

OBESIDADE POLIGÊNICA: DESVENDANDO AS BASES GENÉTICAS

Data de submissão: 06/6/2023

Data de aceite: 03/07/2023

Raisa da Silva Martins

Universidade Grande Rio

Duque de Caxias - RJ

<https://lattes.cnpq.br/0308764486906582>

Izadora Stephanie da Silva Assis

Instituto Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro – RJ

<http://lattes.cnpq.br/5561428680836176>

Ana Carolina Proença da Fonseca

Instituto Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro – RJ

<http://lattes.cnpq.br/1794323070101460>

RESUMO: A obesidade poligênica é uma doença multifatorial que ocorre devido a uma disfunção crônica do balanço energético causando um desequilíbrio constante entre o consumo de alimento e o gasto de energia. Estima-se que atualmente existem, no mundo, mais de um bilhão de obesos. O reconhecimento de uma base genética para a obesidade humana tem direcionado a identificação de genes que atuam em rotas que participam da homeostase energética, controle de massa corporal e deposição de gordura em humanos. Desta forma já foi possível identificar variantes em

genes que predispõe um aumento no IMC, afetam o consumo alimentar e outras medidas antropométricas. Este capítulo visa abordar as características da doença, a principal via de regulação energética e a genética subjacente à predisposição da obesidade poligênica, bem como futuras perspectivas.

PALAVRAS-CHAVE: Obesidade poligênica; Via leptina-melanocortina; IMC; Variantes genéticas.

ABSTRACT: Polygenic obesity is a multifactorial disease that occurs due to a chronic dysfunction of energy balance caused by a prolonged imbalance between food intake and energy expenditure. Currently, it is estimated that there are more than one billion individuals with obesity in the world. Different studies of genetic basis for human obesity led the identification of candidate genes for this disease, which acts on energy homeostasis, body mass control and fat deposition. Thus, it has been possible to identify genetic variants that predispose to increased BMI, affect food consumption and other anthropometric measures. In this context, the present study aims to introduce the obesity characteristics, the main pathway

of energy regulation and the genetics underlying the predisposition to polygenic obesity, as well as future perspectives.

KEYWORDS: Polygenic obesity; Leptin-melanocortin pathway; BMI; Genetic variations.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica de grande impacto na saúde pública e um desafio mundial. A doença é caracterizada por um de balanço energético positivo, onde a energia ingerida excede a energia que é utilizada, ocorrendo assim um acúmulo anormal ou excessivo de gordura que pode comprometer a saúde (CUMMINGS et al., 2003; WHO, 2022). Atualmente, no mundo, existem mais de um bilhão de indivíduos com obesidade, sendo 650 milhões de adultos, 340 milhões de adolescentes e 39 milhões de crianças (menores que 5 anos). Ainda se estima que até 2025 aproximadamente 167 milhões de pessoas se terão obesidade ou estarão com sobrepeso (WHO, 2022). Só no Brasil, em 2022, mais de 6,7 milhões de pessoas desenvolveram essa doença (SISVAN, 2023).

O aumento do peso corporal eleva o risco de muitas doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica, doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, osteoartrite e alguns tipos de câncer (SWINBURN et al., 2011; GBD et al., 2017). Recentemente foi observado que a obesidade é um fator de risco para COVID-19 e que esses indivíduos têm maior risco de hospitalização e de apresentarem sintomas mais graves da doença (ZHAO et al., 2020).

Registros históricos mostram que a obesidade é ancestral e que surgiu antes mesmo do desenvolvimento da agricultura e em todas as culturas. Com a elevação das classes sociais, resultando em melhora nas condições de vida, um aumento do tempo ocioso e uma maior oferta e acesso aos alimentos calóricos, culminou no aumento da prevalência da obesidade mundialmente (Bray, 2014). Contudo, em tempos bem primitivos, considerase que o acúmulo de gordura era vantajoso, pois o alimento era menos disponível e a atividade física era intensa (XIA; GRANT, 2013). No entanto, não somente as condições ambientais são suficientes para o desenvolvimento da doença, é evidente que há um importante componente genético subjacente ao risco de desenvolvimento do fenótipo obeso, como apontado em diversos estudos com famílias, irmãos gêmeos e indivíduos adotados (STUNKARD et al., 1986; ALLISON et al., 1996; RICE et al., 1999; COADY et al., 2002). Notou-se também que a influência da genética na obesidade chega a variar de 40 a 70 % no índice de massa corporal (IMC) dos indivíduos (SHULDINER; MUNIR, 2003). Assim, podemos caracterizar a doença como um fenótipo que resulta da interação de fatores endógenos e exógenos.

Geneticamente a obesidade pode ser classificada em duas categorias: monogênica e poligênica. A obesidade monogênica, uma forma mais rara, onde a presença de uma mutação em um único gene é o suficiente para desencadear a doença. Essa obesidade

monogênica apresenta dois subtipos: a síndrômica e a não síndrômica. (FAROOQI; O'RAHILLY, 2005). Na obesidade monogênica não síndrômica a maioria dos genes envolvidos codificam proteínas que participam de uma via central presente no hipotálamo, a via de sinalização leptina-melanocortina, afetando a regulação do consumo de comida e gasto de energia basal (FAROOQI; O'RAHILLY, 2008). As formas síndrômicas ocorrem associadas a outras características, como deficiência intelectual ou o desenvolvimento anormal de um órgão específico. No total, mais de 30 desordens mendelianas resultam em obesidade síndrômica, como Bardet-Biedl, Altrön e Cohen (ALBUQUERQUE et al., 2015). Os primeiros genes descobertos envolvidos na obesidade monogênica ocorreram a partir de estudos de caso entre famílias com fenótipos extremos de obesidade. A maior parte dos genes envolvidos codificam proteínas participantes da via de sinalização leptina-melanocortina no hipotálamo (FAROOQI; O'RAHILLY, 2008).

Já a segunda categoria, obesidade poligênica, é a forma mais comum da doença, caracterizada por ser influenciada por diversos *loci* gênicos, no qual muitas das variantes contribuem com um pequeno efeito cumulativo na predisposição à doença e com variação entre os indivíduos. O efeito dessas variantes somado a um ambiente obesogênico, resultaria em um fenótipo de obesidade no indivíduo. (LOOS; YEO, 2022). Nesta forma de obesidade, diversos são os genes candidatos, que podem estar envolvidos na predisposição e progressão. Esses genes podem estar envolvidos em vias da homeostase energética e termogênese, adipogênese, sinalização hormonal, dentre outros (LOKTIONOV, 2003; DEN HOED; LOOS; 2014).

Mais recentemente novas tecnologias emergiram possibilitando a ampliação do número de genes candidatos. Os estudos de associação ampla do genoma (*Genome Wide Association Studies* – GWAS) testam a associação genótipo/fenótipo por meio de mais 4,8 milhões de marcadores genéticos em todo o genoma. Essa metodologia tem sido utilizada para a identificação de variantes comuns (MAF>1%) em doenças complexas (Yazdi; Clee; Meyre; 2015). O primeiro estudo de GWAS sobre obesidade descobriu algumas variantes comuns no primeiro íntron do gene *FTO* e que foram fortemente associadas ao IMC (FRAYLING et al., 2007; SCUTERI et al., 2007). Outra recente tecnologia que tem auxiliado a pesquisa genômica é o sequenciamento de nova geração (*Next Generation Sequencing* – NGS), baseando em análises de todo o genoma ou somente das porções codificadoras (exoma). Atualmente, por meio do GWAS, foi verificado a existência de mais de 120 sítios ligados com a obesidade (SINGH; KUMAR; MAHALINGAM; 2017) e por NGS verificou-se mais de 500 genes relacionados a obesidade. Dentre os genes associados à obesidade, as pesquisas apontam o que atuam na via leptina-melanocortina como fortes candidatos (LOOS; YEO; 2022).

VIA LEPTINA-MELANOCORTINA

A via leptina-melanocortina possui uma estrutura complexa de regulação neuroendócrina através de três pilares: estômago, cérebro e tecido adiposo. Neste sentido, o hipotálamo é o centro integrador dos sinais periféricos oriundos do status energético do corpo, e comanda comportamentos para ingestão alimentar e o gasto energético.

Quando o estoque de gordura corporal está aumentado e não há a necessidade de ingestão de mais alimentos, o hormônio leptina é secretado pelo tecido adiposo, que percorre a corrente sanguínea e atravessa a barreira hematoencefálica levando essa informação ao hipotálamo. No núcleo arqueado do hipotálamo, a leptina se liga ao seu receptor (LEPR) na superfície do grupo de neurônios orexígenos AgRP/Npy, inibindo a liberação da proteína agouti-relacionados e neuropeptídeo Y. A leptina também vai se ligar em seu receptor na superfície dos neurônios anorexígenos que estimulam o conjunto de neuropeptídeos Pró-Opiomelanocortina (POMC) e transcritos relacionados à anfetamina e cocaína (CART). Ambos os grupos de neurônios POMC/Cart e AgRP/Npy possuem seus corpos celulares presentes no núcleo arqueado do hipotálamo, porém seus axônios se projetam para o núcleo paraventricular (PVN).

Na ação da leptina os neurônios AGRP/NPY se projetam para além do núcleo paraventricular onde o conjunto POMC/Cart promove a síntese o hormônio α -MSH (Hormônio estimulante de alfa-melanócitos) que atua em receptores de melanocortina (MC4R) - estabilizando-o em uma conformação ativa. Essa ativação resulta na potencialização do sinal de saciedade e por consequência na diminuição da ingestão de alimentos e no aumento do gasto energético basal (Farooqi & O'Rahilly, 2008; Damiani, Damiani, 2011; Albuquerque et al., 2015; Baldini; Phelan; 2019; Kharbanda; Bansal; Aneja; 2022).

Em momentos de jejum ou diminuição energética, a circulação de leptina é diminuída e há liberação do hormônio grelina pelas células oxínticas da mucosa estomacal. Ao ultrapassar a barreira hematoencefálica, a grelina se liga em seus receptores (GHSR) na superfície dos neurônios orexígenos no núcleo arqueado do hipotálamo e estimula a síntese dos neuropeptídeos AgRP e NPY. No PVN, o AGRP age como antagonista endógeno de MC4R para induzir a ingestão alimentar. Todo esse conjunto atua como um sistema de controle de inibição e ingestão alimentar, realizando a regulação do balanço energético. (Baldini; Phelan; 2019; Kharbanda; Bansal; Aneja; 2022) (**Figura 1**).

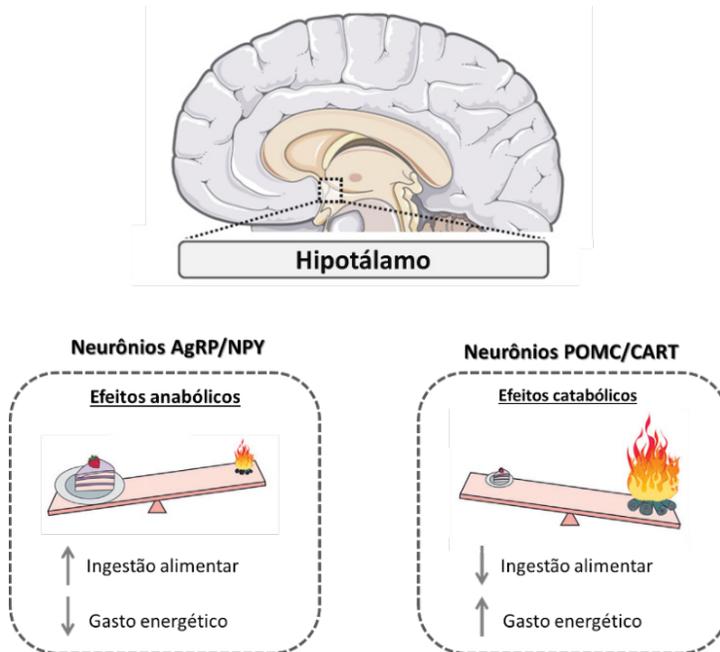


Figura 1: Via leptina-melanocortina e sua atuação no balanço energético.

Genes e variantes da via leptina-melanocortina

Os polimorfismos de genes envolvidos na via da leptina-melanocortina são alvos de diversos estudos, pois além de estarem envolvidos na forma monogênica da doença, também já mostraram estar envolvidos na predisposição da obesidade poligênica ou suas comorbidades em diferentes países (Stutzmann et al., 2009; Loos et al., 2008; Chambers et al., 2008) e no Brasil (Mattevi et al., 2002; Fernandes et al., 2015; DA FONSECA et al., 2019).

Gene LEP

A leptina é um hormônio de peso molecular de 16 KD codificado pelo gene *LEP*, localizado no locus 7q31.2 (ZHANG et al., 1997). Esse hormônio é produzido predominantemente pelo tecido adiposo branco e secretado proporcionalmente à massa tecidual (BARBOSA et al., 2010; OBRADOVIC et al., 2021). Em casos de paciente com obesidade, sabe-se que os níveis séricos de leptina tendem a ser altos, e ocorre o desenvolvimento de resistência a esse hormônio.

Na literatura, estudos relatam que variações no gene *LEP* podem afetar a expressão de leptina (SOCOL et al., 2022; OBRADOVIC et al., 2021). Por exemplo, o rs7799039 tem sido associado ao aumento dos níveis circulantes desse hormônio (HINUY et al., 2008; JIMÉNEZ-OSORIO et al., 2019). Recentemente, um estudo com uma coorte de mestiços

mexicanos relatou que o polimorfismo rs7799039 estava associado ao aumento dos níveis séricos de leptina. Eles também observaram que o alelo mutado (A) era um fator de proteção ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* tipo 2 (JIMÉNEZ-OSORIO et al., 2019). No Brasil, um estudo observou que a presença do alelo mutado estava associado aos maiores níveis desse hormônio em crianças e adolescentes com obesidade (MENEZES et al., 2022).

Com relação ao risco a obesidade, um estudo na Tunísia mostrou que a variante rs7799039 apresenta uma diferença significativa entre grupos com diferentes níveis de adiposidade (ZAYANI et al., 2017). No Brasil, esse polimorfismo foi associado ao ganho de peso excessivo durante a gravidez (Martins et al., 2017).

Gene LEPR

O receptor de leptina (LEPR) é uma proteína transmembranar, membro da família receptora de citocinas. Este receptor é codificado pelo gene *LEPR*, localizado no lócus 1p31 (FAIRBROTHER et al., 2018). Através do encadeamento alternativo, essa proteína possui 6 isoformas que se diferenciam na porção c terminal e no comprimento (SAEED et al., 2014; HOUSEKNECHT; PORTOCARRERO, 1998). Ademais, essas isoformas são expressas em diversos tecidos, sendo a isoforma OB-R majoritariamente expressa no hipotálamo (FAIRBROTHER et al., 2018; FRIEDMAN; HALAAS, 1998; (HOUSEKNECHT; PORTOCARRERO, 1998). Nessa região os receptores de leptina agem em resposta a ligação da leptina, excitando os neurônios anorexígenos (CART/POMC) através da ativação da via JAK-STAT (HOMMEL et al., 2006). Essa ligação propicia na regulação da homeostase energética, através de mecanismos que impactam na saciedade e no apetite.

Alterações na sequência do gene *LEPR* podem resultar em uma proteína incapaz de reconhecer a leptina, acarretando no aumento dos níveis séricos desse hormônio e no desenvolvimento de obesidade (SAEED et al., 2014). Na literatura, evidências robustas já mostraram o envolvimento do polimorfismo rs1137101 na predisposição a diabetes mellitus tipo II, uma comorbidade da obesidade (YANG et al., 2016). Esse mesmo polimorfismo já foi associado ao IMC em norte americanos e em brasileiros (GALLICCHIO *et al.*, 2009; OLIVEIRA *et al.*, 2013). Estudos prévios com uma população italiana relataram que a presença do alelo raro (G) foi um fator de risco para o desenvolvimento de obesidade (RICCI et al., 2021). Resultados similares foram observados em uma coorte ascendência caucasiana. Nesse estudo, eles também observaram que a presença do alelo mutado (G) contribuía para o aumento dos níveis séricos de leptina e da circunferência da cintura, sendo os indivíduos homocigotos GG com o maior risco para obesidade (OLIVEIRA et al., 2013).

Gene POMC

A proopiomelanocortina é uma proteína precursora codificada pelo gene *POMC*, localizado no locus 2p23.3. O processamento dessa proteína leva a produção de hormônios estimulantes de melanócitos (MSHs), corticotropina (ACTH) e β -endorfina (MILLINGTON, 2006). Além disso, essa proteína se encontra abundantemente expressa no núcleo arqueado, mas pode ser encontrada na hipófise e na pele (MILLINGTON, 2007). No hipotálamo, a interação da leptina com seu receptor resulta no aumento da expressão de POMC (NEGRÃO; LICINIO, 2000). Posteriormente a sequência desse peptídeo é processada através da enzima pró-hormônio convertase que leva a formação dos hormônios estimulantes de melanócitos (MSHs). O α -MSH interage com receptores de melanocortina 3 e 4, que por sua vez, agem na modulação do gasto energético e na ingestão alimentar (RODRIGUES; SUPPLY; RADOMINSKI, 2003).

Alguns estudos relatam que variações na sequência do gene *POMC* podem levar ao mal processamento dessa proteína e resultar no desenvolvimento de obesidade precoce (KRUDE; BIEBERMANN; GRUTERS, 2003; SRIVASTAVA et al., 2014). Dentre as variantes identificadas nesse gene, a rs1042571 vem sendo associada a forma poligênica da doença. Um estudo realizado com uma população homogênea do norte da Índia mostrou um maior risco para obesidade naqueles indivíduos carreadores do alelo mutado (T). No entanto, nenhuma associação foi observada em uma coorte tailandesa (KULANUWAT et al., 2015).

Gene MC4R

O receptor de melanocortina 4 é uma proteína pertencente à classe de receptores acoplados à proteína G (GPCR), codificado pelo gene *MC4R* -localizado no locus 18q21.3. Essa proteína pode ser encontrada em diversas regiões cerebrais, como: tálamo, córtex, medula espinhal, tronco cerebral e hipotálamo (GANTZ et al., 1993; MOUNTJOY et al., 1994; SUNDARAMURTHY et al., 1998). Na via anorexígena, o hormônio estimulante de α -MSH, gerado do processamento de POMC, se liga ao MC4R e o ativa. Essa ligação promove um sinal de saciedade e aumento do gasto energético basal. Em contrapartida, a ligação do antagonista, denominado AgRP, inibe a sinalização do MC4R e estimula o apetite e a diminuição o gasto energético (FANI et al., 2014; BARSH; FAROOQI; O'RAHILLY, 2000).

Diversos estudos na literatura têm mostrado que alterações genéticas no gene *MC4R* ou proximais a ele, podem gerar uma proteína truncada ou com perda de função. Estas alterações podem acarretar no desenvolvimento de formas graves de obesidade e hiperfagia (FAIRBROTHER et al., 2018; FLIER, 2004; VAISSE et al., 1998). Um dos polimorfismos que tem sido associado ao desenvolvimento de obesidade é o rs17782313. Em estudo com uma coorte kuwaitiana foi observado que o alelo mutado (C) estava associado à obesidade, hipertensão arterial sistêmica e altos níveis de grelina (HAMMAD

et al., 2020). Já em paquistaneses foi observado uma associação à sobrepeso/apenas em mulheres. (RANA et al, 2018). Por fim, a avaliação desse polimorfismo no Norte da Índia mostrou que o genótipo CC estava significativamente associado ao desenvolvimento desta doença (SRIVASTAVA et al., 2014).

Gene FTO

O gene da massa gorda associado à obesidade (FTO), localizado no 16q12.2, codifica uma proteína desmetilase com 505 aminoácidos. Esta proteína é no tecido adiposo, músculos esqueléticos e em núcleos hipotalâmicos que regulam o balanço energético (LAN et al., 2020; GERKEN et al., 2007). O mecanismo de atuação dessa proteína ainda não está totalmente elucidado, mas já foi descrito que regula a expressão gênica através da demetilação do DNA. Além disso, esta proteína está envolvida em reparo do DNA e no metabolismo de ácido graxos (GERKEN et al., 2007; LIU et al., 2019; WU et al., 2010).

Em estudos de GWAs foi relatado que alterações genéticas no gene FTO estão associadas a desenvolvimento de obesidade (SCUTERI et al., 2007; KIM et al., 2016; FRAYLING et al., 2007). Um polimorfismo que tem sido associado a obesidade é o rs9939609. Em um estudo com uma coorte russa foi observado uma inter-relação entre esse polimorfismo e a obesidade (ALI et al., 2021). Já em crianças do Reino Unido, a presença do alelo mutado (A) estava associada à obesidade e o genótipo AA indicou alteração na sensação de saciedade (WARDLE et al., 2008). No entanto, não foi visto uma correlação entre esse polimorfismo e a obesidade em uma coorte de crianças e adolescentes egípcias, brasileiras e mexicanas (ABDELMAJED et al., 2017; PEREIRA et al., 2016; LEÓN-MIMILA et al., 2013).

CONCLUSÃO

A obesidade comum, encontrada na maior parte dos casos, é uma doença poligênica e multifatorial. Por ser uma doença complexa, tem sido um grande desafio o uso da genética como instrumento de predição de risco e prevenção. Neste sentido, os esforços atuais estão se concentrando no desenvolvimento de escore poligênico para previsão da obesidade a partir dos GWAS realizados. Recentemente, um modelo utilizou 2,1 milhões de variantes comuns (que corresponde a 8,4% da variação do IMC) a fim de quantificar a susceptibilidade a doença em um conjunto amostral de 300.000 indivíduos. Esse escore mostrou um desempenho preditivo interessante, onde indivíduos com maiores escores tem 4,2 vezes mais chances de desenvolver obesidade do que os indivíduos que tiveram menor pontuação (KHERA et al., 2019). Assim, cada vez mais novas tecnologias e métodos estão sendo criados, o que nos aproxima da tão sonhada medicina de precisão para a obesidade.

REFERÊNCIAS

- ABDELMAJED, S. S. et al. Association analysis of FTO gene polymorphisms and obesity risk among Egyptian children and adolescents. **Genes & Diseases**, v. 4, n. 3, p. 170–175, 4 jul. 2017.
- ALBUQUERQUE, David et al. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. **Molecular genetics and genomics**, v. 290, p. 1191-1221, 2015.
- ALI, A. H. A. et al. The association between the genes LPL Ser447Ter, CMA1-1903A > G, FTO rs9939609 and obesity in the Rostov region from Russia. **Gene Reports**, v. 25, p. 101324, 1 dez. 2021.
- ALLISON, David B. et al. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. **International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity**, v. 20, n. 6, p. 501-506, 1996.
- BALDINI, Giulia; PHELAN, Kevin D. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. **The Journal of endocrinology**, v. 241, n. 1, p. R1, 2019.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, p. 629–643, ago. 2010.
- BARSH, G. S.; FAROOQI, I. S.; O'RAHILLY, S. Genetics of body-weight regulation. **Nature**, v. 404, n. 6778, p. 644–651, abr. 2000.
- BRAY, G. A. Obesity has always been with us. A historical introduction. **Handbook of Obesity**, v. 1, p. 3-17, 2014.
- CLEMENT, Karine et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. **Nature**, v. 392, n. 6674, p. 398-401, 1998.
- COADY, Sean A. et al. Genetic variability of adult body mass index: a longitudinal assessment in Framingham families. **Obesity research**, v. 10, n. 7, p. 675-681, 2002.
- CUMMINGS, David E.; SCHWARTZ, Michael W. Genetics and pathophysiology of human obesity. **Annual review of medicine**, v. 54, n. 1, p. 453-471, 2003.
- DA FONSECA, Ana Carolina Proenca et al. Identification of the MC4R start lost mutation in a morbidly obese Brazilian patient. **Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy**, p. 257-266, 2019.
- DAMIANI, Daniel; DAMIANI, Durval. Sinalização cerebral do apetite. **Rev Bras Clin Med**, v. 9, n. 2, p. 138-45, 2011.
- FAIRBROTHER, U. et al. Genetics of Severe Obesity. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 10, p. 85, 18 ago. 2018.
- FAIRBROTHER, U. et al. Genetics of Severe Obesity. **Current Diabetes Reports**, v. 18, n. 10, p. 85, 2018.
- FANI, L. et al. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. **International Journal of Obesity**, v. 38, n. 2, p. 163–169, fev. 2014.

FAROOQI, I. Sadaf et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 3, p. 237-247, 2007.

FAROOQI, I. Sadaf; O'RAHILLY, Stephen. Monogenic obesity in humans. **Annu. Rev. Med.**, v. 56, p. 443-458, 2005.

FAROOQI, I. Sadaf; O'RAHILLY, Stephen. Mutations in ligands and receptors of the leptin–melanocortin pathway that lead to obesity. **Nature clinical practice Endocrinology & metabolism**, v. 4, n. 10, p. 569-577, 2008.

FERNANDES, Ariana Ester et al. Associations between a common variant near the MC4R gene and serum triglyceride levels in an obese pediatric cohort. **Endocrine**, v. 49, p. 653-658, 2015.

FLIER, J. S. Obesity Wars: Molecular Progress Confronts an Expanding Epidemic. **Cell**, v. 116, n. 2, p. 337–350, 23 jan. 2004.

FRAYLING, T. M. et al. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. **Science (New York, N.Y.)**, v. 316, n. 5826, p. 889–894, 11 maio 2007.

FRAYLING, Timothy M. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. **Science**, v. 316, n. 5826, p. 889-894, 2007.

FRIEDMAN, J. M.; HALAAS, J. L. Leptin and the regulation of body weight in mammals. **Nature**, v. 395, n. 6704, p. 763–770, out. 1998.

GALLICCHIO, Lisa et al. Single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes and all-cause and cause-specific mortality: a prospective cohort study. **BMC medical genetics**, v. 10, n. 1, p. 1-9, 2009.

GANTZ, I.; MIWA, H.; KONDA, Y.; *et al.* Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 268, n. 20, p. 15174–15179, 1993.

GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. **New England journal of medicine**, v. 377, n. 1, p. 13-27, 2017.

GERKEN, T. et al. The Obesity-Associated FTO Gene Encodes a 2-Oxoglutarate–Dependent Nucleic Acid Demethylase. **Science (New York, N.Y.)**, v. 318, n. 5855, p. 1469–1472, 30 nov. 2007.

HAMMAD, M. M. et al. MC4R Variant rs17782313 Associates With Increased Levels of DNAJC27, Ghrelin, and Visfatin and Correlates With Obesity and Hypertension in a Kuwaiti Cohort. **Frontiers in Endocrinology**, v. 11, p. 437, 7 jul. 2020.

HINUY, H. M. et al. Leptin G-2548A promoter polymorphism is associated with increased plasma leptin and BMI in Brazilian women. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, n. 4, p. 611–616, jun. 2008.

HOMMEL, J. D. et al. Leptin Receptor Signaling in Midbrain Dopamine Neurons Regulates Feeding. **Neuron**, v. 51, n. 6, p. 801–810, 21 set. 2006.

HOUSEKNECHT, K. L.; PORTOCARRERO, C. P. Leptin and its receptors: regulators of whole-body energy homeostasis. **Domestic Animal Endocrinology**, v. 15, n. 6, p. 457–475, 1 nov. 1998.

- JIMÉNEZ-OSORIO, A. et al. Common Polymorphisms Linked to Obesity and Cardiovascular Disease in Europeans and Asians are Associated with Type 2 Diabetes in Mexican Mestizos. **Medicina**, v. 55, p. 8, 5 fev. 2019.
- KHARBANDA, Charu; BANSAL, Savita; ANEJA, Prachi Saffar. Role and significance of ghrelin and leptin in hunger, satiety, and energy homeostasis. **Journal of the Scientific Society**, v. 49, n. 1, p. 12-16, 2022.
- KHERA, Amit V. et al. Polygenic prediction of weight and obesity trajectories from birth to adulthood. **Cell**, v. 177, n. 3, p. 587-596. e9, 2019.
- KIM, Y.-J. et al. Association of Metabolites with Obesity and Type 2 Diabetes Based on FTO Genotype. **PLoS ONE**, v. 11, n. 6, p. e0156612, 1 jun. 2016.
- KRUDE, H.; BIEBERMANN, H.; GRUTERS, A. Mutations in the human proopiomelanocortin gene. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 994, p. 233–239, jun. 2003.
- KULANUWAT, S. et al. Association between rs155971 in the PCSK1 gene and the lipid profile of obese Thai children: a family-based study. **Genetics and molecular research: GMR**, v. 14, n. 3, p. 9136–9144, 7 ago. 2015.
- LAN, N. et al. FTO – A Common Genetic Basis for Obesity and Cancer. **Frontiers in Genetics**, v. 11, p. 559138, 16 nov. 2020.
- LEÓN-MIMILA, P. et al. Contribution of Common Genetic Variants to Obesity and Obesity-Related Traits in Mexican Children and Adults. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, p. e70640, 8 ago. 2013.
- LIU, S.-J. et al. FTO is a transcriptional repressor to auto-regulate its own gene and potentially associated with homeostasis of body weight. **Journal of Molecular Cell Biology**, v. 11, n. 2, p. 118, fev. 2019.
- LOKTIONOV, Alexandre. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases. **The Journal of nutritional biochemistry**, v. 14, n. 8, p. 426-451, 2003.
- LOOS, Ruth JF et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. **Nature genetics**, v. 40, n. 6, p. 768-775, 2008.
- 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.
- Marcel den Hoed and Ruth J. F. Loos. Genes and the predisposition to obesity. (2015) In: BRAY, George A. (Ed.). Handbook of Obesity--Volume 1: Epidemiology, Etiology, and Physiopathology. **CRC Press**, 2014.
- MARTINS, Maisa Cruz et al. Polymorphisms in the leptin (rs7799039) gene are associated with an increased risk of excessive gestational weight gain but not with leptin concentration during pregnancy. **Nutrition Research**, v. 47, p. 53-62, 2017.
- MATTEVI, V. S.; ZEMBRZUSKI, V. M.; HUTZ, M. H. Association analysis of genes involved in the leptin-signaling pathway with obesity in Brazil. **International journal of obesity**, v. 26, n. 9, p. 1179-1185, 2002.

- MENEZES, C. A. et al. Genetic polymorphisms and plasma concentrations of leptin (rs7799039) and adiponectin (rs17300539) are associated with obesity in children and adolescents. **Revista Paulista De Pediatria: Orgao Oficial Da Sociedade De Pediatria De Sao Paulo**, v. 40, p. e2021030, 2022.
- 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, may 2006.
- MILLINGTON, G. W. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. **Nutrition & Metabolism**, v. 4, p. 18, 1 set. 2007.
- MONTAGUE, Carl T. et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. **Nature**, v. 387, n. 6636, p. 903-908, 1997.
- MOUNTJOY, K. G.; MORTRUD, M. T.; LOW, M. J.; *et al.* Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. **Molecular Endocrinology (Baltimore, Md.)**, v. 8, n. 10, p. 1298–1308, 1994.
- NEGRÃO, A. B.; LICINIO, J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 44, n. 3, p. 205–214, jun. 2000.
- OBRADOVIC, M. et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 2021.
- OLIVEIRA, R. DE et al. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 57, p. 677–684, dez. 2013.
- OLIVEIRA, Raquel de et al. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. **Arquivos Brasileiros de endocrinologia & metabologia**, v. 57, p. 677-684, 2013.
- PEREIRA, P. DE A. et al. Lack of association between genetic polymorphism of FTO, AKT1 and AKTIP in childhood overweight and obesity. **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 92, n. 5, p. 521–527, 1 set. 2016.
- RANA, S.; RAHMANI, S.; MIRZA, S. MC4R variant rs17782313 and manifestation of obese phenotype in Pakistani females. **RSC Advances**, v. 8, n. 30, p. 16957–16972, 2018.
- RICCI, C. et al. The impact of CPT1B rs470117, LEPR rs1137101 and BDNF rs6265 polymorphisms on the risk of developing obesity in an Italian population. **Obesity research & clinical practice**, v. 15, n. 4, p. 327–333, 1 jul. 2021.
- RICE, Treva et al. Familial aggregation of body mass index and subcutaneous fat measures in the longitudinal Quebec family study. **Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society**, v. 16, n. 3, p. 316-334, 1999.
- RODRIGUES, A. M.; SUPPLY, H. L.; RADOMINSKI, R. B. Controle neuroendócrino do peso corporal: implicações na gênese da obesidade. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 47, p. 398–409, ago. 2003.
- SAEED, S. et al. Novel LEPR mutations in obese Pakistani children identified by PCR-based enrichment and next generation sequencing. **Obesity**, v. 22, n. 4, p. 1112–1117, 2014.

SCUTERI, A. et al. Genome-Wide Association Scan Shows Genetic Variants in the FTO Gene Are Associated with Obesity-Related Traits. **PLoS Genetics**, v. 3, n. 7, p. e115, jul. 2007.

SCUTERI, Angelo et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. **PLoS genetics**, v. 3, n. 7, p. e115, 2007.

SHULDINER, Alan R.; MUNIR, Kashif M. Genetics of obesity: more complicated than initially thought. **Lipids**, v. 38, n. 2, p. 97-101, 2003.

SINGH, Rajan Kumar; KUMAR, Permendra; MAHALINGAM, Kulandaivelu. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. **Comptes rendus biologies**, v. 340, n. 2, p. 87-108, 2017.

SISVAN. **Relatórios de Acesso público**. Disponível em: <<https://sisaps.saude.gov.br/sisvan/relatoriopublico/index>>. Acesso em: 29 de maio de 2023.

SOCOL, C. T. et al. Leptin Signaling in Obesity and Colorectal Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 4713, 24 abr. 2022.

SRIVASTAVA, A. et al. Evaluation of MC4R [rs17782313, rs17700633], AGRP [rs3412352] and POMC [rs1042571] Polymorphisms with Obesity in Northern India. **Oman Medical Journal**, v. 29, n. 2, p. 114–118, mar. 2014.

SRIVASTAVA, Apurva; MITTAL, Balraj; PRAKASH, Jai; *et al.* Evaluation of MC4R [rs17782313, rs17700633], AGRP [rs3412352] and POMC [rs1042571] Polymorphisms with Obesity in Northern India. **Oman Medical Journal**, v. 29, n. 2, p. 114–118, 2014.

STUNKARD, Albert J. et al. An adoption study of human obesity. **New England Journal of Medicine**, v. 314, n. 4, p. 193-198, 1986.

STUTZMANN, F. et al. Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. **International journal of obesity**, v. 33, n. 3, p. 373-378, 2009.

SUNDARAMURTHY, D.; CAMPBELL, D. A.; LEEK, J. P.; *et al.* Assignment of the melanocortin 4 receptor (MC4R) gene to human chromosome band 18q22 by in situ hybridisation and radiation hybrid mapping. **Cytogenetics and Cell Genetics**, v. 82, n. 1–2, p. 97–98, 1998.

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

VAISSE, C. et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. **Nature genetics**, v. 20, n. 2, p. 113–114, 1 out. 1998.

WARDLE, J. et al. Obesity Associated Genetic Variation in FTO Is Associated with Diminished Satiety. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 93, n. 9, p. 3640–3643, 1 set. 2008.

World Health Organization - WHO. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Data de acesso: 29 de maio de 2023.

WU, Q. et al. The obesity-associated Fto gene is a transcriptional coactivator. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 401, n. 3, p. 390–395, 22 out. 2010.

XIA, Qianghua; GRANT, Struan FA. The genetics of human obesity. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1281, n. 1, p. 178-190, 2013.

YANG, Ming Ming et al. Variations in the obesity gene “LEPR” contribute to risk of type 2 diabetes mellitus: evidence from a meta-analysis. **Journal of diabetes research**, v. 2016, 2016.

YAZDI, Fereshteh T.; CLEE, Susanne M.; MEYRE, David. Obesity genetics in mouse and human: back and forth, and back again. **PeerJ**, v. 3, p. e856, 2015.

ZAYANI, Nesrine et al. Association of ADIPOQ, leptin, LEPR, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 31, n. 6, p. e22148, 2017.

ZHANG, F. et al. Crystal structure of the obese protein leptin-E100. **Nature**, v. 387, n. 6629, p. 206–209, 8 may 1997.

ZHANG, Yiyi et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. **Nature**, v. 372, n. 6505, p. 425-432, 1994.

ZHAO, Xue 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.