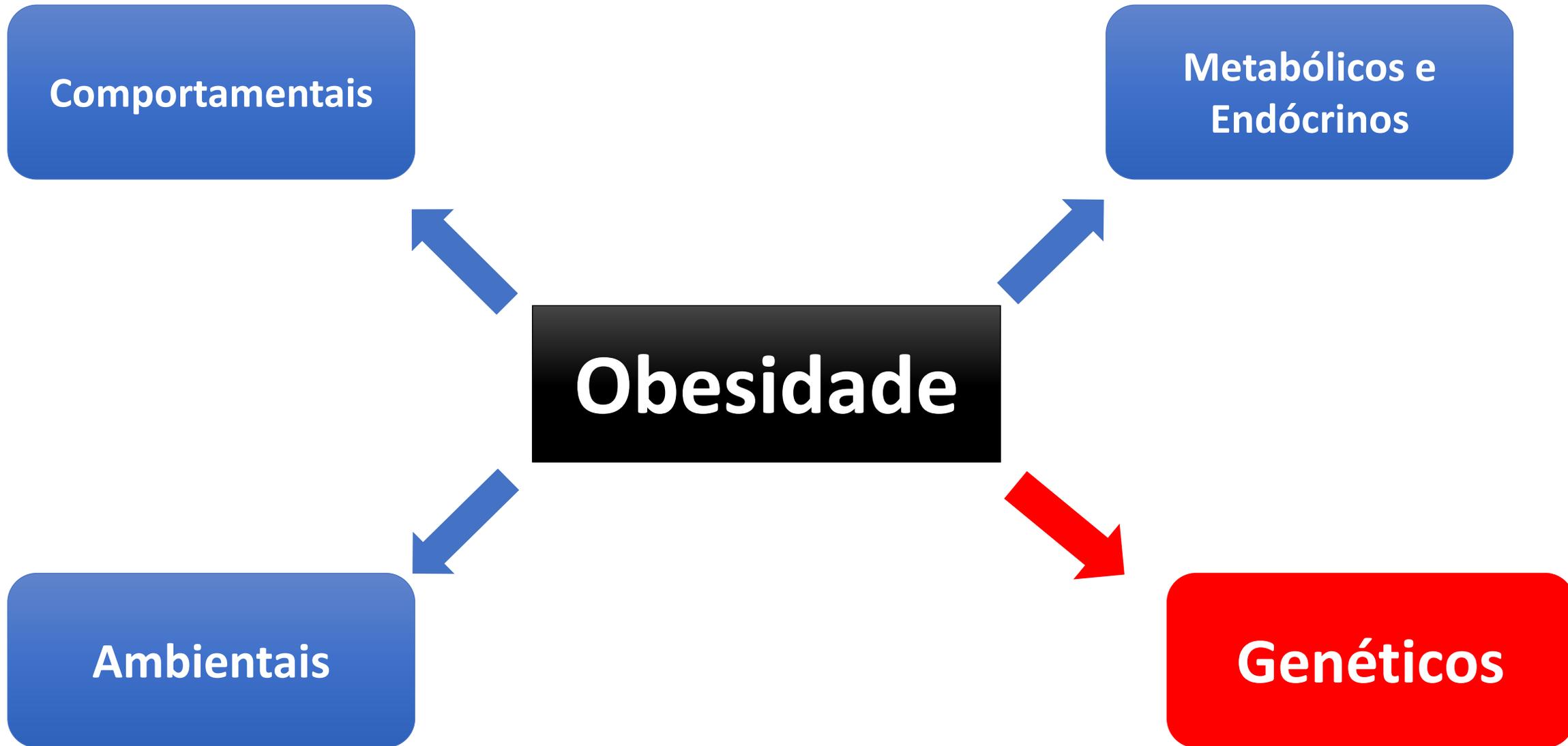
# Alterações ambientais e no estilo de vida



# Obesidade - Classificação







# Obesidade - Tratamento

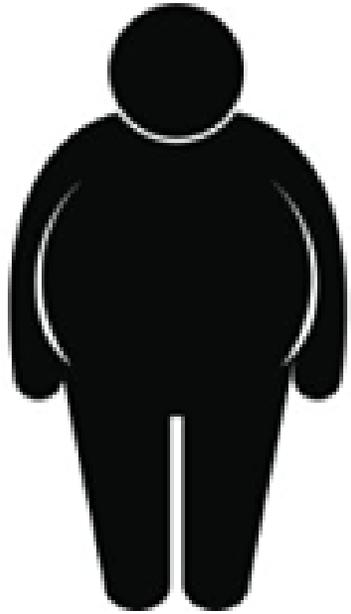
- ✓ Características fenotípicas similares
- ✓ Mesmo tratamento
- ✓ Diferentes respostas fisiológicas

?????



# Obesidade x Genética





## 1. Monogênica

## 2. Sindrômica

## 3. Poligênica

### Monogênica

Mutação ou deficiência em um único gene;

Estudos demonstraram que estes defeitos afetam principalmente a via da leptina/melanocortina no SNC =possuem papel crítico na homeostase energética



# Obesidade monogênica

**Table I.** List of genes responsible for monogenic obesity: Autosomal recessive form of obesity

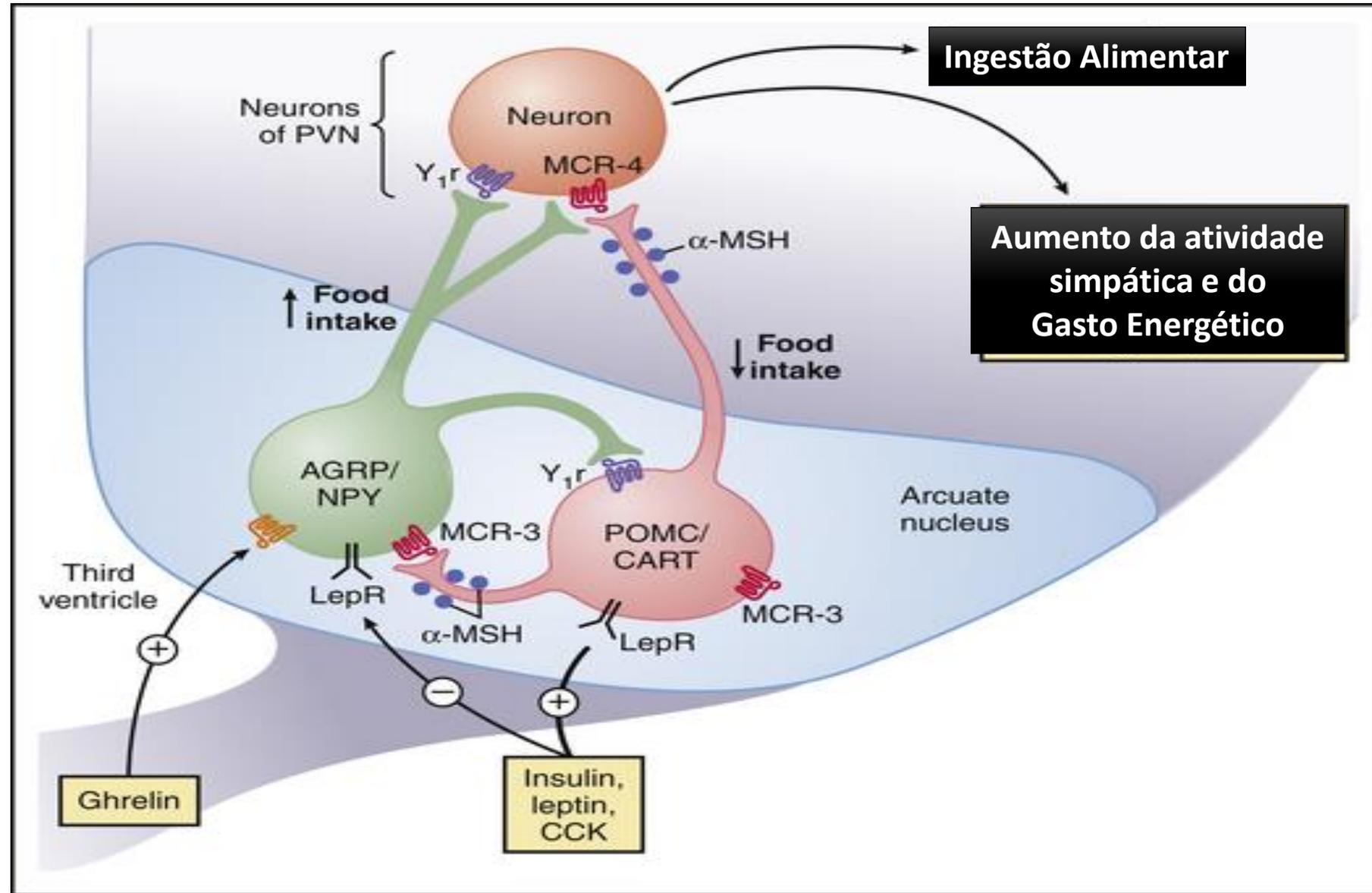
S.No.	Locus mutated	Encoded proteins	Usual physiological functions	References
1.	<i>LEP</i>	Leptin (LEP)	Protein hormone produced by adipocytes and regulates eating behaviour	20, 21
2.	<i>LEPR</i>	Leptin receptor (LEPR) in hypothalamus	Binds leptin and activates the synthesis of pro-opiomelanocortin (POMC)	22
3.	<i>POMC</i>	Pro-opiomelanocortin (POMC)	Precursor protein $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) along with other protein hormones	23, 24
4.	<i>PC 1</i>	Prohormone convertase-1 (PC 1)	Catalyzes post-translational cleavage of POMC into $\alpha$ -MSH	25, 26
5.	<i>MC4R</i>	Melanocortin-4 receptor (MC4R)	Binds of MC4R to $\alpha$ -MSH receptor, expressed in hypothalamus to activate anorexigenic signals	27-37

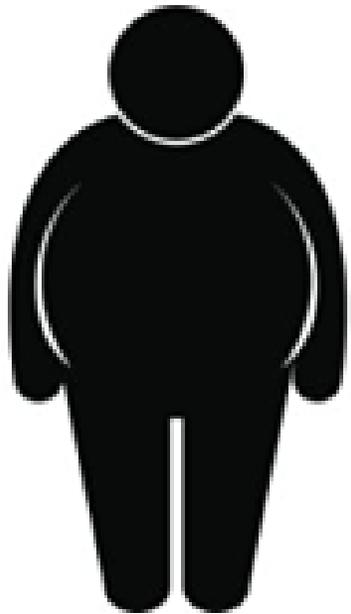
# SNPs envolvidos com a Ingestão Alimentar e com o Gasto Energético

✓ *LEPR*

✓ *POMC*

✓ *MC4R*





## 1. Monogênica

## 2. Sindrômica

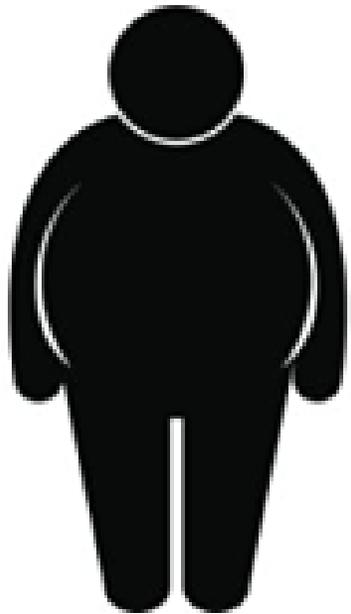
## 3. Poligênica

### Sindrômica

Quadro de obesidade ligado a alguma síndrome genética X;

Síndrome de Prader-Willi, Síndrome do X frágil





## 1. Monogênica

## 2. Síndrômica

## 3. Poligênica

### Poligênica

Presença simultânea de variações no DNA em vários genes.

Os genes relacionados à obesidade comum ou poligênica, estão envolvidos em uma ampla variedade de funções biológicas, como a regulação da ingestão alimentar, do gasto energético, do metabolismo lipídico e da glicose e o desenvolvimento do tecido adiposo.



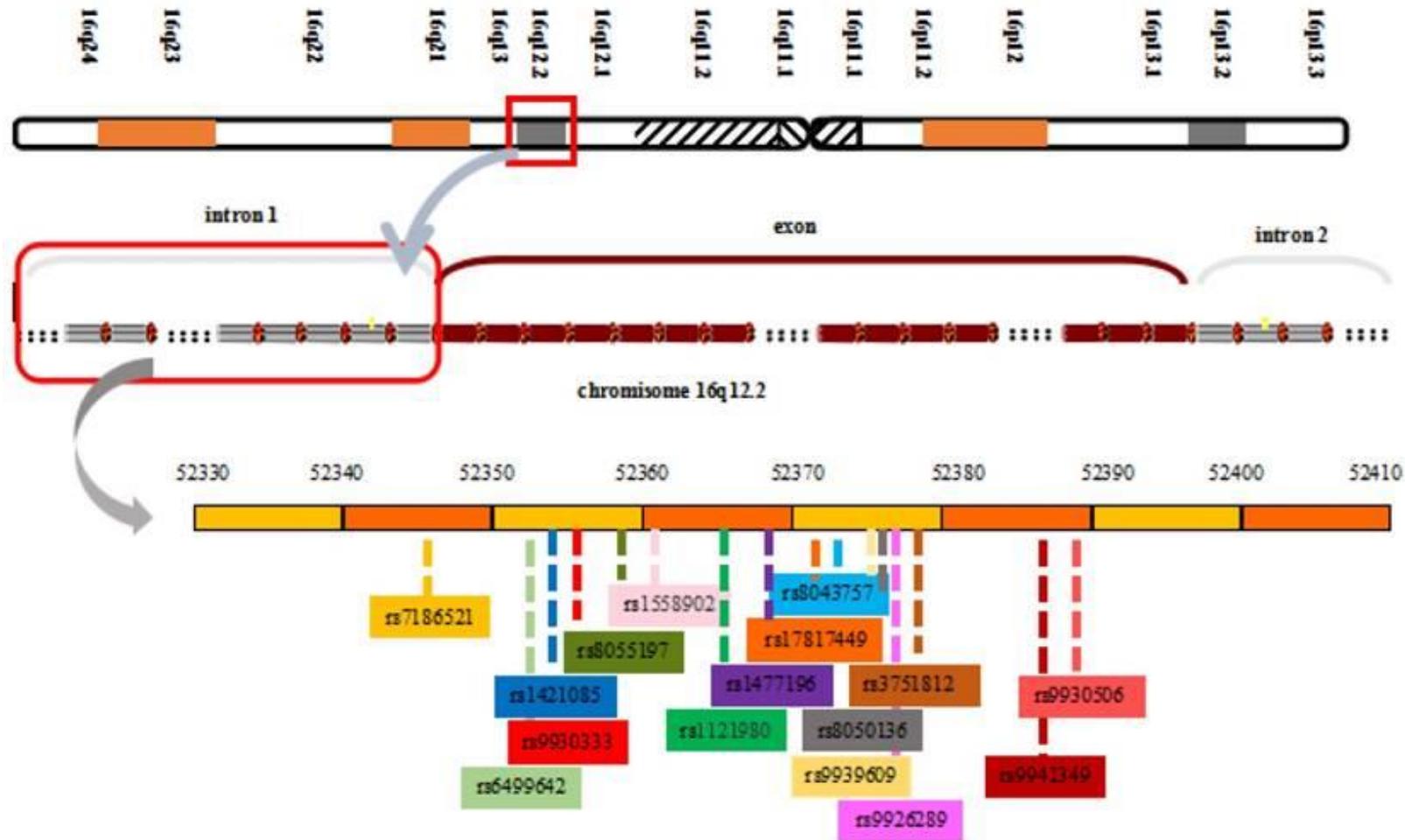
# Obesidade poligênica

**Table III.** List of genetic modifications (SNPs) showing polygenic effects on body weight in terms of BMI in humans

S. No.	Single nucleotide polymorphism (SNP)	Chromosome no.	Locus	Adjacent gene	Sample size	Allelic frequency	BMI outcome	References
1.	rs2815752	1p31	72,524,461	<i>NEGR1</i>	32,387	62% (A)	+0.10 kg/m <sup>2</sup> per A allele	61
2.	rs2568958		72,537,704		25,344	58% (A)	+0.43 kg/m <sup>2</sup> for AA genotype	62
3.	rs10913469	1q25	176,180,142	<i>SEC16B, RASAL2</i>	25,344	20% @	+0.50 kg/m <sup>2</sup> for CC genotype	62
4.	rs6548238	2p25	624,905		32,387	84% (C)	+0.26 kg/m <sup>2</sup> per C allele	61
5.	rs7561317		634,953	<i>TMEM18</i>	25,344	84% (G)	+0.70 kg/m <sup>2</sup> for GG genotype	62
6.	rs7647305	3q27	187,316,984	<i>SFRS10, ETV5, DGKG</i>	25,344	77% @	+0.54 kg/m <sup>2</sup> for CC genotype	62
7.	rs10938397	4p13	45,023,455	<i>GNPDA2</i>	32,387	48% (G)	+0.19 kg/m <sup>2</sup> per G allele	61
8.	rs4712652	6p22.2-p21.3	22,186,593	<i>PRL</i>	2,796	41% (A)	+0.031 kg/m <sup>2</sup> per A allele in children	63
9.	rs10508503	10p12	16,339,956	<i>PTER</i>	2,796	8.5% @	+0.144 kg/m <sup>2</sup> per C allele in children	63
10.	rs6265 (V66M)	11p14	27,636,492	<i>BDNF</i>	25,344	85% (G)	+0.67 kg/m <sup>2</sup> for GG genotype	62
11.	rs10838738	11p11.2	47,619,625	<i>MTCH2</i>	32,387	34% (G)	+0.07 kg/m <sup>2</sup> per G allele	61
12.	rs7138803	12q13	48,533,735	<i>BCDIN3D, FAIM2</i>	25,344	37% (A)	+0.54 kg/m <sup>2</sup> for AA genotype	62
13.	rs7498665	16p11.2	28,790,742	<i>SH2B1</i>	32,387	41% (G)	+0.15 kg/m <sup>2</sup> per G allele	61
14.	rs7498665		28,790,742	<i>ATP2A1</i>	25,344	44% (G)	+0.45 kg/m <sup>2</sup> for GG genotype	62
15.	rs8050136	16q22.2	52,373,776	<i>FTO</i>	25,344	41% (A)	+1.07 kg/m <sup>2</sup> for AA genotype	62
16.	rs9939609		52,378,028		38,759	40% (A)	+0.40 kg/m <sup>2</sup> per A allele	63
17.	rs9939609		52,378,028		32,387	41% (A)	+0.33 kg/m <sup>2</sup> per A allele	61
18.	rs1421085		52,358,455		2,796	40% (C)	+0.112 kg/m <sup>2</sup> per C allele	63
19.	rs1424233	16q22-q23	78,240,251	<i>MAF</i>	2,796	43% (A)	+0.091 kg/m <sup>2</sup> per A allele in Children	63
20.	rs1805081	18q11.2	19,394,429	<i>NPC1</i>	2,796	44% (A)	-0.087 kg/m <sup>2</sup> per A allele in children	63
21.	rs17782313		56,002,077	<i>MC4R</i>	16,876	24% (C)	+0.22 kg/m <sup>2</sup> per C allele	64
22.	rs17782313		56,002,077		32,387	22% (C)	+0.22 kg/m <sup>2</sup> per C allele	61
23.	rs17782313		56,002,077		2,796	17.5% (C)	+0.097 kg/m <sup>2</sup> per C allele	63
24.	rs12970134	18q22	56,035,730		25,344	30% (A)	+0.36 kg/m <sup>2</sup> for AA genotype	65
25.	rs52820871 (I251L)		56,189,806		16,797	0.75% (251L)	-0.35 SD of their BMI Z-score per 251L allele	67
26.	rs2229616 (V103I)		56,190,256		7,713	2% (103I)	-0.48 kg/m <sup>2</sup> per 103I allele	67
27.	rs29941	19q13.11	39,001,372	<i>CHST8, KCTD15</i>	25,344	70% (C)	+0.46 kg/m <sup>2</sup> for CC genotype	62
28.	rs11084753		39,013,977		32,387	67% (G)	+0.06 kg/m <sup>2</sup> per G allele	61

# *FTO (fat mass and obesity associated gene)* e **Obesidade**

- Identificado em 2007
- Continua a ser o sinal mais forte e foi detectado em vários ancestrais



Estes polimorfismos têm um forte desequilíbrio de ligação em todos os indivíduos e estão associados com o aumento do peso corporal, gordura corporal, IMC, circunferência da cintura, circunferência do quadril e consumo de energia

# Métodos epidemiológicos genéticos

## 1. Guiada por hipóteses

### Gene candidato

Utiliza um conhecimento prévio, baseado nas funções gênicas para inferir seu papel biológico na variação observada em um característica.

#### Funcional

Genes em que seus produtos estão envolvidos na patogênese da doença.

#### Posicional

Genes que se encontram em um região cromossômica associada com a característica de interesse.

## 2. Livre de hipóteses

### Abordagens genéticas

**Ligação genômica ampla  
(GWLS)**

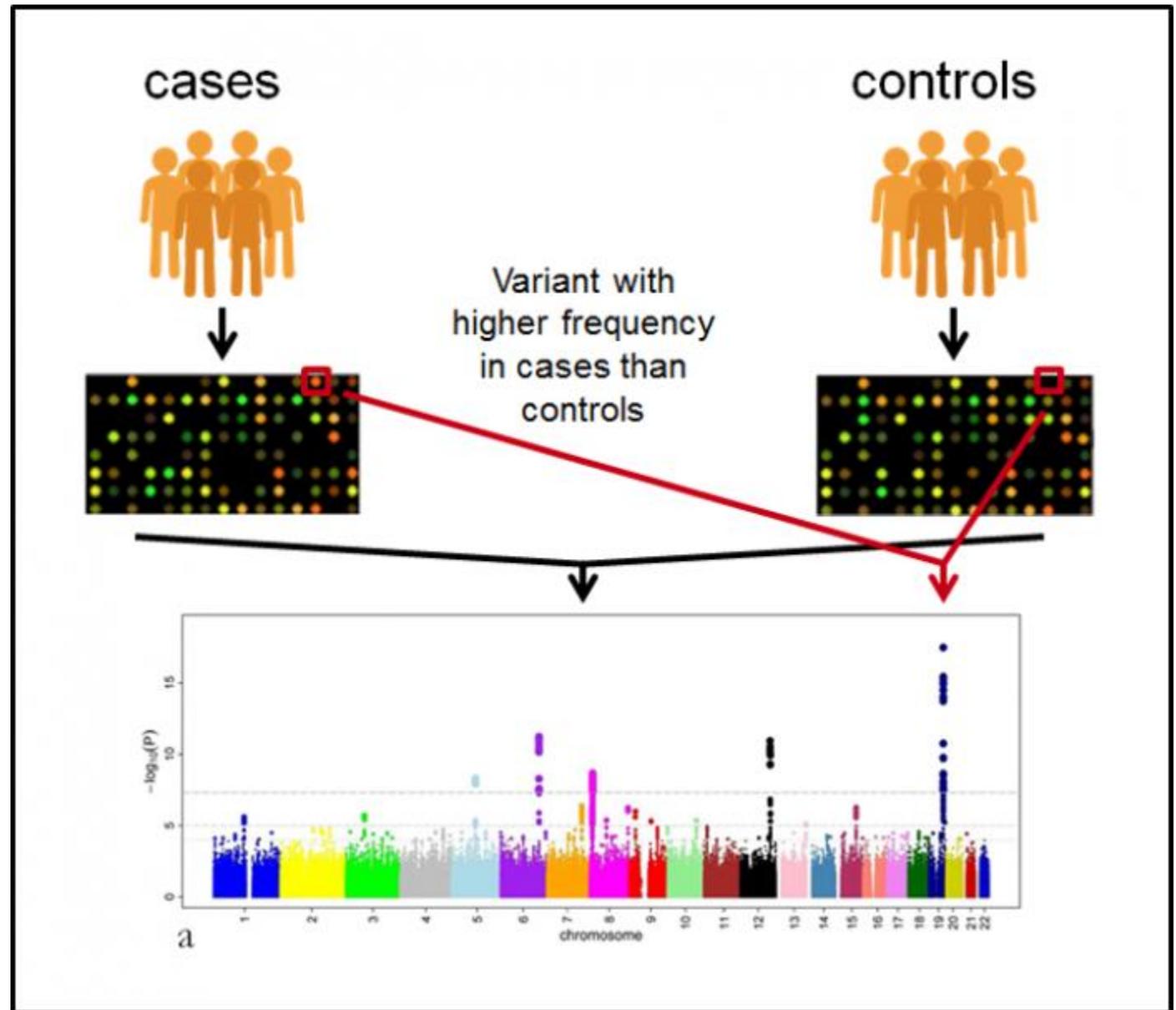
**Associação genômica ampla  
(GWAS)**

- fornecem uma melhor concepção para identificar fatores de risco para o traço de interesse;

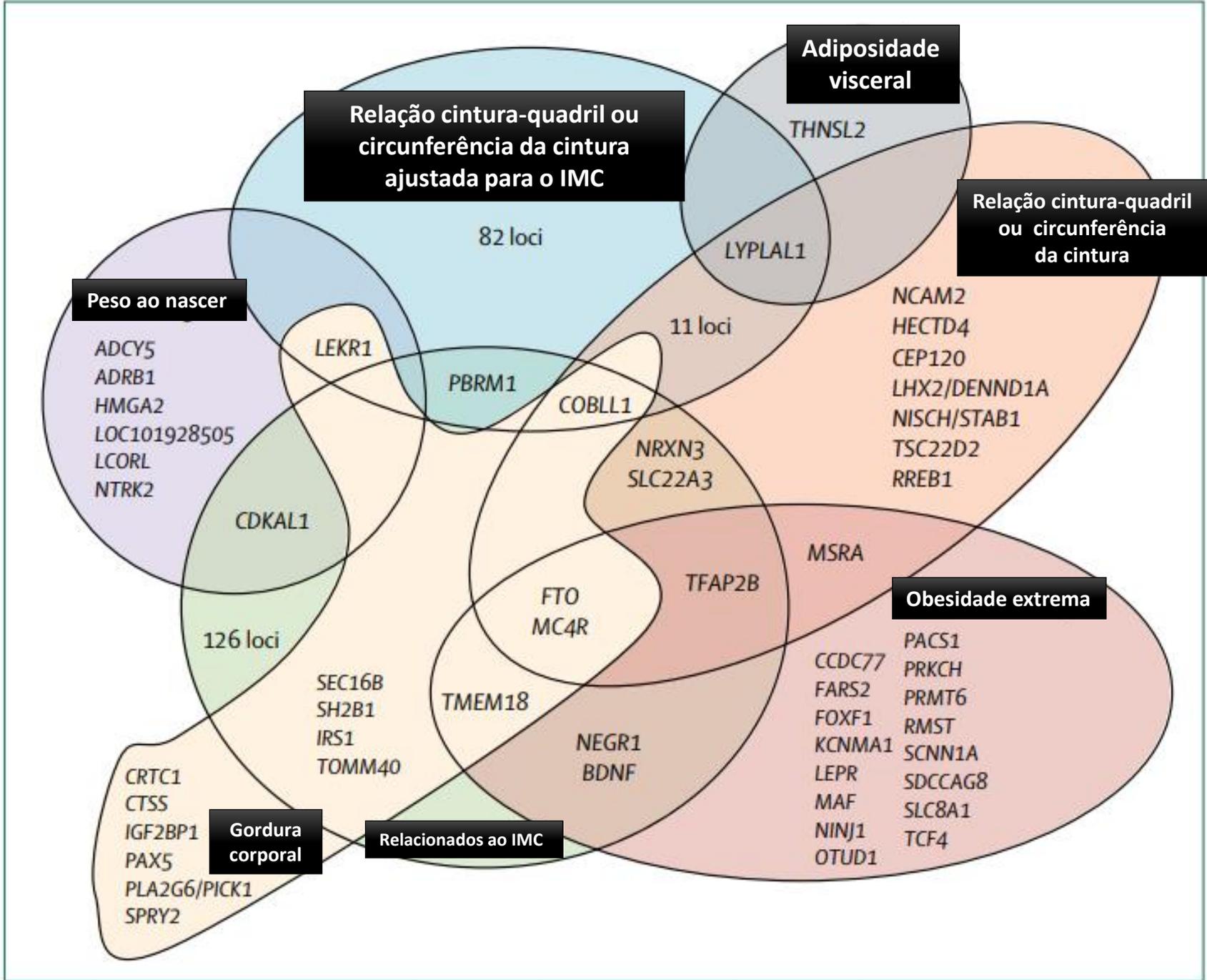
# Genome-wide Association Study (GWAS)

- **GWAS:** estudo de associação genômica ampla ou estudo de associação do genoma completo
- Estudo observacional de um conjunto de variações genéticas em todo o genoma em diferentes indivíduos com o objetivo de identificar se alguma variante genética está associada a alterações fenotípicas
- SNPs e principais doenças humanas

# GWAS



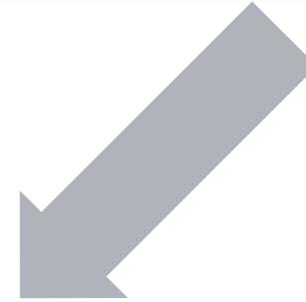
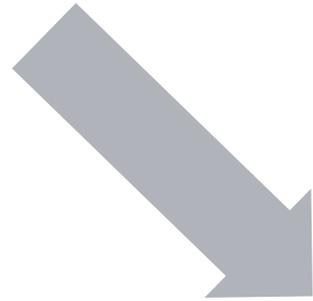
# GWAS para características de adiposidade



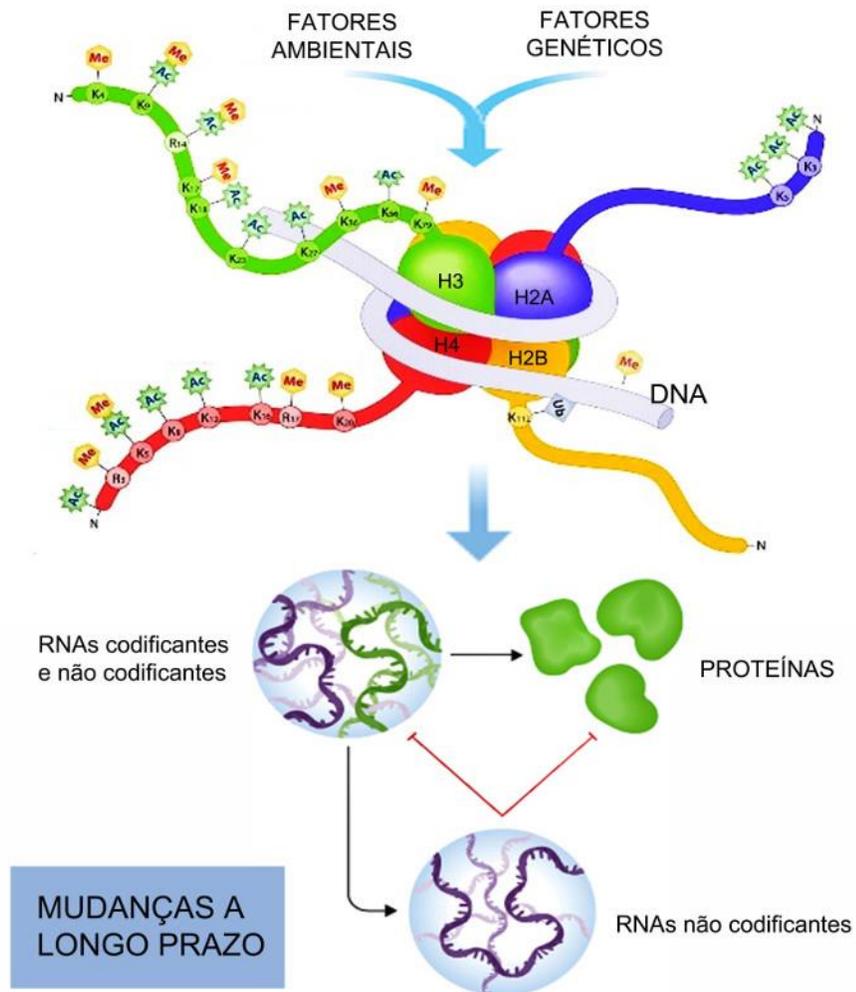
**Modificações  
epigenéticas**

**Herança mitocondrial**

**Polimorfismos  
genéticos**



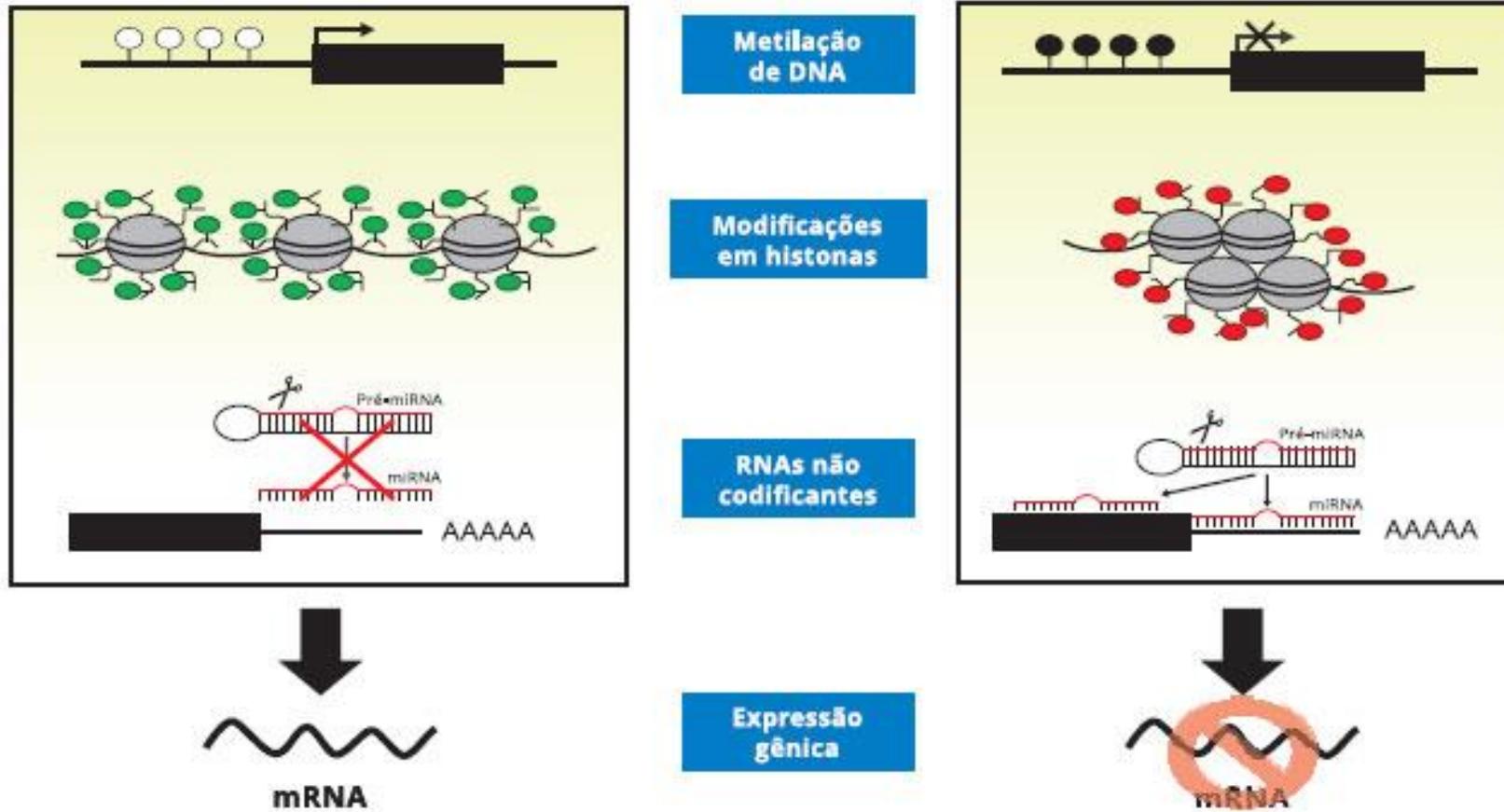
# Modificações epigenéticas



→ Alterações que afetam a expressão genética mas não alteram a sequência do DNA;

- Modificação da molécula de DNA
- Remodelamento de cromatina (modificação das histonas)

**Estas alterações provocam mudanças nas funções reguladoras da herança e vulnerabilidade, podendo afetar a expressão de genes associados a obesidade**



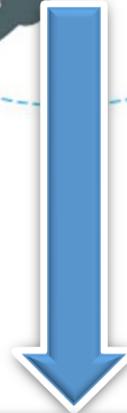
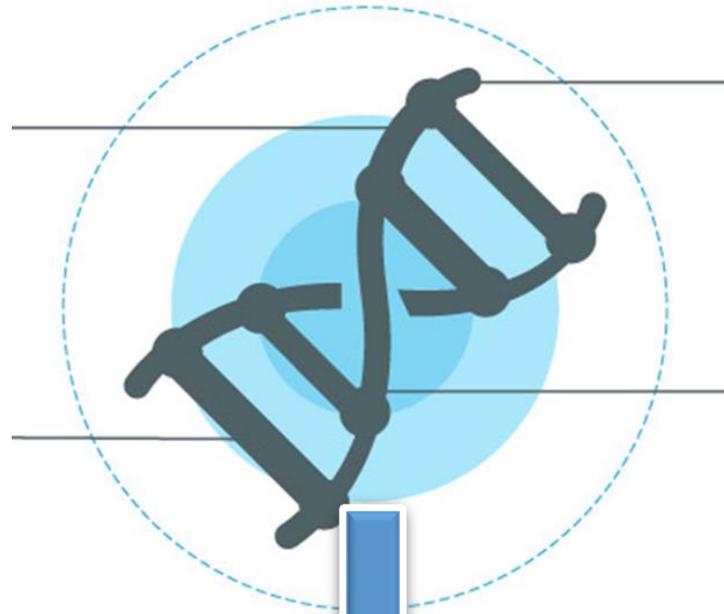
## FATORES MATERNOS



Exercício



Fatores nutricionais



**OBESIDADE**

## FATORES PATERNOS



Ambiente

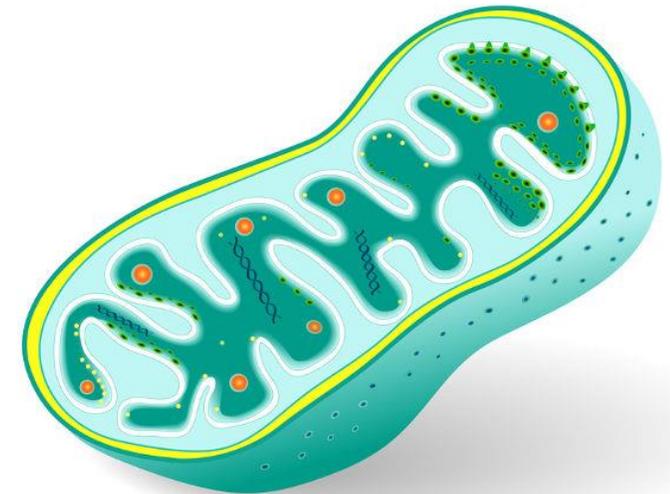


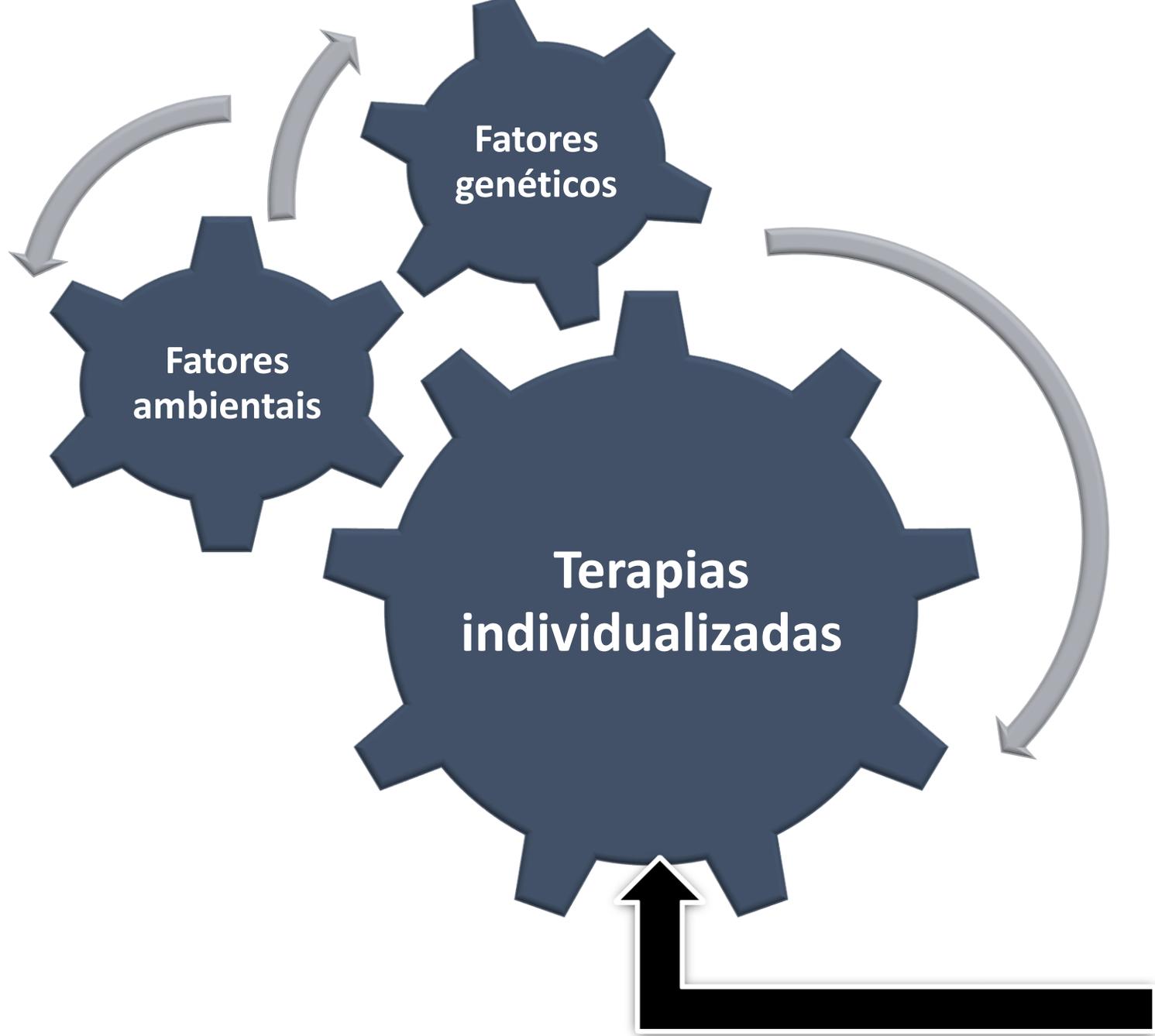
Saúde emocional

# Herança Mitocondrial

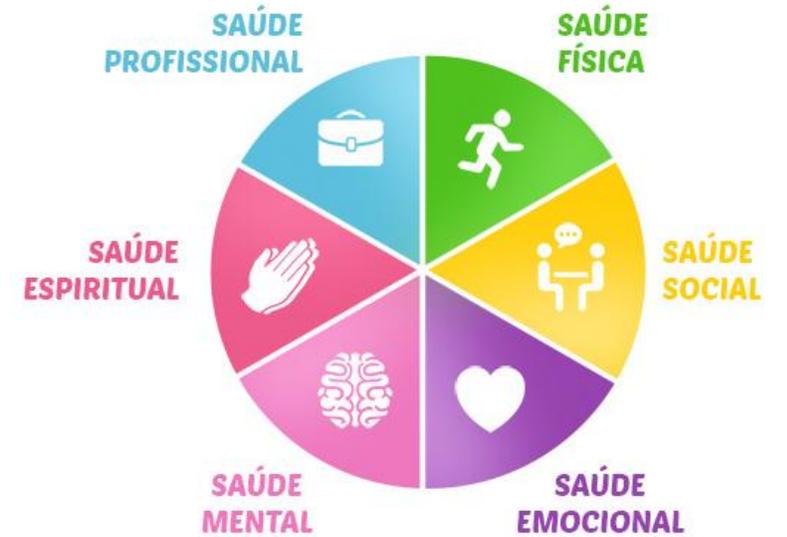
**Por possuir DNA próprio**, podem sofrer ações de espécies reativas de oxigênio. Por isso, o mtDNA é rotineiramente exposto e torna-se vulnerável às mutações e lesões induzidas por esses agentes agressores

**As mitocôndrias são herdadas** exclusivamente da mãe. Dessa forma, a boa saúde materna reflete organelas mais saudáveis, o que faz com que a prole receba como herança mitocôndrias com melhor capacidade funcional





*Associado com outros fatores*



**Qualidade de vida**

# Questões para discussão

- Qual a frequência mínima de um SNP em uma população?
- Qual o possível efeito de um SNP na região promotora de um gene?
- Qual tipo de SNP pode ser prejudicial: Sinônimo ou Não Sinônimo? Explique.
- Qual a importância de se conhecer possíveis SNPs em indivíduos com obesidade?
- Qual o grau de importância de se identificar estes SNPs e qual a aplicabilidade desse conhecimento?

