

# GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)

# GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2023 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2023 Os autores

Copyright da edição © 2023 Atena

Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena

Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina

Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
 Profª Drª Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes  
 Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza  
 Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
 Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
 Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
 Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
 Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
 Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
 Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
 Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
 Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
 Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
 Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
 Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
 Prof. Dr. Guillermo Alberto López – Instituto Federal da Bahia  
 Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
 Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
 Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Delta do Parnaíba – UFDP  
 Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
 Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
 Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
 Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
 Profª Drª Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal  
 Profª Drª Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá  
 Profª Drª Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
 Profª Drª Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
 Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
 Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
 Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
 Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
 Prof. Dr. Max da Silva Ferreira – Universidade do Grande Rio  
 Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
 Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
 Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
 Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
 Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
 Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
 Profª Drª Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
 Profª Drª Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
 Profª Drª Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria  
 Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
 Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
 Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
 Profª Drª Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

**Genética: molecular, humana e médica 3**

**Diagramação:** Camila Alves de Cremo  
**Correção:** Mariane Aparecida Freitas  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizador:** Benedito Rodrigues da Silva Neto

<b>Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)</b>	
G328	<p>Genética: molecular, humana e médica 3 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.</p> <p>Formato: PDF                      Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader                      Modo de acesso: World Wide Web                      Inclui bibliografia                      ISBN 978-65-258-0979-3                      DOI: <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.793230501">https://doi.org/10.22533/at.ed.793230501</a></p> <p>1. Genética. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título.</p> <p style="text-align: right;">CDD 576</p>
<b>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</b>	

**Atena Editora**  
 Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
 Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

Podemos definir a genética como a parte da ciência que estuda a hereditariedade, assim como a estrutura e função dos genes e a variação dos seres vivos. Através da genética podemos compreender os mecanismos e leis que regem a transmissão das características através das gerações. Essa genética clássica quando aprofundada revela outras subáreas, como a genética molecular que tem as suas fundações na genética clássica, mas dá um enfoque maior à estrutura e função dos genes ao nível molecular, abordando o DNA, genes e o genoma que controlam todos os processos vivos, nos ajudando na compreensão da biologia humana em saúde e doença.

Outra subárea de importância é a genética humana, que tem como estratégia descrever o estudo da transmissão genética em seres humanos, englobando a genética clássica propriamente dita, a citogenética, a bioquímica, genética populacional, genética do desenvolvimento etc. Por fim a genética médica ou genética clínica é a especialidade que lida com o diagnóstico, tratamento e controle dos distúrbios genéticos e hereditários. É uma área que enfoca não só o paciente mas também toda a família, principalmente por meio do aconselhamento genético.

Além das três subáreas que destacamos acima a genética compreende um leque outras áreas específicas, no entanto ao mencionar a genética humana, molecular e médica estamos abrindo caminho para o segundo volume do livro publicado dentro do contexto dessas definições.

É muito nítido que nos últimos anos a genética tem influenciado diversas pesquisas promissoras em todo o mundo, contribuindo de forma significativa em diversas áreas e principalmente na saúde e aliada à revolução tecnológica essa tem contribuído muito com o avanço no campo da pesquisa.

Assim, esperamos que mais uma vez o conteúdo deste material possa somar de maneira significativa aos novos conceitos aplicados à genética, influenciando e estimulando cada vez mais a pesquisa nesta área em nosso país. Desejamos que este terceiro volume seja tão recomendado e lido assim como os dois outros volumes anteriores. E por fim parabenizamos cada autor pela teoria bem fundamentada aliada à resultados promissores, e principalmente à Atena Editora por permitir que o conhecimento seja difundido e disponibilizado para que as novas gerações se interessem cada vez mais pelo ensino e pesquisa em genética.

Desejo a todos uma excelente leitura!

Benedito Rodrigues da Silva Neto

<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>1</b>
A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E SUAS IMPLICAÇÕES NO CAMPO DA GENÉTICA	
Benedito R. da Silva Neto	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305011">https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305011</a>	
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>9</b>
FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS ENVOLVIDOS NO TRATAMENTO DA DOR PELO MINDFULNESS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	
Adriana Peixoto Cardoso Guerra	
Thais Cidália Vieira Gigonzac	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305012">https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305012</a>	
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>23</b>
O PAPEL DE SOCS3 EM DISTÚRBIOS METABÓLICOS NA HEPATITE C CRÔNICA: REVISÃO DA LITERATURA	
Thais de Oliveira Consuli	
Luísa Hoffmann	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305013">https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305013</a>	
<b>CAPÍTULO 4 .....</b>	<b>39</b>
OBESIDADE MONOGÊNICA NÃO SINDRÔMICA: DOS GENES À TERAPIA	
Kaio Cezar Rodrigues Salum	
Fabiana Barzotto Kohlrausch	
Ana Carolina Proença da Fonseca	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305014">https://doi.org/10.22533/at.ed.7932305014</a>	
<b>SOBRE O ORGANIZADOR .....</b>	<b>57</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO .....</b>	<b>58</b>

# OBESIDADE MONOGÊNICA NÃO SINDRÔMICA: DOS GENES À TERAPIA

Data de submissão: 08/11/2022

Data de aceite: 02/01/2023

### **Kaio Cezar Rodrigues Salum**

Universidade Federal Fluminense  
Niterói - RJ  
<https://orcid.org/0000-0002-7079-6601>

### **Fabiana Barzotto Kohlrausch**

Universidade Federal Fluminense  
Niterói - RJ  
<http://lattes.cnpq.br/7152429222427739>

### **Ana Carolina Proença da Fonseca**

Instituto Oswaldo Cruz  
Rio de Janeiro – RJ  
<http://lattes.cnpq.br/1794323070101460>

**RESUMO:** A obesidade é um dos maiores problemas de saúde pública, afetando mais de 650 milhões de pessoas no mundo. A forma comum de obesidade é poligênica e multifatorial. No entanto, formas raras e monogênicas já foram identificadas em humanos. A obesidade monogênica não síndrômica (OMNS) é causada por variantes patogênicas que afetam a via leptina-melanocortina, responsável pela sensação de apetite, saciedade e gasto energético basal do corpo. Diversos estudos apontam que variantes em genes que atuam nesta via explicam 10% dos casos de obesidade grave e início precoce. Todas as variantes

foram encontradas em 14 genes, sendo o *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *PCSK1* e *MC4R* os mais estudados. Neste contexto, o presente capítulo visa apresentar uma revisão abrangente cobrindo os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da OMNS, bem como os recentes avanços e as perspectivas futuras de tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Obesidade monogênica não síndrômica; via leptina-melanocortina; variantes patogênicas; setmelanotide; metreleptina;

**ABSTRACT:** Obesity is one of the biggest health problems, affecting more than 650 million people worldwide. The most common form of obesity is polygenic and multifactorial. However, rare monogenic forms have been identified in humans. Nonsyndromic monogenic obesity (NSMO) is caused by pathogenic variants affecting the leptin-melanocortin pathway, responsible for controlling appetite, satiety, and body energy expenditure. Several studies point out that variants in genes acting on this pathway explain 10% of early and severe obesity. All variants were found in 14 genes, including *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *PCSK1* and *MC4R*. Therefore, this chapter aim to introduce a comprehensive review

covering the mechanisms involved in NSMO, as well as recent advances and future treatment perspectives.

**KEYWORDS:** Non-syndromic monogenic obesity; leptin-melanocortin pathway; pathogenic variants; setmelanotide; metreleptin

## 1 | INTRODUÇÃO

A obesidade é reconhecida como um dos maiores problemas de saúde do século XXI, afetando tanto países desenvolvidos como em desenvolvimento (DI CESARE et al., 2016; WHO, 2022). Essa doença é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura no corpo, definida pelo Índice de Massa Corporal (IMC) maior ou igual a 30kg/m<sup>2</sup>. Globalmente, a prevalência dessa doença triplicou nas últimas quatro décadas, e ainda hoje o seu enfrentamento é um desafio. Os últimos dados publicados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) estimam que pelo menos 671 milhões de adultos e 124 milhões de crianças (5 – 19 anos) apresentavam obesidade em 2016. Além disso, 39 milhões de crianças com menos de 5 anos de idade estavam acima do peso em 2020 (WHO,2022). Essa situação é apenas um alarme, visto que uma projeção indica que mais de 1 bilhão de pessoas terão obesidade em 2025 (20% da população mundial) (ABARCA-GÓMEZ et al., 2017). No Brasil o cenário não é diferente, pois houve um aumento de mais de 10% entre 2006 e 2021. Os dados recentes publicados pela Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) indicam que 22,35% da população de adultos apresenta obesidade (<http://plataforma.saude.gov.br/vigitel/>).

A obesidade é uma condição que afeta o bem estar, por causar ou agravar muitos problemas de saúde (XIA; GRANT, 2013). Esta doença pode reduzir a expectativa de vida devido sua associação a diversas doenças crônicas, como diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão, doenças cardiovasculares e alguns tipos de cânceres (WHO,2022). Mais recentemente, esse aumento do peso também foi associado a um maior risco para as formas mais graves e hospitalizações causadas por COVID-19 e Influenza (ZHAO et al., 2020).

O aumento de peso que vem ocorrendo com a população é devido a grande transição social e econômica do mundo, no qual o surgimento da indústria e o advento da tecnologia levou a uma força de trabalho mais urbanizada, sedentária e com uma carga horária prolongada. Essas modificações resultaram um menor tempo para preparar o alimento, consumi-lo e de praticar atividades físicas; possibilitando a comercialização de alimentos processados com maior teor de gordura (PINTO et al., 2018; SWINBURN et al., 2011). Apesar da importância desses fatores ambientais, diversas evidências têm sugerido um forte componente genético desempenhando um papel crucial no risco de um indivíduo desenvolver obesidade ao estar exposto a um “ambiente obesogênico” (FRAZIER-WOOD; WANG, 2016).

Estudos prévios com gêmeos, famílias e pessoas adotadas apontam a obesidade como um traço com herdabilidade de 40-70% (BOUCHARD et al., 1990, 1994; STUNKARD et al., 1986). Classicamente, a obesidade pode ser dividida em duas principais categorias baseadas na etiologia genética: poligênica e monogênica. A forma comum, encontrada na maior parte dos indivíduos com obesidade, é poligênica e complexa. Esta é ocasionada pela ação conjunta de variantes em múltiplos genes que podem aumentar ou diminuir a suscetibilidade ao desenvolvimento de obesidade. No entanto, esse fenótipo só se desenvolve se os indivíduos estiverem inseridos em um ambiente obesogênico, ou seja, propício ao desbalanço energético (HINNEY, 2018; WALLLEY, 2009).

A forma monogênica é rara, e causada por variações em um único gene que resulta no desenvolvimento de obesidade grave e precoce (no início da infância). Estas variações genéticas podem ser alterações estruturais (cromossômicas ou genômicas) ou variantes gênicas pontuais, sendo transmitidas através de heranças autossômicas ou ligadas ao cromossomo X (BOCHUKOVA et al., 2010; DA FONSECA et al., 2021; DOCHE et al., 2012; HOLDER; BUTTE; ZINN, 2000). Esta forma pode ser caracterizada como síndrômica, quando está associada à deficiência intelectual, dismorfias e alterações em órgãos específicos; ou como não síndrômica, quando a variação genética acarreta em hiperfagia, obesidade precoce e algumas alterações neuroendócrinas (DA FONSECA et al., 2017; PIGEYRE; MEYRE, 2018).

Ainda hoje, um dos grandes desafios da ciência e medicina é identificar os pacientes com obesidade monogênica não síndrômica (OMNS) dentro do grupo caracterizado como poligênico. Essa dificuldade pode ser explicada pela falta de conhecimento sobre essa forma genética e também por poucos estudos focados no diagnóstico e na caracterização desse grupo, o que possibilitaria identificar biomarcadores para a doença (DA FONSECA; BOZZA; CABELLO, 2020; SALUM et al., 2020, 2021). Neste contexto, o presente capítulo visa realizar uma revisão sobre o tema, trazendo as principais formas e os tratamentos disponíveis.

## 2 | VIA LEPTINA-MELANOCORTINA

Desde o início do século XX, diversos estudos experimentais e clínicos investigavam o envolvimento do hipotálamo na regulação da saciedade, apetite e gasto energético. Inicialmente, experimentos que causavam danos no hipotálamo de ratos e gatos foram associados a modificações no peso corporal. O efeito de aumento ou diminuição do peso dependia do tamanho da lesão e/ou da área do hipotálamo que era afetada (ANAND; BROBECK, 1951; HETHERINGTON; RANSON, 1940). Em seres humanos, pacientes com tumores na região hipotalâmica apresentavam obesidade, indicando um papel importante desta região no controle do balanço energético (DAOUSI et al., 2005). Posteriormente, um sistema específico nesta região do cérebro foi descoberto, conhecido como via leptina-

melanocortina.

Esse sistema possui uma arquitetura complexa de regulação neuronal e hormonal através da tríade estômago-cérebro-tecido adiposo. Neste contexto, a via leptina-melanocortina atua por meio do recebimento de sinais periféricos sobre o estoque de energia do corpo, e integra essas informações a um circuito neuronal dentro do hipotálamo (CONE, 2005; LARDER; LIM; COLL, 2014). Este circuito apresenta dois grupos diferentes de neurônios localizados no núcleo arqueado (ARC), que possuem ações antagônicas com relação a sensação de saciedade, apetite e do gasto energético, a fim de controlar a homeostasia energética do organismo. Assim, esse circuito é dividido em via orexígena e anorexígena, agindo como “acelerador e freio” da ingestão alimentar e do gasto energético basal, respectivamente (DAMIANI; DAMIANI, 2011; VETTER et al., 2010).

A via orexígena é ativada quando o corpo está em jejum, com restrição calórica ou com uma diminuição do estoque de energia. Ao iniciar esses sinais, o estômago secreta grelina que atravessa a barreira hematoencefálica e se liga ao seu receptor (GHSR) localizado em neurônios orexígenos. Este estímulo aumenta a produção de neuropeptídeo Y (NPY) e proteína relacionada à aguti (AgRP), que por sua vez estimulam receptores localizados em neurônios no núcleo paraventricular (PVN) do hipotálamo. O AgRP atua como um antagonista do receptor de melanocortina 4 (MC4R), enquanto que o NPY estimula seu receptor Y1R, resultando na completa ativação da via orexígena. Como resultado ocorre o aumento do apetite e a diminuição do gasto energético basal (CONE, 2005; MORTON et al., 2006; SUTTON; MYERS; OLSON, 2016).

Por outro lado, quando o corpo tem um excesso de adiposidade ou devido a uma reposição energética, ocorre a ativação da via anorexígena. Inicialmente, o tecido adiposo branco secreta leptina, que atravessa a barreira hematoencefálica e se liga ao seu receptor (LEPR). Este receptor está presente nos neurônios na via orexígena, os quais atuam inibindo esse sistema; e também em neurônios na via anorexígena, estimulando-a. Nesses neurônios ocorre o aumento da expressão de pró-opiomelanocortina (POMC), que é clivado em hormônio estimulante de melanócito  $\alpha$  (MSH $\alpha$ ) pela proteína convertase 1/3 (PC1/3). Esses neurônios também se projetam para o PVN, onde o MSH $\alpha$  estimula MC4R, potencializando o sinal de saciedade. Como resultado ocorre a diminuição da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético basal do corpo (ASAI et al., 2013; SMITH; FUNDER, 1988; TAO, 2005; VETTER et al., 2010; XU et al., 2003). Desta forma, o sistema leptina-melanocortina integra as informações sobre status nutricional do corpo com o circuito neuronal, atuando através de modificações comportamentais para manter o balanço energético do corpo (COLL; FAROOQI; O'RAHILLY, 2007; CONE, 2005; VETTER et al., 2010) (**Figura 1**).

Interessantemente, a desregulação do apetite devido à supressão ou perda de sinais da via anorexígena resulta em obesidade grave e de início na infância (KANSRA; LAKKUNARAJAH; JAY, 2021; KRUDE et al., 2003; LE BEYEC et al., 2013). Dessa forma,

a OMNS é caracterizada como um grupo de desordens genéticas causadas por variantes patogênicas nos genes que atuam na via leptina-melanocortina, desregulando a ingestão alimentar e o metabolismo energético (KANSRA; LAKKUNARAJAH; JAY, 2021).

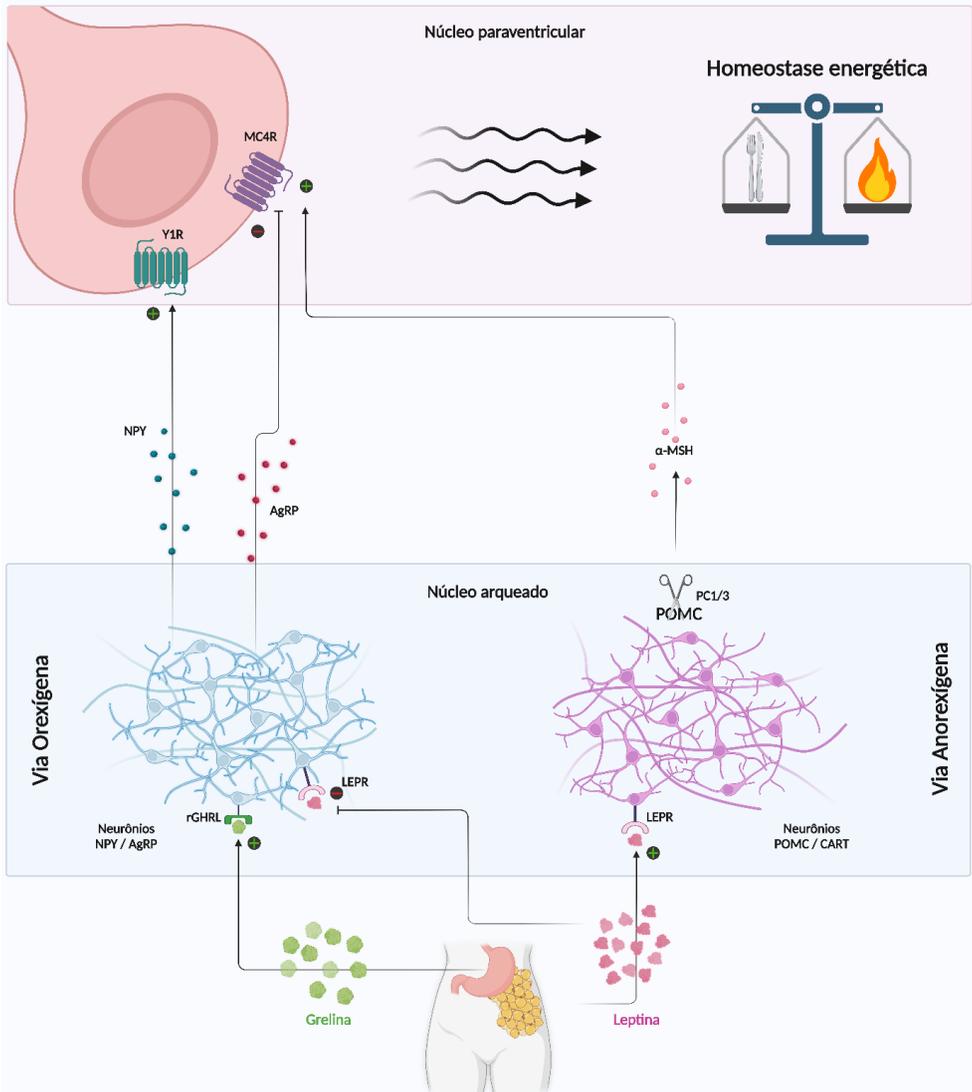


Figura 1: Esquematização da via leptina-melanocortina.

Created with BioRender.com

### 3 | FORMAS GENÉTICAS DA OMNS

Nos últimos anos, diversas variantes foram identificadas em genes da via leptina-melanocortina, resultando em hiperfagia, obesidade grave e de início precoce, e em alguns

casos, desordens endócrinas e imunológicas. Todas essas variantes foram encontradas em 14 genes, e suas informações se encontram resumidas na **Tabela 1** (LOSS et al., 2022). Dentre esses genes, os pacientes que apresentam variantes no *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *PCSK1* e *MC4R*, podem se beneficiar de tratamentos farmacológicos.

<b>Genes</b>	<b>Localização cromossômica</b>	<b>Herança</b>	<b>Função do transcrito</b>	<b>Fenótipos adicionais</b>	<b>Referência</b>
<b><i>LEP</i></b>	7q32.1	Autossômica recessiva	Inicia a via anorexígena e inibe a via orexígena	Baixos níveis/ausência de leptina, resistência à insulina, dislipidemia, suscetibilidade a doenças infecciosas e hipogonadismo hipogonadotrópico	(MONTAGUE et al., 1997; PAZ-FILHO et al., 2010)
<b><i>LEPR</i></b>	1p31.3	Autossômica recessiva	Receptor de leptina	Disfunções imunológicas, hipogonadismo hipogonadotrópico, anormalidades no crescimento e hipotireoidismo	(CLÉMENT et al., 1998; FAROOQI et al., 2007b; NIAZI et al., 2018)
<b><i>ADCY3</i></b>	2p23.3	Autossômica recessiva	Regulação da atividade AMP cíclico	Leve prejuízo intelectual, interrompimento do ciclo menstrual e resistência à insulina	(GRARUP et al., 2018; SAEED et al., 2018)
<b><i>PCSK1</i></b>	5q15	Autossômica recessiva / dominante	Processamento proteolítico precursores neuroendócrinos	Diabetes insipidus, deficiência hormonal de crescimento, diarreia malabsorptiva, hipogonadismo, insuficiência adrenal e hipotireoidismo	(FAROOQI et al., 2007a)
<b><i>POMC</i></b>	2p23.3	Autossômica recessiva	Precursor pleitrópico que atua na sinalização de MC4R e modulação adrenal	Insuficiência adrenal e anormalidades de pigmentação	(KÜHNEN et al., 2016)
<b><i>TUB</i></b>	11p15.4	Autossômica recessiva	Modula neuropeptídeos anorexígenos	Distrofia da retina	(BORMAN et al., 2014)
<b><i>SH2B1</i></b>	16p11.2	Autossômica dominante	Atua na sinalização adjacente a <i>LEPR</i> e outros receptores do tipo tirosina quinases e janus quinase	Resistência à insulina, comportamentos agressivos, isolamento social e atraso no desenvolvimento da fala	(DOCHE et al., 2012; RUI, 2014)
<b><i>MC4R</i></b>	18q21.3	Autossômica co/dominante	Atua na resposta aos estímulos anorexígenos e orexígenos, controlando a saciedade e o gasto energético corporal	Hiperinsulinemia, aumento do crescimento linear ou apresentação de obesidade isolada	(DOULLA et al., 2014; FAROOQI et al., 2003; FONSECA et al., 2019; SALUM et al., 2020)
<b><i>MRAP2</i></b>	6q14.3	Autossômica dominante	Potencializa a sinalização de receptores de melanocortina	Idade óssea avançada e aumento do crescimento	(PIGEYRE; MEYRE, 2018; SCHONNOP et al., 2016)

<b>KSR2</b>	12q24	Autossômica dominante	Envolvido na sinalização celular associada na regulação da saciedade, adiposidade e glicemia	Baixa frequência cardíaca, redução da taxa metabólica basal e resistência à insulina	(COSTANZO-GARVEY et al., 2009; PEARCE et al., 2013; PIGEYRE; MEYRE, 2018)
<b>SIM1</b>	6q16.3	Autossômica dominante	Regula o desenvolvimento e funções desempenhadas pelo núcleo paraventricular	Crescimento linear acelerado, déficit cognitivo e comportamentos do espectro autista	(HOLDER et al., 2004; NOVOSELOVA; CHAN; CLARK, 2018)
<b>BDNF</b>	11p13	Autossômica dominante	Modula o desenvolvimento, a diferenciação e a sobrevivência neuronal	Hiperatividade e anormalidades no desenvolvimento cognitivo	(GRAY et al., 2006)
<b>NTRK2</b>	9q22.1	Autossômica dominante	Receptor BDNF	Atraso no desenvolvimento, prejuízo na memória de curto prazo e na resposta a estímulos externos	(YEO et al., 2004)
<b>LRP2</b>	2q31.1	Autossômica dominante	Liga-se à isoforma b de LEPR e inicia a sinalização de STAT3	Atraso puberal, níveis elevados de prolactina, crescimento linear diminuído, hipotireoidismo e resistência à insulina	(PAZ-FILHO et al., 2014)

Tabela 1. Genes associados à OMNS

### LEP

A deficiência congênita de leptina decorrente de mutações monogênicas em *LEP* (7q32.1) foi a primeira causa de OMNS descrita em humanos (MONTAGUE et al., 1997). Essa deficiência é herdada de forma autossômica recessiva, sendo extremamente rara e majoritariamente identificada em populações altamente consanguíneas, como em famílias de origem paquistanesa, correspondente a mais de 65% dos casos relatados (SALUM et al., 2021). Portadores dessa deficiência apresentam características fenotípicas que incluem principalmente prejuízo no controle do gasto energético corporal e hiperfagia, levando ao desenvolvimento de obesidade, além de hiperinsulinemia, hipotireoidismo, desordens inflamatórias e imunes, disfunções simpáticas e atraso ou ausência do desenvolvimento puberal (FAROOQI; O'RAHILLY, 2014; MONTAGUE et al., 1997; PIGEYRE; MEYRE, 2018). A variante patogênica de maior frequência é a  $\Delta G133$  (p.g133\_VfsX14), uma mutação frameshift identificada em 37 indivíduos de origem paquistanesa (FAROOQI et al., 2002; FATIMA et al., 2011; GIBSON et al., 2004; MONTAGUE et al., 1997; SAEED et al., 2012, 2014, 2015). Na América Latina, uma variante patogênica não sinônima foi identificada em duas irmãs de origem colombiana (SAEED et al., 2015). Até o presente momento, nenhuma variante monogênica em *LEP* foi identificada na população brasileira (DA FONSECA et al., 2021; SALUM et al., 2021)

## LEPR

O gene *LEPR* é responsável por codificar seis isoformas da proteína transmembrana que atua como receptor de leptina (RLa-RLf), que atuam de forma pleiotrópica. Destas, a isoforma RLb, caracterizada por ser a mais longa (1162 aminoácidos), é principalmente expressa no hipotálamo e se liga ao hormônio leptina, iniciando a sinalização da via anorexígena (PEELMAN et al., 2014; PERNER et al., 2019). Identificado no locus 1p31 (FAIRBROTHER et al., 2018), variantes deletórias em *LEPR* resultam na segunda forma mais comum de obesidade monogênica, podendo ser herdada em homozigose ou em heterozigose composta (BERGER; KLÖTING, 2021; HUVENNE et al., 2015; MAZEN et al., 2011). Em 1998 a primeira mutação em *LEPR* associada à OMNS foi descrita. Tratava-se de uma substituição G/A em uma região doadora de *splice* no exon 16, resultando em uma proteína truncada, faltando os domínios transmembrana e intracelular (CLÉMENT et al., 1998). Indivíduos portadores de alelos patogênicos em *LEPR* apresentam fenótipo semelhante aos indivíduos carreadores de variantes em *LEP*, além de elevados níveis séricos de leptina (FAROOQI et al., 2007).

## PCSK1

O gene pró-proteína convertase subtilisina/kexina tipo 1 (*PCSK1*) está localizado no braço longo do cromossomo 5.15, e codifica um grupo de serina-proteases do tipo subtilisina, dentre elas, o pró-hormônio convertase 1/3 (PC 1/3). Este atua como uma importante endoprotease altamente expressa no hipotálamo, agindo no processamento de precursores neuroendócrinos em suas formas ativas (JANSEN et al., 1995), como na clivagem de POMC em  $\alpha$ -MSH. Desta forma, a adequada codificação de *PCSK1* se faz crucial para transdução da via leptina-melanocortina (DA FONSECA et al., 2017; VETTER et al., 2010). Alterações patogênicas neste gene são associadas principalmente a quadros de diarreia e desnutrição no início da vida, entretanto, posteriormente estes indivíduos apresentam hiperfagia com conseqüente desenvolvimento de obesidade (RAMOS-MOLINA; MARTIN; LINDBERG, 2016). A deficiência de *PCSK1* já foi observada apresentando uma herança autossômica recessiva e dominante (LÖFFLER et al., 2017; PHILIPPE et al., 2015; VAN DIJCK et al., 2022; FAROOQI et al., 2007; HARTER et al., 2016). E de forma interessante, temos alguns relatos na literatura de heterozigose composta (FRANK et al., 2013; JACKSON et al., 1997; O'RAHILLY et al., 1995). Um dos primeiros relatos de OMNS causa por variantes em *PCSK1* descreveu uma heterozigose composta. O probando foi identificado com uma mutação missense G/A no códon 483, promovendo retenção da proteína no retículo endoplasmático, e uma mutação *frameshift* no intron 5, resultando em um códon de parada prematuro (JACKSON et al., 1997).

## POMC

A proopiomelanocortina é uma proteína precursora pleiotrópica constituída de 267 aminoácidos, codificada pelo gene *POMC*, mapeado no cromossomo 2p23.3 (MILLINGTON, 2006; ZHAN, 2018). No sistema nervoso central, os éxons 2 e 3 de *POMC* são traduzidos e expressos principalmente na glândula pituitária, núcleo do hipotálamo e tronco cerebral (MILLINGTON, 2007). Como descrito anteriormente, POMC é processado em  $\alpha$ -MSH, que atua na etapa pós-prandial, promovendo a saciedade por meio da interação com o *MC4R* (BALDINI; PHELAN, 2019). Já foram identificadas a perda de função de POMC causadas por variantes herdadas tanto em homozigose quanto em heterozigose, causando disfunção adrenal, anormalidades pigmentares congênitas, como presença de pelos avermelhados, além de obesidade (DA FONSECA et al., 2021; FAROOQI et al., 2006; KRUDE et al., 1998; MENCARELLI et al., 2012; NALBANTOĞLU et al., 2022). Na população brasileira foram identificadas 4 variantes raras, sendo três variantes não sinônimas em heterozigose [p.(Asp53Gly), p.(Phe87Leu) e p.(Arg90Leu)], e uma inserção de 9 pares de base em homozigose (p.Gly99\_Ala100insSerSerGly). As variantes p.(Phe87Leu) e p.(Arg90Leu) estão localizadas em regiões altamente conservadas do gene e foram encontradas somente na população obesa. Em análises de predição de risco, estas foram classificadas como potencialmente deletérias. Quanto a variante p.(Asp53Gly) e inserção de 9pb, foram rastreadas em eutróficos e classificadas como potencialmente benignas (DA FONSECA et al., 2021).

## MC4R

O receptor MC4R apresenta 332 aminoácidos e é codificado pelo gene de mesmo nome, localizado na posição 18q21.3. O *MC4R* é amplamente expresso no sistema nervoso central, principalmente no hipotálamo, onde tem papel essencial na manutenção do balanço energético corporal (HUSZAR et al., 1997; LARDER; LIM; COLL, 2014; MORTON et al., 2006). As mutações nesse gene foram identificadas em 1998 (YEO et al., 1998), e são herdadas de maneira autossômica codominante (FAROOQI et al., 2003; FAROOQI, 2015; YEO et al., 2003). Dados recentes sobre essa deficiência indicam que é a forma mais comum de obesidade genética, com prevalência de aproximadamente 5% dos casos de obesidade grave infantil (DA FONSECA et al., 2017; MELCHIOR et al., 2012; MIRAGLIA DEL GIUDICE et al., 2002; SAEED et al., 2015). Estudos na população brasileira identificaram duas mutações raras potencialmente patogênicas [(p.Met1? e p.(Ala175Thr)] em *MC4R*. Todas as variantes foram rastreadas em probandos com obesidade grave e candidatos a cirurgia bariátrica pelo SUS (FONSECA et al., 2019; SALUM et al., 2020).

## 4 | TRATAMENTO

O tratamento de pacientes com obesidade é dificultado pela hiperfagia persistente levando ao ganho de peso, o que torna a perda de peso extremamente desafiadora. Desde a descoberta da via da leptina/melanocortina, as inovações farmacológicas mais recentes para o tratamento da OMNS utilizam essa via como alvo terapêutico.

Com base nos estudos em camundongos obesos por variantes patogênicas em *LEP*, nos quais a reposição da leptina levou a mudanças importantes no peso, hiperinsulinemia, níveis de corticosterona e problemas de infertilidade nesses animais, os primeiros pacientes com deficiência de leptina foram tratados com leptina sintética (metreleptina) (Kühnen et al., 2020). Semelhante ao modelo animal, este tratamento levou a uma restauração da via, e a perda de peso foi observada dentro de 2 semanas e mantida durante todos os períodos de tratamento (Farooqi et al., 1999). Os estudos realizados posteriormente, corroboram esses resultados, nos quais os pacientes tratados mostraram redução do peso corporal, da hiperfagia, dos níveis de insulina plasmática e colesterol total (Farooqi et al., 2002; Gibson et al., 2004; Licinio et al., 2004; Farooqi et al., 2007; Walbitsch et al., 2015). No entanto, observou-se que apenas os pacientes portadores de variantes muito raras no gene *LEP* respondem ao tratamento com leptina (Salum et al., 2021). Portanto, outra opção de tratamento farmacológico vem sendo testada em pacientes obesos, o setmelanotídeo.

O setmelanotídeo é um agonista de MC4R testado em pacientes com deficiências na via da leptina/melanocortina. Inicialmente testado em modelos animais obesos, esse medicamento mostrou uma diminuição na ingestão alimentar e aumento no gasto energético, levando a perda de peso significativa, sem efeitos adversos principalmente na pressão sanguínea e taxa cardíaca (Kievit et al., 2013). Em humanos, pacientes tratados com setmelanotídeo mostraram redução do peso e da hiperfagia, através da restauração das funções de MC4R e da sinalização da melanocortina em indivíduos homocigotos para mutações em *POMC* ou *LEPR* (Kuhnen et al 2016; Clement et al., 2018; Clement et al., 2020).

## 5 | CONCLUSÃO

A OMNS é causada por variantes patogênicas em genes que atuam na via leptina-melanocortina. Apesar de ser vista como uma forma rara, acredita-se que a maior parte dos indivíduos são subdiagnosticados ou erroneamente diagnosticados como a forma poligênica da doença. No entanto, com a identificação de variantes patogênicas nestes pacientes é possível ter um manejo clínico mais adequado, o aconselhamento genético para o paciente e familiares, bem como em alguns casos a possibilidade de se beneficiarem de tratamentos farmacológicos, que resultará em uma melhor qualidade e expectativa de vida.

## REFERÊNCIAS

ABARCA-GÓMEZ, L. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, 2017.

ALBUQUERQUE, D. et al. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. **Molecular genetics and genomics**, v. 290, p. 1991, 2015.

ANAND, B. K.; BROBECK, J. R. Hypothalamic Control of Food Intake in Rats and Cats. **The Yale Journal of Biology and Medicine**, v. 24, n. 2, p. 123–140, 1951.

ARAUJO, M. d. F. J. P. Violência e abuso sexual na família. *Psicologia em estudo* p. 3-11, 2002

ASAI, M. et al. Loss of function of the melanocortin 2 receptor accessory protein 2 is associated with mammalian obesity. **Science (New York, N.Y.)**, v. 341, n. 6143, p. 275–8, 2013.

BALDINI, G.; PHELAN, K. D. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. **Journal of Endocrinology**, v. 241, n. 1, p. R1–R33, 2019.

BERGER, C.; KLÖTING, N. Leptin Receptor Compound Heterozygosity in Humans and Animal Models. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, 2021.

BOCHUKOVA, E. G. et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. **Nature**, v. 463, n. 7281, p. 666–670, 2010.

BORMAN, A. D. et al. A homozygous mutation in the TUB gene associated with retinal dystrophy and obesity. **Human mutation**, v. 35, n. 3, p. 289–293, 2014.

BOUCHARD, C. et al. The Response to Exercise with Constant Energy Intake in Identical Twins. **Obesity Research**, v. 2, n. 5, p. 400–410, 1994.

BOUCHARD, C. et al. The Response to Long-Term Overfeeding in Identical Twins. **New England Journal of Medicine**, v. 322, n. 21, p. 1477–1482, 1990.

CLÉMENT, K. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**, v. 392, n. 6674, p. 398–401, 1998.

CLÉMENT, K. et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**, v. 392, n. 6674, p. 398–401, 1998.

CLÉMENT, K. et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. **The Lancet Diabetes & Endocrinology**, v. 8, n. 12, p. 960-970, 2020.

CLÉMENT, K. et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. **Nature medicine**, v. 24, n. 5, p. 551-555, 2018.

COLL, A. P.; FAROOQI, I. S.; O'RAHILLY, S. The hormonal control of food intake. **Cell**, v. 129, n. 2, p. 251–262, 2007.

CONE, R. D. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. **Nature neuroscience**, v. 8, n. 5, p. 571–8, 2005.

COSTANZO-GARVEY, D. L. et al. KSR2 is an essential regulator of AMP kinase, energy expenditure, and insulin sensitivity. **Cell metabolism**, v. 10, n. 5, p. 366–378, 2009.

DA FONSECA, A. C. P. et al. A Rare Potential Pathogenic Variant in the BDNF Gene is Found in a Brazilian Patient with Severe Childhood-Onset Obesity. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. 14, p. 11, 2021.

DA FONSECA, A. C. P. et al. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 31, n. 10, p. 1549–1561, 2017.

DA FONSECA, A. C. P. et al. Study of LEP, MRAP2 and POMC genes as potential causes of severe obesity in Brazilian patients. **Eating and weight disorders: EWD**, v. 26, n. 5, p. 1399–1408, 2021.

DA FONSECA, A. C. P.; BOZZA, P. T.; CABELLO, P. H. Genetic Profiles in the Obese Population. **Obesity and Diabetes**, p. 107–125, 2020.

DAMIANI, D.; DAMIANI, D. Sinalização cerebral do apetite. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 2, p. 138–145, 2011.

DAOUSI, C. et al. Endocrine and neuroanatomic features associated with weight gain and obesity in adult patients with hypothalamic damage. **American Journal of Medicine**, v. 118, n. 1, p. 45–50, 2005.

DI CESARE, M. et al. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. **The Lancet**, v. 387, n. 10026, p. 1377–1396, 2016.

DOCHE, M. E. et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. **The Journal of clinical investigation**, v. 122, n. 12, p. 4732–4736, 2012.

DOULLA, M. et al. A novel MC4R mutation associated with childhood-onset obesity: A case report. **Paediatrics & Child Health**, v. 19, n. 10, p. 515–518, 2014.

FAIRBROTHER, U. et al. Genetics of Severe Obesity. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 10, p. 1–9, 2018.

FAROOQI, I. S. et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. **The New England journal of medicine**, v. 356, n. 3, p. 237–247, 2007.

FAROOQI, I. S. et al. Clinical Spectrum of Obesity and Mutations in the Melanocortin 4 Receptor Gene. **New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 12, p. 1085–1095, 2003.

FAROOQI, I. S. et al. Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans. **Diabetes**, v. 55, n. 9, p. 2549–2553, set. 2006.

FAROOQI, I. S.; O'RAHILLY, S. 20 YEARS OF LEPTIN: Human disorders of leptin action. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 1, p. T63–T70, 2014.

FAROOQI, I. S. et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. **The Journal of clinical investigation**, v. 110, n. 8, p. 1093–1103, 2002.

FAROOQI, I. S. et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. **New England journal of medicine**, v. 341, n. 12, p. 879–884, 1999.

FAROOQI, I. S. et al. Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n. 9, p. 3369–3373, 2007.

FAROOQI, S. I. Genetic, molecular and physiological mechanisms involved in human obesity: Society for endocrinology medal lecture 2012. **Clinical Endocrinology**, v. 82, n. 1, p. 23–28, 2015.

FATIMA, W. et al. Leptin deficiency and leptin gene mutations in obese children from Pakistan. **International Journal of Pediatric Obesity**, v. 6, n. 5–6, p. 419–427, out. 2011.

FONSECA, A. C. P. et al. Identification of the MC4R start lost mutation in a morbidly obese Brazilian patient. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, v. Volume 12, p. 257–266, 2019.

RANK, G. R. et al. Severe obesity and diabetes insipidus in a patient with PCSK1 deficiency. **Molecular genetics and metabolism**, v. 110, n. 1–2, p. 191–194, set. 2013.

FRAZIER-WOOD, A. C.; WANG, Z. Genetics of obesity. **Metabolic syndrome: a comprehensive textbook**, p. 123–140, 2016.

GIBSON, W. T. et al. Congenital Leptin Deficiency Due to Homozygosity for the  $\Delta 133G$  Mutation: Report of Another Case and Evaluation of Response to Four Years of Leptin Therapy. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 89, n. 10, p. 4821–4826, out. 2004.

GRARUP, N. et al. Loss-of-function variants in ADCY3 increase risk of obesity and type 2 diabetes. **Nature Genetics**, v. 50, n. 2, p. 172–174, 2018.

GRAY, J. et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. **Diabetes**, v. 55, n. 12, p. 3366–71, 2006.

HARTER, B. et al. Early Clinical Diagnosis of PC1/3 Deficiency in a Patient With a Novel Homozygous PCSK1 Splice-Site Mutation. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 62, n. 4, p. 577–580, 2016.

HETHERINGTON, A. W.; RANSON, S. W. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. **The Anatomical Record**, v. 78, n. 2, p. 149–172, 1940.

HINNEY, A.; GIURANNA, J. Polygenic obesity. **Pediatr. Obes.** [S.l.]: Springer, 2018. p. 183–202.

HOLDER, J. L. et al. Sim1 gene dosage modulates the homeostatic feeding response to increased dietary fat in mice. **American journal of physiology. Endocrinology and metabolism**, v. 287, n. 1, 2004.

HOLDER, J. L.; BUTTE, N. F.; ZINN, R. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. **Human molecular genetics**, v. 9, n. 1, p. 101–108, 2000.

HUSZAR, D. et al. Targeted Disruption of the Melanocortin-4 Receptor Results in Obesity in Mice. **Cell**, v. 88, n. 1, p. 131–141, 1997.

HUVENNE, H. et al. Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a  $\Delta$ Exon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a founder effect. **The Journal of clinical endocrinology and metabolism**, v. 100, n. 5, p. E757–E766, 2015.

JACKSON, R. S. et al. Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene. **Nature genetics**, v. 16, n. 3, p. 303–306, 1997.

JANSEN, E. et al. Neuroendocrine-specific expression of the human prohormone convertase 1 gene. Hormonal regulation of transcription through distinct cAMP response elements. **The Journal of biological chemistry**, v. 270, n. 25, p. 15391–15397, 1995.

KANSRA, A. R.; LAKKUNARAJAH, S.; JAY, M. S. Childhood and adolescent obesity: a review. **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, p. 581461, 2021.

KIEVIT, Paul et al. Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulin resistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques. **Diabetes**, v. 62, n. 2, p. 490-497, 2013.

KRUDE, H. et al. Obesity Due to Proopiomelanocortin Deficiency: Three New Cases and Treatment Trials with Thyroid Hormone and ACTH4-10. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 88, n. 10, p. 4633–4640, 2003.

KRUDE, H. et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. **Nature genetics**, v. 19, n. 2, p. 155–157, 1998.

KÜHNEN, P. et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. **New England Journal of Medicine**, v. 375, n. 3, p. 240–246, 2016.

LARDER, R.; LIM, C. T.; COLL, A. P. **Genetic aspects of human obesity**. 1. ed. [s.l.] Elsevier B.V., 2014. v. 124

LE BEYEC, J. et al. Homozygous Leptin Receptor Mutation Due to Uniparental Disomy of Chromosome 1: Response to Bariatric Surgery. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 10.1210/jc.2012-2779, v. 98, n. 2, p. E397–E402, 2013.

LICINIO, Julio et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 101, n. 13, p. 4531-4536, 2004.

LÖFFLER, D. et al. Functional and clinical relevance of novel and known PCSK1 variants for childhood obesity and glucose metabolism. **Molecular Metabolism**, v. 6, n. 3, p. 295–305, 2017.

LOOS, Ruth JF; YEO, Giles SH. The genetics of obesity: from discovery to biology. **Nature Reviews Genetics**, v. 23, n. 2, p. 120-133, 2022.

MAZEN, I. et al. Homozygosity for a novel missense mutation in the leptin receptor gene (P316T) in two Egyptian cousins with severe early onset obesity. **Molecular genetics and metabolism**, v. 102, n. 4, p. 461–464, abr. 2011.

MELCHIOR, C. et al. Clinical and functional relevance of melanocortin-4 receptor variants in obese german children. **Hormone Research in Paediatrics**, v. 78, n. 4, p. 237–246, 2012.

MENCARELLI, M. et al. A novel missense mutation in the signal peptide of the human POMC gene: a possible additional link between early-onset type 2 diabetes and obesity. **European journal of human genetics: EJHG**, v. 20, n. 12, p. 1290–1294, 2012.

MILLINGTON, G. W. M. Proopiomelanocortin (POMC): the cutaneous roles of its melanocortin products and receptors. **Clinical and experimental dermatology**, v. 31, n. 3, p. 407–412, 2006.

MILLINGTON, G. W. M. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. **Nutrition and Metabolism**, v. 4, p. 1–16, 2007.

MIRAGLIA DEL GIUDICE, E. et al. Low frequency of melanocortin-4 receptor (MC4R) mutations in a Mediterranean population with early-onset obesity. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 26, n. 5, p. 647–51, 2002.

MONTAGUE, C. T. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature**, v. 387, n. 6636, p. 903–908, 1997.

MORTON, G. J. et al. Central nervous system control of food intake and body weight. **Nature**, v. 443, n. 7109, p. 289–295, set. 2006.

NALBANTOĞLU, Ö. et al. Screening of non-syndromic early-onset child and adolescent obese patients in terms of LEP, LEPR, MC4R and POMC gene variants by next-generation sequencing. **Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM**, v. 35, n. 8, p. 1041–1050, 2022.

NIAZI, R. K. et al. Identification of novel LEPR mutations in Pakistani families with morbid childhood obesity 11 Medical and Health Sciences 1103 Clinical Sciences. **BMC Medical Genetics**, v. 19, n. 1, 2018.

NOVOSELOVA, T. V; CHAN, L. F.; CLARK, A. J. L. Pathophysiology of melanocortin receptors and their accessory proteins. **Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 32, n. 2, p. 93–106, 2018.

- O'RAHILLY, S. et al. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. **The New England journal of medicine**, v. 333, n. 21, p. 1386–1391, 1995.
- PAZ-FILHO, G. et al. Congenital leptin deficiency: diagnosis and effects of leptin replacement therapy. **Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia**, v. 54, n. 8, p. 690–7, 2010.
- PAZ-FILHO, G. et al. Whole exome sequencing of extreme morbid obesity patients: translational implications for obesity and related disorders. **Genes**, v. 5, n. 3, p. 709–725, 2014.
- PEARCE, L. R. et al. KSR2 mutations are associated with obesity, insulin resistance, and impaired cellular fuel oxidation. **Cell**, v. 155, n. 4, p. 765, 2013.
- PEELMAN, F. et al. 20 YEARS OF LEPTIN: Insights into signaling assemblies of the leptin receptor. **Journal of Endocrinology**, v. 223, n. 1, p. T9–T23, 2014.
- PERNER et al. Roles of JAK2 in Aging, Inflammation, Hematopoiesis and Malignant Transformation. **Cells**, v. 8, n. 8, p. 854, 2019.
- PHILIPPE, J. et al. A nonsense loss-of-function mutation in PCSK1 contributes to dominantly inherited human obesity. **International journal of obesity**, v. 39, n. 2, p. 295–302, 2015.
- PIGEYRE, M.; MEYRE, D. Monogenic obesity. **Contemporary Endocrinology**, p. 135–152, 2018.
- PINTO, K. A. et al. Gender, time use and overweight and obesity in adults: Results of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **PloS one**, v. 13, n. 3, p. e0194190, 2018.
- RAMOS-MOLINA, B.; MARTIN, M. G.; LINDBERG, I. PCSK1 Variants and Human Obesity. In: **Progress in Molecular Biology and Translational Science**. [s.l.] NIH Public Access, v. 140p. 47–74, 2016.
- RUI, L. SH2B1 regulation of energy balance, body weight, and glucose metabolism. **World journal of diabetes**, v. 5, n. 4, p. 511–26, 2014.
- SAEED, S. et al. Changes in levels of peripheral hormones controlling appetite are inconsistent with hyperphagia in leptin-deficient subjects. **Endocrine**, v. 45, n. 3, p. 401–408, 2014.
- SAEED, S. et al. Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. **Obesity**, v. 23, n. 8, p. 1687–1695, 2015.
- SAEED, S. et al. High prevalence of leptin and melanocortin-4 receptor gene mutations in children with severe obesity from Pakistani consanguineous families. **Molecular Genetics and Metabolism**, v. 106, n. 1, p. 121–126, 2012.
- SAEED, S. et al. Loss-of-function mutations in ADCY3 cause monogenic severe obesity. **Nature genetics**, v. 50, n. 2, p. 175–179, 2018.
- SALUM, K. C. R. et al. Identification of a Rare and Potential Pathogenic MC4R Variant in a Brazilian Patient With Adulthood-Onset Severe Obesity. **Frontiers in genetics**, v. 11, p. 1589, 2020.

SALUM, K. C. R. et al. When leptin is not there: a review of what nonsyndromic monogenic obesity cases tell us and the benefits of exogenous leptin. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, p. 722441, 2021.

SCHONNOP, L. et al. Decreased melanocortin-4 receptor function conferred by an infrequent variant at the human melanocortin receptor accessory protein 2 gene. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 24, n. 9, p. 1976–1982, 2016.

SMITH, A. I.; FUNDER, J. W. Proopiomelanocortin processing in the pituitary, central nervous system, and peripheral tissues. **Endocrine Reviews**, v. 9, n. 1, p. 159–179, 1988.

STUNKARD, A. J. et al. An Adoption Study of Human Obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 4, p. 193–198, 1986.

SUTTON, A. K.; MYERS, M. G.; OLSON, D. P. The Role of PVH Circuits in Leptin Action and Energy Balance. **Annual Review of Physiology**, v. 78, n. 1, p. 207–221, 2016.

SWINBURN, B. A. et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. **The Lancet**, v. 378, n. 9793, p. 804–814, 2011.

TAO, Y.-X. Molecular mechanisms of the neural melanocortin receptor dysfunction in severe early onset obesity. **Molecular and cellular endocrinology**, v. 239, n. 1–2, p. 1–14, 2005.

VAN DIJCK, E. et al. Rare Heterozygous PCSK1 Variants in Human Obesity: The Contribution of the p.Y181H Variant and a Literature Review. **Genes**, v. 13, n. 10, p. 1746, 2022.

VETTER, M. L. et al. Behavioral and pharmacologic therapies for obesity. **Nature reviews. Endocrinology**, v. 6, n. 10, p. 578–88, 2010.

WABITSCH, Martin et al. Severe early-onset obesity due to bioinactive leptin caused by a p. N103K mutation in the leptin gene. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 100, n. 9, p. 3227–3230, 2015.

WALLEY, A. J.; ASHER, J. E.; FROGUEL, P. The genetic contribution to non-syndromic human obesity. **Nature reviews. Genetics**, v. 10, n. 7, p. 431–442, 2009.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Obesity and Overweight. WHO (2022). Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acessado em 05 de outubro de 2022

XIA, Q.; GRANT, S. F. A. The genetics of human obesity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1281, n. 1, p. 178–190, 2013.

XU, B. et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. **Nature neuroscience**, v. 6, n. 7, p. 736, 2003.

YEO, G. S. H. et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. **Nature neuroscience**, v. 7, n. 11, p. 1187–1189, 2004.

YEO, G. S. H. et al. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. **Nature Genetics**, v. 20, n. 2, p. 111–112, 1998.

YEO, G. S. H. et al. Mutations in the human melanocortin-4 receptor gene associated with severe familial obesity disrupts receptor function through multiple molecular mechanisms. **Human Molecular Genetics**, v. 12, n. 5, p. 561–574, 2003.

ZHAN, C. POMC neurons: Feeding, energy metabolism, and beyond. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1090, p. 17–29, 2018.

ZHAO, X. et al. Obesity increases the severity and mortality of influenza and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 595109, 2020.

**BENEDITO RODRIGUES DA SILVA NETO** - Possui graduação em Ciências Biológicas pela Universidade do Estado de Mato Grosso (2005), com especialização na modalidade médica em Análises Clínicas e Microbiologia (Universidade Candido Mendes - RJ). Em 2006 se especializou em Educação no Instituto Araguaia de Pós graduação Pesquisa e Extensão. Obteve seu Mestrado em Biologia Celular e Molecular pelo Instituto de Ciências Biológicas (2009) e o Doutorado em Medicina Tropical e Saúde Pública pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (2013) da Universidade Federal de Goiás. Pós-Doutorado em Genética Molecular com concentração em Proteômica e Bioinformática (2014). O segundo Pós doutoramento foi realizado pelo Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Aplicadas a Produtos para a Saúde da Universidade Estadual de Goiás (2015), trabalhando com o projeto Análise Global da Genômica Funcional do Fungo *Trichoderma Harzianum* e período de aperfeiçoamento no Institute of Transfusion Medicine at the Hospital Universitätsklinikum Essen, Germany. Seu terceiro Pós-Doutorado foi concluído em 2018 na linha de bioinformática aplicada à descoberta de novos agentes antifúngicos para fungos patogênicos de interesse médico. Palestrante internacional com experiência nas áreas de Genética e Biologia Molecular aplicada à Microbiologia, atuando principalmente com os seguintes temas: Micologia Médica, Biotecnologia, Bioinformática Estrutural e Funcional, Proteômica, Bioquímica, interação Patógeno-Hospedeiro. Sócio fundador da Sociedade Brasileira de Ciências aplicadas à Saúde (SBCSaúde) onde exerce o cargo de Diretor Executivo, e idealizador do projeto “Congresso Nacional Multidisciplinar da Saúde” (CoNMSaúde) realizado anualmente, desde 2016, no centro-oeste do país. Atua como Pesquisador consultor da Fundação de Amparo e Pesquisa do Estado de Goiás - FAPEG. Atuou como Professor Doutor de Tutoria e Habilidades Profissionais da Faculdade de Medicina Alfredo Nasser (FAMED-UNIFAN); Microbiologia, Biotecnologia, Fisiologia Humana, Biologia Celular, Biologia Molecular, Micologia e Bacteriologia nos cursos de Biomedicina, Fisioterapia e Enfermagem na Sociedade Goiana de Educação e Cultura (Faculdade Padrão). Professor substituto de Microbiologia/Micologia junto ao Departamento de Microbiologia, Parasitologia, Imunologia e Patologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás. Coordenador do curso de Especialização em Medicina Genômica e Coordenador do curso de Biotecnologia e Inovações em Saúde no Instituto Nacional de Cursos. Atualmente o autor tem se dedicado à medicina tropical desenvolvendo estudos na área da micologia médica com publicações relevantes em periódicos nacionais e internacionais.

**B**

Bioinformática 1, 5, 57

Biomarcadores 18, 19, 20, 23, 24, 28, 33, 41

**D**

Dor 9, 10, 11, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 22

**E**

Expressão gênica 9, 10, 15, 18

**G**

Genética 1, 3, 5, 6, 9, 28, 37, 41, 47, 57

**H**

Hepatite C 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35

**I**

Inteligência artificial 1, 3

**M**

Meditação 9, 15, 16, 17, 18, 19, 21

Metreleptina 39, 48

**O**

Obesidade monogênica não sindrômica 39, 41

**P**

Polimorfismos 20, 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35

**S**

Setmelanotide 39, 40, 48, 49

Síndrome metabólica 24, 27, 28, 33, 34, 38

SOCS3 23, 24, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38

**V**

Variantes patogênicas 39, 43, 48

Via leptina-melanocortina 39, 41, 42, 43, 46, 48

# GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

# GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)