

# GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)

# GENÉTICA:

Molecular, humana e médica

3

Benedito Rodrigues da Silva Neto  
(Organizador)

<b>Editora chefe</b>	
Prof <sup>a</sup> Dr <sup>a</sup> Antonella Carvalho de Oliveira	
<b>Editora executiva</b>	
Natalia Oliveira	
<b>Assistente editorial</b>	
Flávia Roberta Barão	
<b>Bibliotecária</b>	
Janaina Ramos	2023 by Atena Editora
<b>Projeto gráfico</b>	Copyright © Atena Editora
Bruno Oliveira	Copyright do texto © 2023 Os autores
Camila Alves de Cremo	Copyright da edição © 2023 Atena
Luiza Alves Batista	Editora
<b>Imagens da capa</b>	Direitos para esta edição cedidos à
iStock	Atena Editora pelos autores.
<b>Edição de arte</b>	Open access publication by Atena
Luiza Alves Batista	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**

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Camila Pereira – Universidade Estadual de Londrina  
Prof. Dr. Cirênia de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto

- Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Danyelle Andrade Mota – Universidade Tiradentes  
Prof. Dr. Davi Oliveira Bizerril – Universidade de Fortaleza  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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 – UFDPar  
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  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Kelly Lopes de Araujo Appel – Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Larissa Maranhão Dias – Instituto Federal do Amapá  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Luciana Martins Zuliani – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> 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  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Taísa Ceratti Treptow – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

**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	Genética: molecular, humana e médica 3 / Organizador Benedito Rodrigues da Silva Neto. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.
	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>
1. Genética. I. Silva Neto, Benedito Rodrigues da (Organizador). II. Título. CDD 576	
<b>Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166</b>	

## 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 comprehende 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

# SUMÁRIO

<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	
Thaís 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	
Thaís de Oliveira Consoli	
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 Cesar 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>

# CAPÍTULO 1

## A INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL E SUAS IMPLICAÇÕES NO CAMPO DA GENÉTICA

---

*Data de aceite: 02/01/2023*

**Benedito R. da Silva Neto**

Pós-Doutor em Genética Médica, Microbiologia Médica e Ciências da Saúde. Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública. Mestre em Biologia Celular e Molecular. Especialista em Microbiologia e Análises Clínicas, Genômica/Proteômica e Engenharia Genética. Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública – IPTSP/UFG

de classificação, segmentação e detecção, o *Deep learning* pode alcançar precisão no nível humano. O desenvolvimento de novos equipamentos científicos é dispendioso e demorado, contudo, a IA pode auxiliar o rápido progresso científico, aumentando a acessibilidade dos projetos de hardware de laboratório em todo o mundo e permitindo que os cientistas compartilhem, utilizem e melhorem os projetos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Inteligência Artificial, Bioinformática, Genética.

**RESUMO:** A inteligência artificial (IA) utiliza ferramentas matemáticas, denominadas “aprendizado de máquina”, para aprender interativamente os padrões nos dados de treinamento e, quando esses padrões são encontrados em novos dados, a IA converte isso em uma decisão. O potencial da IA na medicina clínica é amplo e foi impulsionado nos últimos anos pelo aumento da disponibilidade de grandes conjuntos de dados de saúde devido à digitalização dos registros de saúde, juntamente com o compartilhamento de dados de saúde. Os métodos de IA, especialmente os métodos de *Deep learning*, mostraram seu desempenho avançado em aplicações médicas. Em alguns problemas detalhados

**ARTIFICIAL INTELLIGENCE AND ITS IMPLICATIONS IN THE FIELD OF GENETICS**

**ABSTRACT:** Artificial intelligence (AI) uses mathematical tools, called “machine learning”, to interactively learn patterns in training data, and when those patterns are found in new data, AI converts it into a decision. The potential of AI in medicine is broad and has been driven in recent years by the increased availability of large health data sets due to the digitization of health records, along with the sharing of health data. The IA methods, especially the deep learning methods, excellent their advanced performance in medical applications. In

some detailed problems of classification, selection and detection, Deep learning can achieve precision at the human level. The development of new scientific equipment is expensive and time-consuming, however, AI can assist rapid scientific progress by increasing the accessibility of laboratory hardware designs worldwide and allowing them to share, use and improve designs.

**KEYWORDS:** Artificial Intelligence, Bioinformatics, Genetics.

## INTRODUÇÃO

O gerenciamento do grande volume de informações médicas, assim como a operação destes sistemas são os principais componentes das tarefas clínicas dos departamentos de informática médica. Os dados médicos acumulados nos sistemas de informações principalmente pelo advento da digitalização tornaram-se um foco não apenas para uso primário, mas também para usos secundários de informações médicas, passando a integrar os processos médicos otimizando decisões e contribuindo para o aperfeiçoamento do diagnóstico.

O ramo da ciência que tem trabalhado os aspectos da aprendizagem de máquina, resolução de problemas e reconhecimento de padrões é denominado inteligência artificial (IA), suportada por máquinas ou robôs, comandados por computadores, a IA executa atividades associadas à inteligência humana. A IA usa ferramentas matemáticas, denominadas “aprendizado de máquina”, para aprender interativamente os padrões nos dados de treinamento e, quando esses padrões são encontrados em novos dados, a IA converte isso em uma decisão. Nos últimos anos, um subcampo da IA, “aprendizado profundo”, proporcionou um aumento significativo na precisão usando novas abordagens de aprendizado, *hardware* especializado e conjuntos de dados significativamente maiores para encontrar padrões mais sutis e complexos nos dados (MCKINNEY *et al.*, 2020; FITZPATRICK *et al.*, 2020).

Essa área começou a se desenvolver na década de 50, e atualmente todos os setores produtivos, onde nós incluímos necessariamente a Medicina, aplicam IA para otimizar processos. As aplicações assim como a importância da IA na área da Saúde pode ser mensurada pelos investimentos que giram em torno de bilhões por ano. O potencial da IA na medicina é amplo e foi impulsionado nos últimos anos pelo aumento da disponibilidade de grandes conjuntos de dados de saúde devido à digitalização dos registros de saúde, juntamente com o compartilhamento de dados de saúde.

Quando mencionamos acúmulo de dados não podemos nos esquecer que somos contemporâneos da maior evolução no aspecto que tange a descoberta e o armazenamento de dados. Os chamados *data bank* (termos ingleses que se refere à banco de dados) surgiram nas duas últimas décadas com o objetivo de armazenar de forma segura e disponibilizar para o resto da comunidade acadêmica informações principalmente relacionadas às descobertas advindas do campo da biologia molecular. Este advento, que tem como inicio

a descoberta e publicação da fita dupla de DNA por Watson e Crick, é responsável pelo crescimento exponencial de dados genômicos, transcriptômicos e mais recentemente proteômicos. Assim, pelo grande volume de dados gerados diariamente por pesquisas no campo da genética, obtidos por sequenciamentos, um campo promissor para a utilização da IA também tem sido vislumbrado.

A IA já utilizada para diagnóstico, usando dados de imagem tem potencial em diversos campos, como diagnóstico patológico de câncer, retinopatia diabética e triagem de glaucoma na atenção primária e auto-monitoramento de lesões de pele pelos pacientes etc. As possibilidades de estudos pela disponibilidade de dados categorizados em bancos de DNA ou genômicos são inúmeras e permitem inferências com características fenotípicas podendo influenciar previsão de eventos adversos, contrução de painéis genéticos e maior precisão e acurácia no tratamento.

## DESENVOLVIMENTO

Atualmente podemos encontrar inúmeros exemplos de aplicações da IA na saúde/medicina, dos mais simples tais como a assistência médica virtual, o prontuário eletrônico do paciente, até os mais complexo como cirurgias robóticas, gerenciamento de bancos de sangue, análise de imagens radiológicas, dentre outras.

As possibilidades diagnósticas da tomografia multifotônica em dermatologia já tem sido demonstradas utilizando a imagem da tomografia multifotônica combinada com inteligência artificial para diagnosticar com sucesso a dermatite atópica. A abordagem proposta serve como uma estrutura para o diagnóstico automático de doenças de pele usando tomografia multifotônica (GUIMARÃES et al., 2020).

Na microbiologia clínica, algoritmos de aprendizado de máquina desenvolvidos a partir de genômica populacional podem ser usados para prever riscos de infecção a partir das características genômicas de *Staphylococcus epidermidis* e potencialmente identificar genótipos de alto risco no pré-operatório para direcionar programas preventivos de IRAS pré e pós-operatórias (FITZPATRICK et al., 2020), Zoffmann e colaboradores publicaram uma descrição abrangente de várias técnicas de aprendizado de máquina aplicadas a amostras de bactérias tratadas com compostos com o objetivo de descobrir novos compostos antibióticos (ZOFFMANN et al., 2019), assim como a otimização do uso de medicamentos partindo da identificação de alterações nas características morfológicas microbianas em resposta a vários tratamentos e condições de cultura (PETITTE et al., 2019). Já Huang e colaboradores 2020, descreveram uma aplicação de métodos de aprendizado de máquina para diferenciar bactérias resistentes e bactérias suscetíveis à drogas, usando MAL-DI-TOF MS (HUANG et al., 2020).

Rajaraman e colaboradores (2018) avaliaram o desempenho de uma rede neural convolucional pré-treinada como extrator de características na classificação de parasitas

e células hospedeiras, o que melhorou a triagem de doenças infecciosas. Além disso, Mehanian e colaboradores (2017) desenvolveram um sistema de visão computacional com aprendizado profundo para identificar parasitas da malária ao microscópio em campos de filmes de sangue espessos preparados.

Mikami et al., 2020, apresentaram em seu estudo um método de imagem optomecânica que supera a compensação, congelando virtualmente o movimento das células que fluem no sensor de imagem, a disponibilidade de inúmeras imagens de células de fluorescência ricas em informações permite análise estatística de alta dimensão e classificação precisa com *deep learning*, evidenciando aplicações exclusivas em hematologia e microbiologia (MIKAMI et al., 2020).

Pelos dados recentes observados na literatura, a utilização da IA tem caminhado a passos largos em todas as áreas, se tornando realidade no campo da medicina. Um exemplo palpável e influenciado pelo período de pandemia da COVID-19 tem sido o desenvolvimento de padrões para avaliação de opacidades bilaterais e subpleurais em vidro fosco frequentemente observadas na pneumonia por COVID-19. Shi e colaboradores, estudaram os dados de imagem de TC de 81 pacientes com pneumonia por COVID-19 e validaram informações capazes de abastecer IA no sentido de otimizar o diagnóstico com praticidade e agilidade. Assim como Wu e colaboradores 2020, que desenvolveram um modelo de fusão com múltiplas visualizações para a triagem inicial da pneumonia por COVID-19. Esse modelo alcançou um melhor desempenho com o modelo de visualização única e a análise de subgrupos. Os métodos de IA, especialmente os métodos de *Deep learning*, mostraram seu desempenho avançado em aplicações médicas. Em alguns problemas detalhados de classificação, segmentação e detecção, o *Deep learning* pode alcançar precisão no nível humano, como no diagnóstico de nódulos pulmonares, diagnóstico de câncer de mama, segmentação de imagem da retina etc. Portanto, os métodos baseados em *Deep learning* podem ser usados para auxiliar os radiologistas a melhorar a eficiência e a precisão do diagnóstico no diagnóstico da pneumonia por COVID-19 (WU et al., 2020).

A partir da segunda metade da década de 2000 os *Next Generation Sequencing*, (NGS) aumentaram em milhões de vezes a capacidade de análise do genoma humano e reduziram o custo e tempo de sequenciamento. Proporcionalmente à velocidade da introdução das novas tecnologias no campo molecular foram as produções de novos genomas sequenciados e novos genes elucidados. A última década na medicina foi de fato marcada pela popularização dos conceitos da genética e do NGS na medicina, clamando pela necessidade de aprimoramento no processamento e na análise de dados genômicos.

O estudo do genoma humano, o conjunto de todo o material genético de uma pessoa é caracterizado por técnicas genômicas, dentre elas no NGS que gera uma quantidade gigantesca de dados, haja vista a quantidade de informação disponível na molécula de DNA, o genoma humano por exemplo, possui 3 bilhões de pares de bases e um único indivíduo pode conter de 4 a 5 milhões de variantes. De acordo com o NCBI a “revolução

genômica”, implicou na criação e manutenção de grandes bancos de dados para armazenar informações biológicas, tais como sequências de nucleotídeos e aminoácidos, envolvendo também o desenvolvimento de interfaces complexas, em que pesquisadores poderiam tanto ter acesso aos dados existentes, como também apresentar dados novos ou revisados (NCBI, 2010).

O GenBank ® é um banco de dados comprehensível e público que agrupa informações sobre seqüências de DNA de diferentes organismos, obtidas principalmente através da submissão de dados individuais ou em lotes - gerados a partir de projetos de seqüenciamento em larga escala. Ele foi criado e é distribuído pelo National Center for Biotechnology Information (NCBI), uma divisão da National Library of Medicine (NLM), localizado no campus do US National Institutes of Health (NIH), em Bethesda, MD. Combinar novos dados com os de outros pesquisadores em todo o mundo em um banco de dados central fornece sólidos contextos biológicos estimulando novas descobertas (BENSON *et al*, 2008).

Estes dados depositados em bancos como o GenBank são então utilizados para diversas pesquisas, ou no diagnóstico de síndromes, doenças monogênicas, na predição de risco a doenças, como também no desenvolvimento de novos fármacos. Uma vez que os exames que utilizam o NGS produzem uma quantidade enorme de fragmentos de DNA, surge também a necessidade de processos otimizados para leitura e interpretação correta. Essa necessidade fomentou nos últimos anos uma subárea extremamente relevante denominada bioinformática, basicamente, desenvolvendo programas/ softwares capazes de analisar e categorizar com acurácia todas as informações. A bioinformática, trabalha então no sentido de otimizar a gigantesca quantidade de fragmentos gerados no NGS em um só arquivo compacto, que seja capaz de conter as informações mais relevantes para a posterior interpretação e análise dos médicos ou cientistas.

Os fragmentos obtidos são comparados por diversas e diferentes ferramentas com um genoma de referência construído pelo projeto Genoma Humano, essa estratégia revelará semelhanças e diferenças chamadas de variantes. Consequentemente essa tarefa de analisar as variantes de um único indivíduo e classificá-las como patogênica ou benigna é extremamente complexa e reuniria centenas de indivíduos com possibilidades de grandes erros caso o processo não fosse automatizado.

Deste modo, como a IA pode contribuir com a bioinformática e análise médica dentro da genética? Temos várias respostas a esse questionamento, por exemplo: primeiramente, como já citamos a importância, nos bancos de dados sobre as variantes encontradas e na classificação de cada uma delas, na identificação do tipo de alteração genética e sua posição, na própria comparação dos dados com o genoma de referência, e na interpretação da variante, na busca por informações descritas na literatura médica e (KAKILETI *et al.*, 2020).

A utilização de bioinformática pode cooperar com o desenvolvimento de softwares

e ferramentas que podem auxiliar na identificação de alvos para o desenvolvimento de drogas, marcadores moleculares e epidemiológicos, e também ferramentas de diagnóstico. Segundo Silva (2015), dentre as diversas técnicas de análise genômica existentes, a análise de *Tandem Repeats* (TRs) possui destaque relevante na literatura. Na genômica, os TRs são descritos como sequências de DNA que se repetem em múltiplas cópias adjacentes com a mesma orientação na cadeia, podendo conter elementos intervenientes ou não (BENSON, 1999). De acordo com Gemayel et al. (2012), diversos trabalhos têm associado os TRs como característica fundamental de genes relacionados à virulência, com interação patógeno-hospedeiro e como mecanismo responsável por gerar diversidade entre organismos de mesma espécie. Estudos têm demonstrado que atributos das imagens médicas e padrões de expressão e mutações genéticas possuem associações significativas, mostrando que a análise radiogenômica pode demonstrar diferentes mecanismos biológicos por meio de dispositivos matemáticos e computacionais, possibilitando a decodificação de fenótipos das doenças por meio de métodos não invasivos (GEVAERT, 2017).

Finalmente, ressaltamos que, embora a IA hoje seja uma ferramenta cada vez mais importante na Genética e consequentemente cada vez mais importante, a análise e a interpretação dos dados genômicos pelos cientistas e médicos continua categoricamente necessária para as análises genéticas.

## CONCLUSÃO

Assim a IA pode auxiliar o rápido progresso científico, aumentando a acessibilidade dos projetos de hardware de laboratório em todo o mundo e permitindo que os cientistas compartilhem, utilizem e melhorem os projetos. Isso permite flexibilidade no design de requisitos técnicos específicos, dando aos cientistas a capacidade de adaptar seu laboratório às suas necessidades e possibilita inovações de baixo custo em métodos científicos. A justificativa para a aplicação de abordagens computacionais de modo a facilitar a compreensão dos vários processos biológicos inclui, além de uma perspectiva mais global em projeto experimental, a capacidade de capitalizar as tecnologias como a mineração de dados (processo pelo qual são geradas hipóteses testáveis sobre a função ou estrutura de um gene, identificação de seqüências semelhantes em organismos mais bem caracterizadas). Desta forma, a genética no novo século tem se transformado em uma ciência cada vez mais baseada em dados clínico-laboratórais como uma ciência da informação.

## REFERÊNCIAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Detecção e Identificação dos Fungos de Importância Médica. Módulo VII. 2004. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicosaudemicrobiologia/mod\\_7\\_2004](http://www.anvisa.gov.br/servicosaudemicrobiologia/mod_7_2004).

BENSON G., Tandem repeats finder: a program to analyze DNA sequences. *Nucleic Acids Research*, v. 27, n. 2, p. 573–580, 1999.

BENSON, D. A.; KARSCH-MIZRACHI, I.; LIPMAN, D. J.; OSTEY, J.; RAPP, B. A.; WHEELER, D. L. GenBank. *Nucleic Acids Research*, Vol. 36(Database issue), p. D25–D30. 2008.

CAREY, A. J.; SAIMAN, L.; POLIN, R. A. Hospital-Acquired Infections in the NICU: Epidemiology for the New Millennium. *Clinics in Perinatology*, v. 35, n. 1, p. 223–249, 2008.

COLOMBO, A. L.; NUCCI, M.; PARK, B. J.; NOUÉR, S. A.; ARTHINGTON-SKAGGS, B.; MATTIA, D. A.; WARNOCK, D.; MORGAN, J. Epidemiology of candidemia in Brazil: A nationwide sentinel surveillance of candidemia in eleven medical centers. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 44, n. 8, p. 2816–2823, 2006.

Fitzpatrick et al., Using Artificial Intelligence in Infection Prevention. *Curr Treat Options Infect Dis*. DOI 10.1007/s40506-020-00216-7, 2020.

GEMAYEL, Rita et al. Beyond junk-variable tandem repeats as facilitators of rapid evolution of regulatory and coding sequences. *Genes*, v. 3, n. 3, p. 461-480, 2012.

HUANG et al., Detection of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* on the basis of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry by using supervised machine learning approach. *PLOS ONE* <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228459>, 2020.

LEACH, M. D.; COWEN, L. E. Surviving the Heat of the Moment: A Fungal Pathogens Perspective. *PLoS Pathogens*, v. 9, n. 3, p. 1–4, 2013.

Gevaert O, Echegaray S, Khuong A, et al. Predictive radiogenomics modeling of EGFR mutation status in lung cancer. *Sci Rep*. 2017; 7:41674.

GUIMARÃES et al., Artificial Intelligence in Multiphoton Tomography: Atopic Dermatitis Diagnosis. *SCIENTIFIC REPORTS*.10:7968 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64937-x>, 2020.

Kakileti ST et al. Personalized risk prediction for breast cancer pre-screening using artificial intelligence and thermal radiomics. *Artif Intell Med*. 2020; 105:101854.

NCBI. A science primer - just the facts: a basic introduction to the science underlying NCBI Resources. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/About/primer/bioinformatics.html>>, Último acesso: 12/12/2010.

McKinney SM, Sieniek M, Godbole V, Godwin J, 6. Antropova N, Ashrafi H, et al. International evaluation of an AI system for breast cancer screening. *Nature*. 2020;577(7788):89–94. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1799-6>.

Mehanian C, Jaiswal M, Delahunt C, Thompson C, Horning M, Hu L, Ostbye T, McGuire S, Mehanian M, Champlin C. 2017. Computer-automated malaria diagnosis and quantitation using convolutional neural networks, p 116–125. *In* Proceedings of the 2017 IEEE International Conference on Computer Vision Workshops

MIKAMI et al., Virtual-freezing fluorescence imaging flow cytometry. **NATURE COMMUNICATIONS**.11:1162 | <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14929-2>. 2020.

MIKULSKA, M.; CALANDRA, T.; SANGUINETTI, M.; POULAIN, D.; VISCOLI, C. The use of mannan antigen and anti-mannan antibodies in the diagnosis of invasive candidiasis: Recommendations from the Third European Conference on Infections in Leukemia. **Critical Care**, v. 14, n. 6, p. 1–14, 2010.

NOVAK, M.; PLEŠKO, S. Epidemiology and fungal infection risk factors in patients hospitalized in neonatal and paediatric intensive care units – a multicentre pilot study. **Signa Vitae**, v. 11, n. Suppl 2, p. 51–56, 2016.

NUCCI, M.; QUEIROZ-TELLES, F.; ALVARADO-MATUTE, T.; TIRABOSCHI, I. N.; CORTES, J.; ZURITA, J.; GUZMAN-BLANCO, M.; SANTOLAYA, M. E.; THOMPSON, L.; SIFUENTES-OSORNIO, J.; ECHEVERRIA, J.I.; COLOMBO, A.L. Epidemiology of candidemia in Latin America: a laboratory-based survey. **PLoS one**, v. 8, n. 3, p. e59373, 2013.

PETITTE et al., Use of high-content analysis and machine learning to characterize complex microbial samples via morphological analysis. **PLOS ONE** | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222528>, 2019.

POLVI, E. J.; LI, T.; O'MEARA, T. R.; LEACH, M. D.; COWEN, L. E. Opportunistic yeast pathogens: Reservoirs, virulence mechanisms, and therapeutic strategies. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 72, n. 12, p. 2261–2287, 2015.

Rajaraman S, Antani SK, Poostchi M, Silamut K, Hossain MA, Maude RJ, Jaeger S, Thoma GR. 2018. Pre-trained convolutional neural networks as feature extractors toward improved malaria parasite detection in thin blood smear images. **PeerJ** 6:e4568. doi:10.7717/peerj.4568

SANCHEZ, J.A. VAZQUEZ, D.B. JONES, L. DEMBRY, J.D. SOBEL, M. J. Z. Nosocomial Acquisition of. **The American Journal of Medicine**, v. 94, n. June, p. 577–582, 1993.

SILVA, Vinícius Alves. Análise genômica de repetições em tandem e motivos cpg em bactérias da família anaplasmataceae. 2015. 86f. Tese – UNAERP, Ribeirão Preto, 2015.

WU et al., Deep learning-based multi-view fusion model for screening 2019 novel coronavirus pneumonia: A multicentre study. **European Journal of Radiology** <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.10904>, 2020.

XIE, J. L.; POLVI, E. J.; SHEKHAR-GUTURJA, T.; COWEN, L. E. Elucidating drug resistance in human fungal pathogens. **Future Microbiology**, v. 9, n. 4, p. 523–542, 2014.

Zoffmann S, Vercruyse M, Benmansour F, Maunz A, Wolf L, Blum Marti R, et al. Machine learning-powered antibiotics phenotypic drug discovery. **Sci Rep. Nature Publishing Group**; 9: 5013. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39387-9> PMID: 30899034. 2019.

## CAPÍTULO 2

# FATORES GENÉTICOS E EPIGENÉTICOS ENVOLVIDOS NO TRATAMENTO DA DOR PELO MINDFULNESS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

---

*Data de aceite: 02/01/2023*

**Adriana Peixoto Cardoso Guerra**

Mestranda em Genética pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil. Fisioterapeuta da Clínica Care

**Thaís Cidália Vieira Gigonzac**

Professora Doutora no Programa de Pós-graduação pela Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil.  
Laboratório de Citogenética Humana e Genética molecular

**RESUMO:** *Introdução:* A dor é uma experiência sensorial e emocional desagradável, associada ao dano tecidual real ou potencial e a Organização Mundial de Saúde (OMS) reconhece a dor como uma preocupação global de saúde pública devido a prevalência de 30% no mundo. Nos últimos anos, aumentaram as buscas pelo Mindfulness, por indivíduos com dor, já que o mesmo diminui a percepção da dor e aumenta a sua tolerabilidade. No entanto, os fatores epigenéticos, neurobiológicos e bioquímicos associados a essa melhora ainda são desconhecidos e são objetos de muitos estudos e pesquisas. *Objetivo:* O objetivo desse estudo foi identificar os fatores

genéticos e/ou epigenéticos envolvidos na prática do Mindfulness nesses indivíduos.

*Métodos:* As buscas foram feitas no PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Embase, seguindo as diretrizes do PRISMA. *Resultados:* Foram incluídos sete estudos, sendo dois com indivíduos fibromialgicos, dois com indivíduos com câncer e três com indivíduos submetidos a dor, estresse, imagens aversivas. Houve relatos de desacetilação rápida das histonas, expressão negativa e positiva de genes, desregulação de citocinas pró-inflamatórias e antiinflamatórias, além de alterações nos telômeros. *Conclusão:* Conclui-se que os principais fatores epigenéticos foram as modificações rápidas das histonas, a regulação negativa da expressão dos genes pró-inflamatórios, (DRD-5), a desregulação das citocinas pró inflamatórias e antiinflamatórias e alterações dos telômeros. É perceptível que as pesquisas são incompletas a respeito do tema, já que precisam de um tempo maior para a sua aplicabilidade e para que hajam as modificações epigenéticas nos indivíduos.

**PALAVRAS-CHAVE:** Dor. Expressão gênica. Meditação.

## GENETIC AND EPIGENETIC FACTORS INVOLVED IN THE TREATMENT OF PAIN BY MINDFULNESS: A SYSTEMATIC REVIEW

**ABSTRACT:** *Introduction:* Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage and the World Health Organization (WHO) recognizes pain as a global public health concern due to a prevalence of 30% worldwide. In recent years, searches for Mindfulness have increased by individuals with pain, as it decreases the perception of pain and increases its tolerability. However, the epigenetic, neurobiological and biochemical factors associated with this improvement are still unknown and are the subject of many studies and research. *Objective:* The objective of this study was to identify the genetic and/or epigenetic factors involved in the practice of Mindfulness in these individuals. *Methods:* Searches were performed in PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library and Embase, following PRISMA guidelines. *Results:* Seven studies were included, two with individuals with fibromyalgia, two with individuals with cancer and three with individuals submitted to pain, stress, and aversive images. There have been reports of rapid histone deacetylation, negative and positive gene expression, dysregulation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, in addition to telomere alterations. *Conclusion:* It is concluded that the main epigenetic factors were rapid histone modifications, downregulation of pro- inflammatory gene expression (DRD-5), dysregulation of pro-inflammatory and anti- inflammatory cytokines and telomere alterations. It is noticeable that the researches are incomplete on the subject, since they need a longer time for their applicability and for there to be epigenetic changes in individuals.

**KEYWORDS:** Pain. Gene expression. Meditation.

## INTRODUÇÃO

O Mindfulness baseado na redução do stress (MBSR), é definido por um treinamento da mente e corpo caracterizado por estimular a área cerebral responsável pela atenção no momento presente, o que facilita a ativação das áreas cerebrais cognitivas e emocionais, o equilíbrio dos sistemas simpático, parassimpático e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), diminuição da liberação excessiva de cortisol, melhorando o relaxamento mental e físico, o foco, a atenção, a recompensa e as emoções, ajudando o mesmo a lidar com a dor e as limitações físicas, emocionais e cognitivas, já que os caminhos da dor apresentam-se conectados com as áreas afetivas e cognitivas<sup>1</sup>. O Mindfulness também tem efeitos positivos nas alterações neuroplásticas relacionadas à idade, trazendo benefícios quanto à longevidade e nos transtornos de humor, diminuindo os índices de ansiedade e depressão<sup>2,3</sup>. Essa redução do estresse, que significa na diminuição de cortisol e adrenalina no sangue, também implica na melhora do sono, reduz o uso de medicamentos, reduz a pressão arterial e a frequência cardíaca, fatores que primeiramente se alteram em indivíduos com dor e estresse.

Estudos recentes reforçam a relação entre o Mindfulness e os fatores ou mecanismos epigenéticos que interferem na regulação da expressão gênica por modificações químicas, tais como a metilação do DNA e da cromatina, modificação das histonas e dos RNAs não

codificadores<sup>4,5-9</sup>. Sendo assim a expressão negativa ou positiva de determinados genes, associados a uma maior ou menor sensibilidade a dor crônica podem ser moduladas, influenciando diretamente no aparecimento ou na permanência da dor. Como exemplo disso temos o gene *COMT*, citado em diversos estudos relacionados à dor. Outro mecanismo epigenético relacionado ao Mindfulness é o espessamento ou manutenção dos telômeros, observados em praticantes de Mindfulness de vários anos. Estudos apontam a relação desse mecanismo com o aumento na longevidade, pois os telômeros espessados diminuem as quebras de DNA, ajudando a preservar o material genético dos mesmos<sup>1,2,4,10,11</sup>.

Dessa forma estudos relacionando a prática de Mindfulness, com os fatores e/ ou mecanismos epigenéticos em indivíduos com dor, estresse e ansiedade contribuirão para as evidências científicas, sustentando e auxiliando no bem estar desses indivíduos e trazendo para os profissionais afins uma possibilidade de amenizar ou solucionar os transtornos emocionais, cognitivos e físicos que estão correlacionados nos indivíduos portadores de dor.

Apesar da relevância do entendimento dos fatores e mecanismos epigenéticos e/ os estudos ou genéticos associados à prática de Mindfulness, ainda são escassos e desafiadores. Uma das dificuldades da pesquisa nessa temática é justamente avaliar esses efeitos e monitorar os protocolos de intervenção com confiabilidade nos resultados. Esses estudos demandam tempo e investimentos consideráveis, tornando o assunto um desafio para a comunidade científica.

Desta forma, o objetivo desse estudo foi abordar os fatores e mecanismos genéticos e/ou epigenéticos envolvidos na prática do Mindfulness em indivíduos com dor.

## METODOLOGIA

Trata-se de um artigo científico resultante de uma Revisão Sistemática, cujo protocolo está no site de registro prospectivo internacional de revisões sistemáticas (*International prospective register of systematic reviews* – PROSPERO), com o ID: CRD42020167511, estruturado de acordo com o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews e Meta-Analyzes - PRISMA<sup>12</sup>.

Os critérios de elegibilidade dos estudos selecionados, incluíram indivíduos de ambos os sexos, de qualquer idade, classe social, etnia, escolaridade, localização geográfica e com relatos de dor ou com doenças crônicas.

A intervenção selecionada dentro dos critérios de elegibilidade foi o protocolo de Mindfulness ou técnicas de áreas afins, com ou sem grupo de comparação.

Os resultados ou desfechos esperados se basearam primeiramente em quais os principais fatores epigenéticos e genéticos estariam envolvidos na prática de Mindfulness e posteriormente, quais os outros fatores como os moleculares, bioquímicos, neurobiológicos seriam modificados após a prática de Mindfulness.

No desenho desse estudo foram incluídos ensaios clínicos, sendo eles qualitativo ou quantitativo, de qualquer localização geográfica, nos idiomas inglês, português, espanhol e francês, afim de ampliarmos ainda mais as buscas. As pesquisas desse estudo não foram limitadas por ano de publicação, por se tratar de um campo relativamente novo e com poucos estudos concluídos e registrados. Foram excluídas revisões de literatura, estudos observacionais, bem como editoriais, cartas e resumos de congressos.

As estratégias de busca foram feitas nas principais bases de dados PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Cochrane Library e Embase. Foram incluídos na pesquisa artigos da “literatura cinzenta” pela Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações – BDTD.

Após as várias tentativas de combinações de descritores, foram utilizadas as palavras-chave ou descritores finais: “*Mindfulness\**” OR “*MBSR\**” OR “*meditation\**” OR “*MBCT\**” OR “*M-BCT\**” AND “*pain\**” AND “*epigenetic\**” OR “*epigenomic\**” OR “*epigen\**” OR “*methylation\**” OR “*gene\* expression\**”, que fazem parte dos termos médicos Medical Subject Headings (MeSH), descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

Todos os processos de seleção e extração de dados foram realizados e analisados por uma dupla de revisores (APCG e TCVG), de modo independente, no qual havendo discordância entre ambos, os casos foram resolvidos por consenso. No entanto, não foi necessário um terceiro revisor para solucionar divergências. Os dados obtidos foram registrados com o auxílio do software específico de gerenciamento de referências EndNote Web a fim de facilitar a organização dos resultados dos registros finais.

A seleção ocorreu em quatro fases: a de *identificação*, com levantamento de todos os artigos, identificação e remoção dos estudos duplicados; a de *seleção*, com a leitura dos títulos e dos resumos dos artigos, e a exclusão dos que não estavam de acordo com os critérios de inclusão; a de *elegibilidade*, com a leitura dos artigos completos e a seleção dos que atendiam a todos os critérios de elegibilidade (Participantes, Intervenção, Comparação, Resultados, Desenho do Estudo); a de *inclusão*, com os relatos incluídos em síntese quantitativa e qualitativa. Assim, o diagrama de fluxo (modelo PRISMA), foi preenchido de acordo com o modelo de Moher et al.<sup>12</sup>, seguindo as suas respectivas fases, que foram realizadas de janeiro a novembro de 2020, de acordo com o modelo ilustrado na Figura 1. O total de estudos elegíveis formou uma base de artigos completos como resultado final dessas buscas estruturando a revisão sistemática.

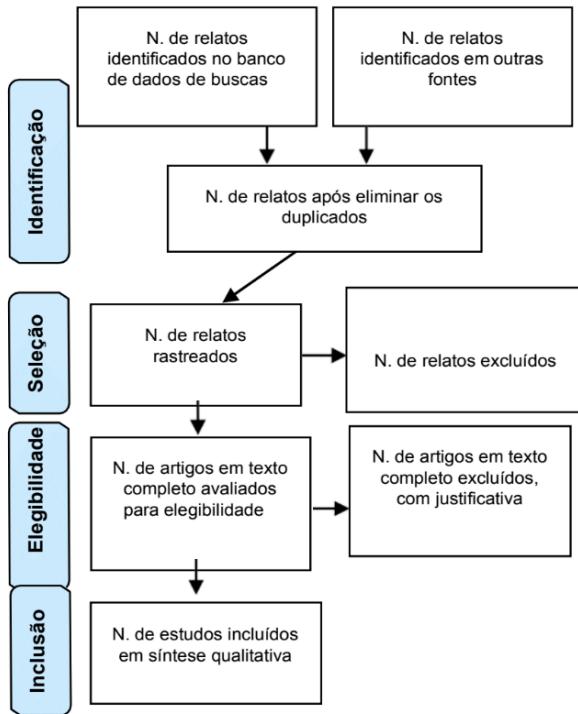


Figura 1. Modelo de diagrama de fluxo PRISMA

Os relatos científicos encontrados foram registrados em uma tabela quantitativa contabilizando os artigos selecionados, o sexo feminino, ambos os sexos, patologias e técnicas e a síntese qualitativa foi registrada em duas tabelas, sendo que a primeira relaciona os mecanismos epigenéticos com as técnicas e a segunda relaciona a patologia com as técnicas utilizadas, o número de participantes e o tipo de estudo. As Tabelas 2, 3 e 4 com os dados dos estudos estão preenchidas e inseridas nos resultados deste estudo.

Para avaliar o risco de viés dos estudos selecionados, foram utilizadas as ferramentas do Instituto Joana Briggs - JBI, uma lista de verificação de avaliação crítica para testes randomizados controlados. O risco de viés, foi classificado em “alta qualidade” e baixo risco de viés, os que atenderam aos requisitos do JBI em maior ou igual a 80%; em “média” qualidade e risco de viés moderado, os que atenderam aos requisitos em maior ou igual a 50% e menor que 80%; em “baixa” qualidade e alto risco de viés, aos que atenderam abaixo de 50%. Foram analisados 13 domínios, dispostos e pontuados em uma Tabela, com a opção de apenas uma resposta para as 4 opções que foram disponibilizadas, tais como: Sim (S), Não (N), Obscuro (O) e Não definido (ND).

## RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 95 registros de estudos afins no banco das bases de dados, PubMed/Medline, Scopus, Web of Science, Crochane Library e Embase e 8 na Biblioteca de Dissertações e Teses de Doutorado – BDTD. Foram excluídos 32 estudos duplicados, ficando 71 para a próxima fase, além de 25 na fase de leitura dos títulos e 17 na leitura dos resumos, por não atenderem aos critérios de inclusão, ficaram apenas 29 registros. Com a leitura dos estudos completos, foram excluídos 22 registros e por fim, foram selecionados

7 estudos randomizados que preencheram os critérios de inclusão, para a síntese qualitativa dos dados finais, conforme a Figura 2.

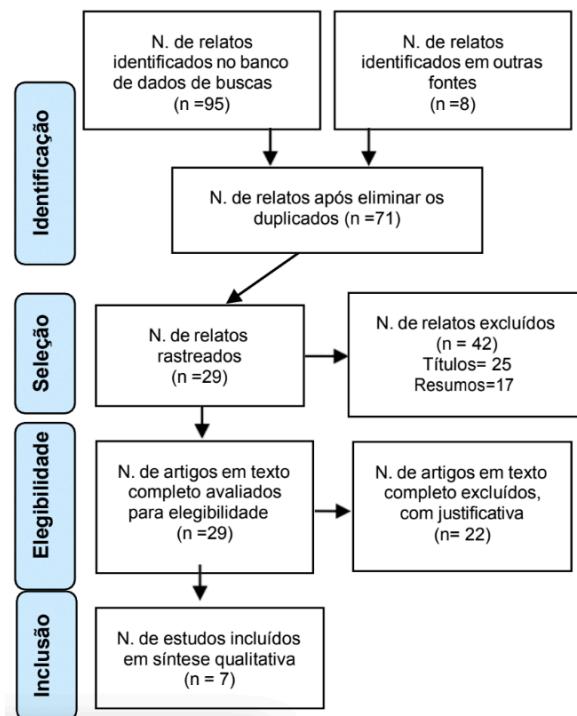


Figura 2. Esquema do PRISMA resumindo o processo de obtenção de dados

Os 7 estudos incluídos envolveram um total de 495 participantes de ambos os sexos. A distribuição dos 495 pacientes incluídos caracterizou-se por 250 mulheres com fibromialgia, 157 mulheres com câncer de mama, 88 indivíduos submetidos à dor ou estresse. Dos 7 estudos incluídos nesta revisão sistemática, 3 usaram a técnica de MBSR, sendo que destes últimos, apenas 1 a utilizou de forma isolada e 2 as utilizaram associada ao TAU, a TAU sozinha e a TAU associada ao FibroQol. Nos 4 demais estudos inclusos,

1 usou a técnica de Respiração e Meditação; 1 Meditação, gratidão, oração e outros; 1 a técnica de aceitar e reagir e por fim, 1 a técnica de SCT, cuidados médicos e TAU (Tabela 1).

	Quantidade (nºs)
Artigos encontrados	7
Indivíduos	495
Sexo feminino	407
Ambos os sexos	88
Patologias	2
Técnicas	7

Tabela 1. Categorização dos dados encontrados nos artigos selecionados

Os resultados obtidos com esse estudo estão organizados e melhor visualizados a seguir nas Tabelas 2 e 3.

Autor	Título	Ano	Técnica	Mecanismos epigenéticos
1. Andrés-Rodriguez et al.	Vias imunoinflamatórias e alterações clínicas empacientes com Fibromialgia tratados com redução do estresse na atenção plena(MBSR): Um ensaio clínico randomizado e controlado	2019	TAU+MBSR TAU isolado	Modulação das citocinas inflamatórias (vias imunoinflamatórias)
2. Esh et al.	Aspectos neurobiológicos da atenção plena na autoregulação da dor: Resultados inesperados de um ensaio randomizado controlado e possíveis implicações para a pesquisa de meditação	2017	Respiração+Consciência corporal (Meditação)	Não identificado
3. Hosseni et al.	A perspectiva islâmica da eficácia da intervenção espiritual na saúde biopsicológica exibida pela expressão gênica em pacientes com Câncer de mama	2016	Intervenção espiritual (Meditação, oração, gratidão e outros)	Modulação da expressão do receptor do gene de dopamina, DRD1-5
4. Kaliman et al.	Mudanças rápidas nas histonas desacetilases e expressão de genes inflamatórios em meditadores experientes	2015	Meditação	Mudanças rápidas na expressão gênica na cromatina, alterações das modificações das histonas e a modulação de genes pró-inflamatórios
5. Kober et al.	Que seja: A aceitação atenta regula dor e emoção	2019	Aceitação consciente	Não identificado

6. Stoerkel et al.	Eficácia de um Kit de ferramentas de autocuidado para pacientes cirúrgicos com Câncer de mama em uma instalação militar de tratamento	2018	TAU TAU+SCT	Modulação das citocinas inflamatórias
7. Feliu-Soler et al.	Custo-utilidade e sustentação biológica da redução do estresse baseada na atenção plena (MBSR) versus um programa psicoeducacional(FibroQoL) para Fibromialgia: Um ensaio clínico randomizado de 12 meses (EUDAIMON)	2016	TAU+MBSR TAU+FibroQoL TAU isolado	Modulação das citocinas inflamatórias

Tabela 2. Mecanismos epigenéticos relacionados ao Mindfulness

Autor	Ano	Patologia	Tipo de Estudo	N	Técnica
1. Andrés-Rodriguez et al.	2019	Fibromialgia	Randomizado	70	TAU+MBSR TAU isolado
2. Esh et al.	2017	Indivíduos submetidos à dor	Randomizado	31	Respiração+Consciência corporal (Meditação)
3. Hosseni et al.	2016	Câncer de mama	Experimental e controle	57	Intervenções espiritual (Meditação, oração,
4. Kaliman et al.	2015	Indivíduos submetidos ao estresse	Experimental e controle	40	Meditação
5. Kober et al.	2019	Indivíduos submetidos a estímulos dolorosos, quentes, a imagens neutras e negativas	Experimental, sem grupo controle	17	Aceitação consciente, gratidão e outros)
6. Stoerkel et al.	2018	Câncer de mama	Randomizado, controlado, não cego	100	TAU TAU+SCT
7. Feliu-Soler et al.	2016	Fibromialgia	Randomizado	180	TAU+MBSR TAU+FibroQoL TAU isolado

Tabela 3. Técnicas de Meditação relacionadas às patologias crônicas

## DISCUSSÃO

Os estímulos ambientais influenciam diretamente a maioria das funções corporais, alterando-as positivamente ou negativamente, no que se diz respeito à responsividade ao estresse e dor e também ao comportamento<sup>1,13</sup>.

As descobertas desse estudo enfatizadas no estudo de Kaliman et al.<sup>13</sup>, foram a detecção da expressão reduzida de genes de histona desacetilase, *HDAC2*, 3 e 9, as alterações na modificação global das histonas, H4ac e H3K4me3. A regulação desses genes *HDACs* representa um grande potencial terapêutico das intervenções baseadas na atenção plena, semelhantes aos direcionados por diferentes drogas antiinflamatórias. Esse resultado é altamente benéfico, pois adotar o Mindfulness, implica em um tratamento eficaz, mais barato e com menor toxicidade e risco à saúde.

É importante ressaltar a diminuição da expressão de genes pró-inflamatórios, *RIPK2* e *COX2* que houve no grupo ativo em relação ao controle, resultados estes animadores, devido à expressão negativa dos genes causadores da inflamação, o que significa diminuí-las e consequentemente gerar menor percepção da dor<sup>14</sup>. Ainda foi relatada nesse mesmo estudo a expressão de *RIPK2* e *HDAC2* genes que foram associados a uma recuperação mais rápida do cortisol, em um teste de estresse social, em ambos os grupos. É o que os praticantes de Mindfulness buscam para ter um maior controle do estresse, de possíveis dores e de uma maior longevidade, sendo a taxa de alívio/resposta da meditação de 49%<sup>1,2,6,10,11,15,16</sup>.

Bishop et al.<sup>1</sup> corroboram com os dados citados acima, quando afirmam que reduções nos marcadores de reatividade ao estresse, como o cortisol, têm sido observados como resultado de um programa de atenção plena em indivíduos com dores crônicas (TEPT), implicando efeitos por meio do eixo HPA (hipotálamo- hipófise-adrenal). Os mesmos investigaram a metilação de *SLC6A4* e *FKBP5* genes antes e depois do Mindfulness-MBSR e sua hipótese é que a redução da metilação em *SLC6A4* e *FKBP5* se associou a uma melhor resposta a esse tratamento. Este estudo infere que a metilação de *FKBP5* pode ser regulada positivamente por intervenções meditativas, facilitando a diminuição do estresse por meio da regulação de *FKBP5* sobre a hiperatividade de glicocorticoides para diminuir o estresse à reversão de desmetilação de *FKBP5*, sendo válido assim destacar o grande potencial do Mindfulness sobre os genes que regulam o eixo HPA.

Segundo Argentieri et al.<sup>17</sup>, o eixo HPA é considerado o principal sistema neuroendócrino que controla a reatividade ao estresse. Um número crescente de estudos identificou a metilação do DNA de genes no eixo HPA como um importante mecanismo epigenético através do qual a exposição a ambientes físicos e sociais estressantes pode alterar a regulação de glicocorticoides. No entanto, a interrupção ou a desregulação desse sistema pode levar ao aumento de risco de doenças<sup>5-8,17</sup>.

Um importante estudo de Buric et al.<sup>18</sup> relata que os fatores de transcrição mais estudados são os relacionados ao estresse e à inflamação, sendo o principal deles o fator nuclear Kappa B (NF-*κB*), que é produzido quando o estresse ativa o sistema nervoso simpático (SNS). NF-*κB* transforma estresse em inflamação, e realçam a expressão positiva dos genes que codificam as citocinas inflamatórias, no entanto menor atividade de NF-*κB* sugere níveis menores da inflamação. Na análise de dezoito artigos utilizados no estudo desses mesmos autores, foi relatado que a meditação e suas variações neutralizam os efeitos do estresse no sistema imunológico, que genes e vias pró inflamatórias são desregulados, expressando-se negativamente e que 81% dos estudos que mediram as atividades de genes relacionados à inflamação e/ou NF-*κB* apresentaram regulação negativa significativa, que pode ser entendida como uma reversão da assinatura molecular dos efeitos do estresse crônico<sup>19-21</sup>.

No estudo de Kaliman et al.<sup>13</sup>, as informações inferem os mecanismos epigenéticos

relacionados aos indivíduos envolvidos no Mindfulness, especialmente a modificação rápida das histonas, um dos principais mecanismos epigenéticos a nível celular. Esse estudo contribui de forma robusta, pois ainda possuímos uma míope possibilidade de uma base epigenética para os mecanismos envolvidos nos efeitos da meditação da atenção plena nas evidências já existentes. Portanto, há uma necessidade novos estudos para discutir-se eventos tão relevantes na compreensão da epigenética, meditação e dor.

No estudo de Hosseini et al.<sup>22</sup>, levantou o questionamento das mudanças nas expressões dos receptores gênicos em indivíduos submetidos a uma intervenção espiritual envolvendo a meditação e afins. Houve uma redução significativa na expressão do receptor do gene de dopamina (*DRD1-5*), neurotransmissor que influencia as nossas emoções, aprendizado, humor e atenção, liberada em várias atividades prazeiroosas, como o Mindfulness<sup>23</sup>. Em situações de estresse há o seu aumento, uma hipervigilância, diminuição da função serotonérgica<sup>24</sup>. A redução significativa na expressão do *DRD1-5*, é uma resposta positiva ao Mindfulness, pois reduz o nível de estresse, fator que amplifica a dor no organismo, melhora a saúde mental e a qualidade de vida, reduz a proliferação celular e melhora a prevenção e o tratamento dessas mulheres com Câncer.

O estudo de Andrés-Rodriguez et al.<sup>25</sup> afirmam que as mudanças nos níveis e na regulação de genes e citocinas inflamatórias e antiinflamatórias foram relatadas após treinamento de Mindfulness em diversas patologias clínicas e não clínicas, bem como no Câncer, depressão e estresse, sendo válido dar ênfase na análise dos biomarcadores imunológicos, tais como a IL-6, CXCL8, IL-10 e hsCRP.

As descobertas encontradas são de que o Mindfulness-MBSR previne a tendência de IL-10 diminuir, o que significa que essa citocina vai ajudar a manter os níveis inflamatórios diminuídos, podendo assim regular a dor. O Mindfulness modula os biomarcadores imunológicos selecionados e específicos para aqueles que diminuem os processos pró-inflamatórios, responsáveis pela dor e inflamação<sup>26,27</sup>.

Nos estudos de Stoerkel et al.<sup>28</sup>, houve uma diminuição significativa da ansiedade que ocorreram no grupo de SCT, no qual um dos seus braços era a meditação, além da diminuição da percepção da dor e fadiga, e diminuição das citocinas inflamatórias.

Sob o aspecto positivo da meditação na diminuição das citocinas inflamatórias, Andrés-Rodriguez et al.<sup>25</sup> alinharam-se com Stoerkel et al.<sup>28</sup>, mostrando assim um bom caminho para reconhecermos a boa responsividade do Mindfulness.

O estudo em andamento, de Carlson et al.<sup>29</sup>, com participantes com câncer submetidos ao MBCR e ao Tai Chi/Qigong (TCQ), investiga biomarcadores como o cortisol, as citocinas inflamatórias, as variações de frequência cardíaca e pressão arterial, o comprimento dos telômeros e a expressão gênica, importantes na regulação biológica e antineoplásica essencial, sensíveis às práticas meditativas<sup>4</sup>. É importante lembrar que estudos que envolvam o Mindfulness, a dor e os mecanismos epigenéticos exigem mais tempo, devido a critérios, adaptação, disciplina e aceitação dos participantes, além dos

mecanismos epigenéticos levarem tempo para se adaptarem a nível molecular, por isso os poucos estudos conclusivos e robustos acerca do tema. O estudo dos referidos autores apresentou consistência com os estudos de Andrés- Rodriguez et al.<sup>25</sup>, Stoerkel et al.<sup>28</sup>, Feliu- Soler et al.<sup>30</sup>, Kaliman et al.<sup>13</sup> quando falam sobre o cortisol e as citocinas inflamatórias como biomarcadores após treinamento meditativo.

No estudo Feliu-Soler et al.<sup>30</sup>, foram pesquisados os níveis de biomarcadores inflamatórios específicos e fizeram uma avaliação abrangente para coletar variações: funcionais, de qualidade de vida, do sofrimento, dos custos e das alterações psicológicas, além de ser aplicado um kit multiplex de citocinas de alta sensibilidade como IL-6, IL-8, IL-10 e PCR, para verificar os seus níveis. No geral, esses resultados colaboram com a eficiência do MBSR em relação ao FibroQoL e TAU, o que era de se esperar baseados nos autores que defendem os benefícios do Mindfulness nos indivíduos com dor, que afirmam diminuir a percepção da dor, melhorando a tolerabilidade a ela, além de alterar os níveis de estresse, ansiedade e depressão<sup>2,6,10,11,14,15</sup>. Infere-se com esses dados, que as técnicas de Mindfulness estão associadas a uma diminuição do estresse e queixas nos transtornos do humor, como ansiedade e depressão e que estão alinhados com os estudos de Hilton et al.<sup>10</sup> e Nunes<sup>31</sup> que afirmam que a ansiedade e afins podem ter impactos negativos nos processos cognitivos da percepção e enfim devem ser controlados pelo Mindfulness. Além disso, as citocinas pró-inflamatórias encontrarem-se diminuídas e desreguladas, devido à regulação dos genes que as produzem, como já citada anteriormente.

Kober et al.<sup>32</sup>, realçaram a aceitação consciente que faz parte do Mindfulness, como benéfica na melhora os níveis de ansiedade, depressão, dor crônica, qualidade de vida nos indivíduos com câncer e em outras condições crônicas, além de reduzir a expressão dos genes pró-inflamatórios, assim como outros biomarcadores relacionados à saúde e a longevidade<sup>33</sup>.

Essas descobertas estabelecem a base para futuros estudos que avaliem ainda mais os mecanismos epigenéticos e neurais pelos quais diferentes formas de Mindfulness modulam a dor e a inflamação. No entanto, não há dados robustos e conclusivos disponíveis atualmente sobre a possibilidade de uma base epigenética que expliquem os mecanismos moleculares envolvidos nos efeitos da meditação da atenção plena e na diminuição da dor. Acredita-se que é por ser uma área muito nova e sem estudos bem delineados que nos façam entender o quadro completo dos mecanismos envolvidos nesse processo. Espera-se, que estudos de coorte comparativos de longo prazo se multipliquem, para investigar todo o potencial do Mindfulness relacionado aos mecanismos e/ou fatores epigenéticos e que possam melhor explicar o aumento à tolerabilidade e menor percepção da dor.

## CONCLUSÃO

Os fatores genéticos e epigenéticos encontrados nesse artigo foram as modificações

rápidas das histonas, além de serem encontrados biomarcadores moleculares muito importantes para observarmos a responsividade dos protocolos de Mindfulness, tais como a regulação negativa da expressão dos genes pró inflamatórios, como o receptor do gene de dopamina DRD-5 e a desregulação das citocinas pró inflamatórias e antiinflamatórias.

Estudos genéticos e futuros visam identificar de forma mais delineada e específica quais são os fatores e mecanismos epigenéticos que consolidam os vários efeitos benéficos que o Mindfulness proporciona aos indivíduos portadores da dor. O que foi encontrado ainda é muito pouco para nos direcionar, de uma forma mais robusta para o tratamento desses indivíduos.

## REFERÊNCIAS

1. Bishop JR, Lee AM, Mills LJ, Thuras PD, Eum S, Clancy D, et al. Methylation of FKBP5 and SLC6A4 in Relation to Treatment Response to Mindfulness- Based Stress Reduction for Posttraumatic Stress Disorder. *Front Psychiatry*. 2018 Sep; 18(9): 1-11.
2. Gu Q, Hou JC, Fang XM. Mindfulness Meditation for Primary Headache Pain: A Meta-Analysis. *Chin Med J*. 2018; 131(7): 829-38.
3. Kabat-Zinn J, Lipworth L, Burney R. The clinical use of mindfulness meditation for self-regulation of chronic pain. *J Behav Med*. 1985 Jun; 8(2): 163-90.
4. Chaix R, Alvarez-López MJ, Fagny M, Lemee L, Regnault B, Davidson RJ, et al. Epigenetic clock analysis in long-term meditators. *Psychoneuroendocrinology* 2017 Nov; 85: 210-4.
5. Bortoluzzi A. Neurobiologia dos transtornos de ansiedade em adolescentes: análise de polimorfismos do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do metiloma do DNA ao longo do tempo [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016. 93p.
6. Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, Binder EB. Gene–Stress–Epigenetic Regulation of FKBP5: Clinical and Translational Implications. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(1): 261-74.
7. Needham BL, Smith JA, Zhao W, Wang X, Mukherjee B, Kardia SLR, et al. Life course socioeconomic status and DNA methylation in genes related to stress reactivity and inflammation: The multi- ethnic study of atherosclerosis. *Epigenetics* 2015; 10(10): 958-69.
8. Palma-Gudiel H, Córdova-Palomera A, Leza JC, Fañanás L. Glucocorticoid receptor gene (NR3C1) methylation processes as mediators of early adversity in stress-related disorders causality: A critical review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Aug; 55: 520-35.
9. Bottoni A. Alterações Epigenéticas e Mindfulness: Uma revisão integrativa [Trabalho de Conclusão de Curso]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2020. 46p.
10. Hilton L, Hempel S, Ewing BA, Apaydin E, Xenakis L, Newberry S, et al. Mindfulness Meditation for Chronic Pain: Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Behav Med*. 2017; 51(2): 199-213.
11. Grossman P, Niemann L, Schmidt S, Walach H. Mindfulness-based stress reduction and health benefits: A meta- analysis. *J Psychosom Res*. 2004 Jul; 57(1): 35-43.

12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BJM* 2009 Jul; 339: 1-8.
13. Kaliman P, Alvarez-López MJ, Cosín- Tomás M, Rosenkranz MA, Lutz A, Davidson RJ. Rapid changes in histone deacetylases and expression of inflammatory genes in experienced meditators. *Psychoneuroendocrinology* 2015 Feb; 40: 96-107.
14. Teixeira FZ. Meditação e educação física: que relação é essa? [Trabalho de Conclusão de Curso]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016. 76p.
15. Zeidan F, Martucci KT, Kraft RA, Gordon NS, McHaffie JG, Coghill RC. Brain Mechanisms Supporting the Modulation of Pain by Mindfulness Meditation. *J Neurosci*. 2011 Apr; 31(14): 5540-8.
16. Teixeira RJ. Programa de Redução do Stress Baseado no Mindfulness em Estudantes de Medicina: reflexão sobre os efeitos e implicações para o apoio psicológico In Anais do 1º Congresso Nacional de RESAPES-AP, 2010; Lisboa, Portugal.
17. Argentieri MA, Nagarajan S, Seddighzadeh B, Baccarelli AA, Shields AE. Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development. *EBioMedicine* 2017; 18: 327-50.
18. Buric I, Farias M, Jong J, Mee C, Brazil IA. What Is the Molecular Signature of Mind– Body Interventions? A Systematic Review of Gene Expression Changes Induced by Meditation and Related Practices. *Front Immunol*. 2017; 8: 1-17.
19. Albuquerque AO. Redução da reação oxidativa sistêmica e hepática ocasionada por estresse crônico moderado imprevisível em ratos tratados com eletroacupuntura e trans-anetol [Tese de Doutorado]. Ceará: Universidade Federal do Ceará; 2020. 116p.
20. Oliveira BH. Terapia por diodo emissor de luz 630 nm reduz hiperalgesia mecânica inflamatória por meio da ativação de receptores endotelinérgicos/ opioidérgicos: análise da influência da potência em camundongos machos e fêmeas [Dissertação de Mestrado]. Santa Catarina: Universidade do Sul de Santa Catarina; 2019. 64p.
21. Arruda NM. Comparação de marcadores inflamatórios em pacientes cirúrgicos sob anestesia com desflurano ou desflurano associado ao óxido nitroso [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”; 2018. 70p.
22. Hosseini L, Kashani FL, Akbari S, Akbari ME, Mehr SS. The Islamic perspective of the effectiveness of spiritual intervention in biopsychological health displayed by gene expression in patients with breast cancer. *Iran J Cancer Prev*. 2016 Apr; 9(2): 1-6.
23. Esperidião-Antônio V, Majeski-Colombo M, Toledo-Monteverde D, Moraes-Martins G, Fernandes JJ, Assis MB, et al. Neurobiologia das emoções. *Arch Clin Psychiatry*. 2008; 35(2): 55-65.
24. Margis R, Picon P, Cosner AF, Silveira RO. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. *Rev Psiquiatr Rio Gd Sul* 2003; 25: 65-74.
25. Andrés-Rodríguez L, Borràs X, Feliu-Soler A, Pérez-Aranda A, Rozadilla-Sacanell A, Montero-Marin J, et al. Immune- inflammatory pathways and clinical changes in fibromyalgia patients treated with Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR): A randomized, controlled clinical Trial. *Brain Behav Immun*. 2019 Aug; 80: 109-19.

26. Lyra MMF. Imunonutrição em câncer de cabeça e pescoço: efeitos clínicos e nutricionais [Dissertação de Mestrado]. Maceió: Universidade Federal de Alagoas; 2020. 113p.
27. Gregório E. Efeito neuroprotetor do exercício físico em um modelo animal de neuroinflamação aguda [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2019. 113p.
28. Stoerkel E, Bellanti D, Paat C, Peacock K, Aden J, Setlik R, et al. Effectiveness of a self-care toolkit for surgical patients with breast cancer in a military treatment facility. *J Altern Complement Med.* 2018 Sep; 24(9-10): 916-25.
29. Carlson LE, Zelinski EL, Speca M, Balneaves LG, Jones JM, Mina DS, et al. Protocol for the MATCH study (Mindfulness and Tai Chi for cancer health): A preference-based multi-site randomized comparative effectiveness trial (CET) of Mindfulness-Based Cancer Recovery (MBCR) vs. Tai Chi/ Qigong (TCQ) for cancer survivors. *Contemp Clin Trial.* 2017 Aug; 59: 64-76.
30. Feliu-Soler A, Borràs X, Peñarrubia-Maria MT, Rozadilla-Sacanell A, D'Amico F, Moss-Morris R, et al. Cost-utility and biological support for mindfulness-based stress reduction (MBSR) versus a psychoeducational program (FibroQoL) for fibromyalgia: a 12-month randomized clinical trial (EUDAIMON study). *BMC Complement Altern Med.* 2016 Feb; 16: 1- 16.
31. Nunes TC. Investigação sobre queixas de memória e transtornos associados em acadêmicos de medicina da Universidade Federal Fluminense [Dissertação de Mestrado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense; 2016. 60p.
32. Kober H, Buhle J, Weber J, Ochsner KN, Tor A. Let it be: mindful acceptance down- regulates pain and negative emotion. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2019 Nov; 14(11): 1147-58.
33. Perissinotti DMN, Portnoi AG. Aspectos psicomotoriais e psicossociais dos portadores de dor neuropática. *Rev Dor* 2016; 17(1): 79-84.

## CAPÍTULO 3

# O PAPEL DE SOCS3 EM DISTÚRBIOS METABÓLICOS NA HEPATITE C CRÔNICA: REVISÃO DA LITERATURA

---

*Data de submissão: 30/11/2022*

*Data de aceite: 02/01/2023*

**Thaís de Oliveira Consuli**

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/0910924631623255>

**Luísa Hoffmann**

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro  
Rio de Janeiro – Rio de Janeiro  
<http://lattes.cnpq.br/2379740311109634>

**RESUMO:** A hepatite C é um problema de saúde pública mundial. Se estima que em até 80% dos casos a infecção evolui para sua forma crônica, podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular. O tratamento da hepatite C evoluiu nos últimos anos, de terapias com interferon para terapias com antivirais de ação direta, que possibilitam maior taxa de resposta virológica sustentada. Ainda assim, não há vacina para a doença e há pacientes que não respondem aos tratamentos. Diversos fatores estão envolvidos no quadro da doença hepática causada pelo vírus da hepatite C (HCV), dentre eles fatores do hospedeiro que interagem no quadro infeccioso e podem estar sob alterações

durante a infecção. O gene e proteína SOCS3 podem estar super regulados na infecção pelo HCV, com seus altos níveis de expressão refletindo em suas ações como regulador negativo de receptor de interferon tipo I, receptor de leptina e em seu papel na ubiquitinação dos substratos 1 e 2 do receptor de insulina. Com o objetivo de melhor compreender a função de SOCS3 e seu papel em distúrbios metabólicos na hepatite C crônica, a presente revisão narrativa foi desenvolvida. A partir de uma seleção de artigos científicos foram selecionados quinze trabalhos para a avaliação dos resultados e discussão. Dados mostram que altos níveis de expressão de SOCS3, assim como seus genótipos em polimorfismos de nucleotídeo único, foram associados com a não-resposta ao tratamento e com o desenvolvimento de resistência à insulina e síndromes metabólicas em pacientes com hepatite C crônica, levando a uma piora do quadro. Seus polimorfismos também podem ser estudados para serem utilizados como biomarcadores de prognóstico. São necessários mais estudos para comprovar associação e sua utilização clínica, assim como desenvolver novas formas terapêuticas satisfatórias.

**PALAVRAS-CHAVE:** hepatite C; SOCS3;

síndrome metabólica; biomarcadores; polimorfismos.

## THE ROLE OF SOCS3 IN METABOLIC DISORDERS IN CHRONIC HEPATITIS C: LITERATURE REVIEW

**ABSTRACT:** Hepatitis C is a global public health problem. It is estimated that in up to 80% of cases the infection progresses to its chronic form, which can progress to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The treatment of hepatitis C has evolved in recent years from interferon therapies to direct-acting antivirals therapies, which allow for a higher rate of sustained virologic response. Still, there is no vaccine for the disease and there are patients who do not respond to treatments. Several factors are involved in the liver disease caused by the hepatitis C virus (HCV), including host factors that interact in the infectious process and may be under changes during infection. The SOCS3 gene and protein may be upregulated in HCV infection, with its high expression levels reflecting its actions as a negative regulator of the interferon receptor, leptin receptor and its role in the ubiquitination of substrates 1 and 2 of the insulin receptor. To better understanding the function of SOCS3 and its role in metabolic disorders in chronic hepatitis C, the present narrative review was developed. From a selection of scientific articles, fifteen works were selected for the evaluation of results and discussion. Data show that high levels of SOCS3 expression, as well as its genotypes in single nucleotide polymorphisms, were associated with non-response to treatment and with the development of insulin resistance and metabolic syndromes in patients with chronic hepatitis C, leading to a worsening of the condition. Its polymorphisms can also be studied to be used as prognostic biomarkers. More studies are necessary to prove the association and its clinical use, as well as to develop new satisfactory therapeutic forms.

**KEYWORDS:** hepatitis C; SOCS3; metabolic syndrome; biomarkers; polymorphisms.

### 1 | INTRODUÇÃO

**Aspectos epidemiológicos da hepatite C no Brasil e no mundo:** A infecção pelo vírus da hepatite C (HCV) é um grande problema de saúde pública mundial. Na maior parte das vezes (em torno de 70% dos casos), a infecção se desenvolve em uma hepatite crônica, que pode evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular (CHC) (Organização Mundial da Saúde (OMS), 2022). Através de resultados positivos em testes sorológicos anti-HCV, estima-se que cerca de 115 milhões de pessoas no mundo estão ou estiveram infectadas pelo vírus (1,6% da população mundial). Porém, através dos testes moleculares RNA-HCV reagente, se determina que aproximadamente 58 milhões de pessoas estejam atualmente infectadas (1% da população global), sendo essa diferença causada por uma porção da população infectada ter eliminado o vírus espontaneamente ou após tratamento (Manns *et al.*, 2017).

O HCV pertence à família Flaviviridae e ao gênero *Hepacivirus* (ICTV, 2021). É envelopado e seu material genético consiste em uma cadeia simples de RNA senso positivo (classe IV de Baltimore). A transmissão do HCV ocorre pela via sanguínea, sendo identificado que as formas de transmissão mais comuns são, nos países desenvolvidos,

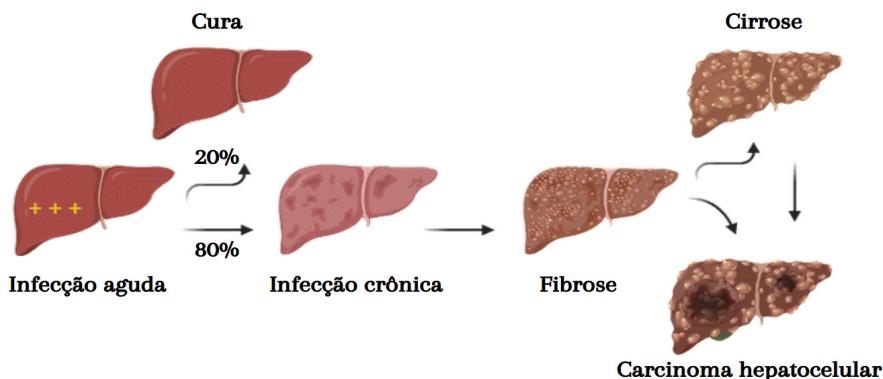
através do compartilhamento de seringas entre usuários de drogas injetáveis; e nos países menos desenvolvidos, através da reutilização de utensílios cirúrgicos sem esterilização e transfusão de sangue e plasma não-testados (Hauri *et al.*, 2004; OMS, 2022). O HCV também pode ser transmitido da mãe para o filho, mas é uma forma menos comum de transmissão, assim como a transmissão pela via sexual. A OMS calcula que a cada ano surgem novos 1,5 milhões de casos e estima 3,2 milhões de crianças e adolescentes com hepatite C crônica no mundo (OMS, 2022).

No Brasil, de 2000 a 2021 foram notificados 414.892 casos de hepatite C (considerando a detecção por um dos marcadores: anti-HCV ou HCV-RNA reagente). Em 2021 foi detectada uma taxa de 5,2 casos a cada 100 mil habitantes. Não é possível identificar a forma mais frequente de transmissão no país, visto que em 58,3% dos casos notificados se destaca a desinformação da população (Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, Ministério da Saúde, 2022). De 2008 a 2021 foram notificados 62.611 óbitos associados à hepatite C. As taxas de óbitos pelo HCV como causa básica são maiores na região Sudeste do Brasil (55,8%), seguido pela região Sul (23,8%), que são também as regiões de maior prevalência de casos entre 1999 e 2020 no Brasil (região Sudeste com 47,8% dos casos, região Sul com 31,8%) (Boletim Epidemiológico de Hepatites Virais, Ministério da Saúde, 2022).

**O vírus da hepatite C:** São descritos atualmente 1-8 genótipos do HCV e 90 subtipos (a, b, c, etc). Entre os genótipos há diferença de 30% na sequência gênica; já entre os subtipos há diferença de 15% (Duncan *et al.*, 2020). O oitavo genótipo foi descoberto recentemente em 4 pacientes de Punjab, uma região da Índia, não relacionados epidemiologicamente (Borgia *et al.*, 2018). Dentre os subtipos ainda existem quasispécies, ou seja, devido à alta taxa de mutação do vírus ocorrem variações gênicas menores das populações virais de diferentes hospedeiros, fazendo com que cada indivíduo possua suas próprias populações (Martell *et al.*, 1992). Globalmente, a prevalência de infecção é pelo genótipo 1, seguido do 3. No Brasil, são prevalentes as infecções pelos genótipos 1a (40,9%), 1b (30,2%) e 3 (23,8%) (Nutini *et al.* 2020; Blach *et al.*, 2017). Identificar o genótipo do vírus é de extrema importância para direcionar o tratamento do paciente; e alguns genótipos apresentam diferentes variantes que implicam em maior ou menor resistência a determinado tratamento (Nutini *et al.*, 2020). No Brasil, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções (PCDT) do Ministério da Saúde (2019), a necessidade de realização da genotipagem viral depende dos esquemas terapêuticos disponíveis.

**História natural da infecção pelo vírus da hepatite C:** A consequência imediata do estabelecimento da infecção por HCV é uma hepatite aguda, assintomática na maioria dos casos; nos casos sintomáticos, os sinais costumam ser inespecíficos, dificultando a suspeita de infecção pelo HCV. Em uma minoria de indivíduos (em torno de 20%-30%) com a infecção aguda o organismo consegue eliminar espontaneamente o vírus (*clearance viral espontâneo*), mas ainda não se sabe exatamente os mecanismos ou condições em que

isso pode ocorrer (Maasoumy & Wedemeyer, 2012). A infecção pelo HCV é considerada crônica após 6 meses estabelecida e ocorre em até 70%-80% dos casos (Manns *et al.*, 2017). No fígado de um paciente cronicamente infectado há inflamação constante, podendo gerar fibrose (alteração caracterizada por tecido conjuntivo substituindo o tecido hepático) e esteatose (gordura), que podem evoluir para a cirrose hepática. A cirrose é fator de risco para o desenvolvimento do CHC (Ministério da Saúde, 2021), que é o tipo mais frequente de câncer no fígado (Figura 1). Ainda não se sabe exatamente como o HCV danifica as células hepáticas, mas se supõe que o dano é mediado pelo sistema imunitário do hospedeiro, já que a fibrose acontece pelo constante processo inflamatório, com o recrutamento de células dendríticas hepáticas que secretam colágeno e induzem mais sinalização pró-inflamatória (Lee *et al.* 2015; Morozov & Lagaye, 2018). Células como Th2 (*T helper 2*) e T CD8+ (citotóxicas) podem ter um papel importante na inflamação crônica e apoptose de hepatócitos, respectivamente (Manns *et al.*, 2017), o que reforça o envolvimento do sistema imune. A cirrose, por sua vez, se caracteriza por extensa substituição do tecido hepático por fibroso e formação de nódulos, levando à perda de função hepática (Anthony *et al.*, 1978; Ferrell, 2000).



A partir da infecção aguda, em torno de 20%-30% dos casos evoluem para cura e de 70%-80% dos casos para infecção crônica, que geralmente evolui para fibrose, podendo evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular, ou até mesmo evoluir diretamente da fibrose para o carcinoma hepatocelular.

Fonte: do autor.

Figura 1 — História natural da infecção pelo vírus da hepatite C

**Tratamento da hepatite C crônica:** Por cerca de 15 anos o tratamento padrão para hepatite C crônica vinha sendo feito com uma combinação de ribavirina (RBV), que é um análogo sintético da guanosina e possui ação antiviral, e interferon-alfa peguilado. Interferons (IFN) são classes de proteínas produzidas pelo hospedeiro frente a infecções virais e que modulam a ação imunológica em presença do patógeno, causando uma resistência à

infecção viral. IFN do tipo I são expressas principalmente por células do sistema imune inato (Negishi *et al.*, 2018). Esse tratamento combinado possibilita uma resposta virológica sustentada (RVS) moderada, que é quando o RNA do HCV não é detectado mesmo após a suspensão do tratamento. Atualmente, cada vez mais antivirais de ação direta (DAAs), que têm como alvo proteínas virais, estão sendo desenvolvidos uma vez que se tem maior conhecimento sobre o ciclo infeccioso do HCV (Feeney & Chung, 2014; Liang *et al.*, 2013). A introdução dos DAAs no tratamento da hepatite C, como sofosbuvir e daclatasvir, levou ao aumento das taxas de RVS, redução no tempo de tratamento e menos efeitos adversos (Morozov & Lagaye, 2018).

**Doenças metabólicas e prevalência nos pacientes com hepatite C:** Síndrome metabólica é definida como um grupo de fatores de risco para doenças cardiovasculares que podem levar à morte. Para ser diagnosticado com síndrome metabólica, o indivíduo deve apresentar ao menos três dos fatores de risco: alta circunferência abdominal ( $>88$  cm em mulheres,  $>102$  cm em homens); hipertensão arterial ( $>135/85$  mmHg); glicemia alterada ou diagnóstico de diabetes ( $>110$  mg/dl); alto nível de triglicerídeos ( $>150$  mg/dl); baixo nível de colesterol HDL ( $<50$  mg/dl nas mulheres,  $<40$  mg/dl em homens) (National Heart, Lung and Blood Institute, 2022; Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), 2011). A resistência à insulina é considerada a base da síndrome metabólica. No indivíduo resistente à insulina, não se metaboliza a glicose adequadamente e o organismo produz ainda mais insulina, elevando seu nível no sangue (Ministério da Saúde, 2021). O índice HOMA-IR (modelo homeostático de avaliação de resistência à insulina) é um modelo matemático utilizado para avaliar a resistência à insulina (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2019).

Já foi demonstrada associação entre doença hepática não-alcoólica e esteatohepatite não-alcoólica com síndrome metabólica (Marceau *et al.*, 1999; Marchesini *et al.*, 1999; Cortez-Pinto, 2005). A diabetes mellitus 2 (DM2) é uma doença crônica que ocorre quando o organismo não consegue utilizar a insulina produzida, sendo uma doença que resulta principalmente do excesso de peso. A prevalência de doença hepática não-alcoólica em pacientes diabéticos varia de 50 a 90% (Chan *et al.*, 2013; Prashanth *et al.*, 2009). O fígado é um órgão importante para o metabolismo da glicose e sua infecção crônica pode estar diretamente relacionada com as ocorrências de síndromes metabólicas. A interação entre o HCV e o metabolismo de lipídios e de glicose não é completamente compreendida. No metabolismo da glicose há mecanismos associados com aumento da glicemia e no metabolismo lipídico há mecanismos de acúmulo de lipídios no fígado; associados a um quadro inflamatório (Kralj *et al.*, 2016). Em um estudo brasileiro feito com 97 pacientes com hepatite C, 21,8% apresentavam síndrome metabólica, 43,8% eram pré-diabéticos, 12,5% eram diabéticos e 19,3% eram obesos (Estefan *et al.*, 2021). Em diversos estudos no mundo foi demonstrada a alta prevalência de resistência insulínica, DM2, síndrome metabólica e obesidade em pacientes com hepatite C crônica (Shaheen *et al.*, 2007; Moucari *et al.*,

2008; Rouabchia *et al.*, 2010; Mostafa *et al.*, 2010; Van der Poorten *et al.*, 2010). A presença de síndrome metabólica no paciente com hepatite C crônica tende a piorar o quadro da doença, contribuindo com o avanço para cirrose e CHC (Ashfaq & Khalid, 2017). Então, é de extrema importância entender como a infecção viral pode influenciar na evolução da síndrome metabólica.

#### **Variabilidade genética da população e biomarcadores na hepatite C:**

Polimorfismos são variações em uma sequência gênica que acometem mais de 1% da população geral. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs - *single nucleotide polymorphisms*) possuem dois alelos, que correspondem à variação de uma base em uma determinada posição da sequência. SNPs são importantes objetos de pesquisa em direção à medicina personalizada em genômica, pois podem indicar se um indivíduo possui maior ou menor suscetibilidade a certas doenças, indicar a eficácia de determinadas terapias medicamentosas, entre outros. A determinação do SNP pode ainda apontar o prognóstico de algumas doenças infecciosas quando associado com o nível de expressão de citocinas. Dessa forma, milhares de SNPs têm sido identificados e catalogados em diversas populações do mundo (Thompson & Thompson Genética Médica, 2008). Na busca por biomarcadores, alguns SNPs têm sido estudados em relação à hepatite C crônica associados à resposta ao tratamento, como SNPs no gene IL28b e associados à progressão da fibrose, cirrose e CHC, como o SOCS3, PNPLA3 e EGF (Ramos *et al.*, 2012; Costa, 2018).

**Gene supressor de sinalização de citocina 3 (SOCS3):** O gene supressor de sinalização de citocina 3 está localizado no cromossomo 17 e pertence à família SOCS (supressor de sinalização de citocina). A família SOCS compreende 8 proteínas (SOCS1-7 e CIS) e seus membros são reguladores negativos de sinalização de citocinas (Carow & Rottenberg, 2014). Uma regulação negativa, também chamada de *feedback* negativo, é um evento necessário para a manutenção da homeostase no organismo, impedindo a hipersecreção de substâncias (nesse caso, citocinas) pelo corpo em resposta a um estímulo inicial, assim impedindo também a hiperatividade do tecido alvo dessa resposta (Tratado de fisiologia médica, 2011).

O gene de SOCS3 é conservado, sendo encontrado em uma variedade de seres vivos do reino animal. Sua proteína apresenta 225 resíduos de aminoácidos e 3 domínios: N-terminal, que contém a região inibidora de quinase; de homologia a Src 2 (SH2); e caixa SOCS (White & Nicola, 2013).

Citocinas são proteínas solúveis liberadas pelas células para regular diferenciação, maturação, proliferação, recrutamento de células e transcrição de genes associados a uma ação pró- ou anti-inflamatória contra patógenos (Ramani *et al.*, 2015). Essa regulação do sistema imune conta com a proteína SOCS3 agindo em seu *feedback* negativo na via JAK/STAT (Janus quinase/transdutor de sinal e ativador de transcrição). Essa via é ativada quando uma citocina se liga ao receptor transmembrana glicoproteína 130 (gp130), o que leva à ativação e fosforilação de JAK e fosforilação do receptor, o que culmina na dimerização

de STAT3. O dímero de STAT3 migra ao núcleo da célula e ativa fatores de transcrição que, então, alteram a função celular (Kumar Mishra *et al.*, 2016). Um dos genes transcritos e traduzidos é o gene da proteína SOCS3 que, após traduzida, age simultaneamente no receptor gp130 e em JAK, inibindo ação adicional da cascata. A proteína SOCS3 também está implicada em regulações independentes do receptor gp130, inibindo ação de STAT3 e também responde a outros estímulos, como a lipopolissacarídeos e adenosina monofosfato cíclico (Carow & Rottenberg, 2014; Yoshimura *et al.*, 2007). SOCS3 está envolvido na regulação da leptina, hormônio secretado por células do tecido adiposo que age inibindo a fome e seus altos níveis estão relacionados com o desenvolvimento de DM2. Quando a leptina se liga ao receptor de leptina (LRb), gera a fosforilação de resíduos de tirosina de Jak2. Um dos resíduos recruta STAT3, que ativa a inibição por SOCS3. Outro resíduo recruta a tirosina-fosfatase SHP-2, que também se liga a SOCS3 e modula o *feedback* negativo de LRb (Myers *et al.*, 2008). O domínio caixa SOCS é responsável por mediar degradação por proteassoma. Através dele, SOCS3 forma uma ubiquitina ligase E3, que liga uma poliubiquitina na proteína-alvo, que estará ligada ao domínio SH2 de SOCS3, e sendo marcada será direcionada para degradação (White & Nicola, 2013). Dessa forma, SOCS3 age levando à degradação as proteínas IRS-1 e IRS-2, que são substratos de receptores de insulina, assim bloqueando ação da insulina (Rui *et al.*, 2002).

Assim, tendo em vista a atuação de SOCS3 no organismo, a história natural da infecção pelo HCV e a presença de distúrbios metabólicos em pacientes cronicamente infectados pelo HCV, esta revisão tem como objetivo avaliar o papel de SOCS3 na hepatite C crônica. Diante disso, este trabalho busca explorar estudos clínicos com foco nas consequências dos diferentes níveis de expressão de SOCS3 e seus polimorfismos, e sua associação com resposta ao tratamento, progressão de doença hepática e desenvolvimento de alterações metabólicas.

## 2 | METODOLOGIA

A metodologia consiste em uma análise narrativa da literatura (Unesp, 2015). A busca foi feita na plataforma PubMed, do *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) em dezembro de 2021. A pesquisa feita com as palavras-chave “*SOCS3 hepatitis C*” gerou 84 resultados, dos quais 13 foram selecionados. Outras palavras-chave foram utilizadas, como “*SOCS3 HCV*”, “*SOCS3 insulin HCV*”, “*SOCS3 insulin hepatitis C*” mas geraram menos resultados e os seus resultados apresentados já estavam compreendidos na primeira pesquisa. Outros dois trabalhos, brasileiros, foram adicionados à revisão, totalizando assim 15 trabalhos analisados. Foram excluídos estudos em modelo animal, estudos *in vitro*, estudos em coinfetados HCV/HIV e artigos de revisão. Assim, o foco foi estudos clínicos, com pacientes, de forma que se pôde fazer uma comparação entre eles. Também foram utilizados *websites* oficiais como da OMS, Ministério da Saúde e SBEM.

### 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para análise dos resultados e discussão foram selecionados 15 trabalhos científicos publicados entre os anos de 2006 e 2018 que fazem ensaios clínicos abrangendo os temas de níveis de expressão de SOCS3, polimorfismos genéticos de SOCS3, obesidade, resistência insulínica e resposta ao tratamento em pacientes com hepatite C crônica (Tabela 1).

Autor	Ano	País	Nº de pacientes	Metodologia	Resultados encontrados
Walsh <i>et al.</i>	2006	Austrália	218	PCR em tempo real e imunohistoquímica	Pacientes obesos e pacientes não respondedores com hepatite C crônica tinham maior expressão de SOCS3.
Persico <i>et al.</i>	2007	Itália	198	PCR em tempo real e <i>Western Blotting</i>	SOCS3 com níveis maiores em pacientes não-respondedores, independente do genótipo viral. Em uma análise multivariada, SOCS3 foi o único preditor de resposta ao tratamento. Pacientes tratados com PEG-IFN-alfa e RBV.
Persico <i>et al.</i>	2008	Itália	346	PCR em tempo real e <i>Western Blotting</i>	Expressão basal de mRNA de SOCS3 estava aumentado nos grupos não respondedores. Genótipo rs4969170 AA fortemente associado à falha terapêutica e carreadores desse genótipo tinham maiores níveis de mRNA e proteínas SOCS3. Tratamento com PEG-IFN e RBV, pacientes infectados com HCV genótipo 1b.
Vanni <i>et al.</i>	2009	Itália	14	Calorimetria indireta	A diminuição da supressão de EGP (produção de glicose endógena) estimulada por insulina está associada com aumento dos níveis de expressão hepática de SOCS3.
Myiaaki <i>et al.</i>	2009	Japão	59	Imunohistoquímica	Expressão de SOCS3 no fígado antes de terapia com IFN foi correlacionado com aumento de resistência à insulina e pode estimar a resposta ao tratamento com IFN. Maioria dos pacientes tratados com IFN-alfa-2b e RBV.
Zheng <i>et al.</i>	2012	China	290	PCR em tempo real	Genótipo AA e alelo A de rs4969170 de SOCS3 foi significativamente mais comum nos pacientes resistentes à insulina do que no grupo não-resistente. Haplótipo G-C associado a não-resistência à insulina. Fatores independentes para resistência à insulina: genótipo AA (rs4969170), HCV genótipo 1 e alto IMC. Pacientes sem terapia antiviral pelo último ano anterior ao estudo.

Pascarella <i>et al.</i>	2012	Suíça	107	Imunohistoquímica	Não foram encontradas associações entre expressão hepática de mRNA de SOCS3 e o ensaio de modelo de homeostase de resistência insulínica. Expressão intra-hepática de SOCS3 não prediz resposta ao tratamento na hepatite C crônica. Associação encontrada entre SOCS3 e cirrose, junto com idade.
Melo <i>et al.</i>	2012	Brasil	142	PCR em tempo real	Não foi encontrada associação significativa entre resposta ao tratamento baseado em IFN e polimorfismos em SOCS3 no rs4969170 em pacientes com hepatite C crônica. Tratamento com IFN e RBV.
El-Saadany <i>et al.</i>	2013	Egito	60	Imunohistoquímica e <i>Western Blotting</i>	SOCS3 com maior expressão em pacientes com hepatite C crônica do que em pacientes controle. SOCS3 com maior expressão em pacientes não-respondedores do que em respondedores. Tratamento com PEG-IFN-alfa2a.
Angelo <i>et al.</i>	2013	Brasil	181	PCR em tempo real	Genótipo rs4969170 GG de SOCS3 possui ação protetora para atingir resposta virológica sustentada. Tratamento com PEG-IFN-2a ou 2b e RBV.
Wójcik <i>et al.</i>	2014	Polônia	31	PCR em tempo real	Não foram encontradas relações entre o perfil de adipocinas, índice HOMA-IR e expressão hepática de SOCS3.
Martinez <i>et al.</i>	2015	Austrália	38	PCR em tempo real, <i>Western Blotting</i> , ELISA	Aumento de expressão de SOCS3 em células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de pacientes não respondedores e expressão relacionada com alto IMC. Altos níveis de IL-6 no grupo com alta expressão de SOCS3. IL-6 induz SOCS3 e neutralização de IL-6 reduz os níveis de SOCS3. O eixo IL-6/SOCS3 possui papel crucial no grupo com alto IMC e não respondedor. Terapia com PEG-IFN e RBV.
Aslam <i>et al.</i>	2016	Paquistão	250	PCR em tempo real e ARMS-PCR	A diferença de expressão do gene SOCS3 foi associada com resposta ao tratamento, sendo considerada estatisticamente significativa. Quanto aos polimorfismos, não foi encontrada associação estatisticamente significativa entre a distribuição dos alelos e a resposta ao tratamento. Tratamento com PEG-IFN e RBV.

Naz <i>et al.</i>	2018	Paquistão	332	PCR em tempo real	Expressão de SOCS3 nos grupos tratados com IFN e com DAAAs, respectivamente, foi de 3,7 vezes e 2 vezes maiores em relação ao grupo saudável. Também houve diferença significativa de expressão de SOCS3 no grupo tratado com IFN/RBV para o grupo tratado com DAAAs. Pacientes tratados com IFN e com DAAAs.
Jadid <i>et al.</i>	2018	Marrocos	601	PCR em tempo real	Variação em polimorfismo rs4969168 de SOCS3 está associada com clearance espontâneo do HCV. A frequência de genótipos AA foi maior em pacientes com doença hepática avançada comparado com o grupo com hepatite crônica para ambos os polimorfismos em rs4969168 e rs4969170. Genótipos AA também foram encontrados associados a maior risco de carcinoma hepatocelular. Foi encontrada associação significativa entre haplótipo e progressão da doença hepática, considerando genótipos AG e AA, de ambos os polimorfismos, com maiores riscos de progressão para fibrose hepática, comparados ao genótipo GG. mRNA de SOCS3 foi mais expresso em leucócitos periféricos de pacientes com carcinoma hepatocelular do que nos pacientes com hepatite crônica. Polimorfismo em rs4969170 GG associado com maior LDL e colesterol total, e AA com maiores níveis de glicose em jejum de pacientes com infecção crônica pelo HCV.

Tabela 1 — Relação dos artigos selecionados, o ano e país de publicação, número de pacientes estudados e principais resultados encontrados.

Fonte — do autor. Os artigos estão em ordem crescente do ano de publicação. ARMS: *Amplification Refractory Mutation System*; DAAAs: antivirais de ação direta; EGP: produção de glicose endógena; ELISA: *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*; HCV: vírus da hepatite C; HOMA-IR: Modelo homeostático de avaliação de resistência à insulina; IFN: interferon; IL-6: interleucina 6; IMC: índice de massa corporal; LDL: lipoproteína de baixa densidade; PBMC: células mononucleares do sangue periférico; PCR: reação em cadeia da polimerase; PEG-IFN: interferon peguilado; RBV: ribavirina; mRNA: RNA mensageiro; SOCS3: supressor de sinalização de citocina 3.

**Os níveis de expressão de SOCS3 na hepatite C crônica — falha terapêutica e resistência à insulina:** Dentro desse tema, encontramos três trabalhos que encontraram associação de altos níveis de expressão de SOCS3 com distúrbio metabólico e falha terapêutica (Walsh *et al.*, 2006; Myiaaki *et al.*, 2009; Martinez *et al.*, 2015). Um trabalho (Vanni *et al.*, 2009) encontrou associação de altos níveis de expressão de SOCS3 com distúrbio metabólico. Quatro trabalhos relacionaram os níveis de expressão de SOCS3 com falha terapêutica (Persico *et al.*, 2007; El-Saadany *et al.*, 2013; Aslam *et al.*, 2016; e Naz *et al.*, 2018). Um estudo (Pascarella *et al.*, 2012) não encontrou relação dos níveis de SOCS3 com distúrbios metabólicos ou falha terapêutica. Outro estudo não encontrou

associação entre os níveis de SOCS3 com distúrbio metabólico (Wójcik *et al.*, 2014). Jadid *et al.* (2018), em uma abordagem diferente, encontrou associação entre altos níveis de SOCS3 e avanço da doença hepática. SOCS3 foi associado com resistência à insulina e não-resposta ao tratamento da hepatite C crônica. A infecção pelo HCV pode causar uma super-regulação na proteína, que age inibindo retroativamente receptores de IFN e de leptina, respectivamente implicados na resposta ao tratamento e na síndrome metabólica que pode estar presente nos pacientes com hepatite C. Os altos níveis de expressão de SOCS3 podem ser avaliados para futuras terapias alternativas ou adjuvantes consistindo numa inibição da proteína. A resistência à insulina também pode ser tratada junto da hepatite C, podendo gerar resultados mais satisfatórios.

**Polimorfismos genéticos de SOCS3:** Dentro das pesquisas sobre polimorfismos de SOCS3 encontramos dois trabalhos que não encontraram associação entre polimorfismos de SOCS3 e falha terapêutica (Aslam *et al.*, 2016; Melo *et al.*, 2012). Um trabalho encontrou associação de genótipo AA (rs4969170) com falha terapêutica e altos níveis de SOCS3 (Persico *et al.*, 2008), assim como um trabalho (Angelo *et al.*, 2013) encontrou que genótipo GG (rs4969170) tem ação protetora para atingir resposta virológica sustentada. Sobre o mesmo genótipo, Zheng *et al.* (2012) encontrou associação com resistência à insulina. Enquanto Jadid *et al.* (2018) encontrou associação deste genótipo com distúrbios da glicose e do metabolismo lipídico e, ainda, deste mesmo genótipo, juntamente com genótipo AA (rs4969168), com avanço da doença hepática.

Apesar de grande parte dos pacientes responder ao tratamento antiviral atualmente, com dados que atingem mais de 95% (Falade-Nwulia *et al.*, 2017) é importante manter a busca por biomarcadores na hepatite C crônica. Assim, destaca-se a relevância de investigar o papel de SOCS3 em pacientes com infecção crônica pelo HCV, pois ainda há pacientes que não respondem ao tratamento e pode haver mais de um fator envolvido nessa resposta, tanto relacionados ao vírus quanto ao hospedeiro. O gene SOCS3 pode ser estudado como um biomarcador de prognóstico na hepatite C crônica, assim como seus estudos podem fornecer dados que possam ser utilizados na criação de novos alvos terapêuticos ou terapias adjuvantes em relação aos altos níveis da proteína. Um problema nos estudos existentes é que boa parte deles não deixa explícito qual tipo de tratamento os pacientes fazem. No Brasil, há poucos dados sobre o gene e proteína SOCS3 e seu papel em relação à hepatite C crônica e é de interesse que tenhamos o perfil genético de nossa população e seus desdobramentos clínicos. Assim, esta revisão abre perspectivas para a busca por polimorfismos em SOCS3 de pacientes brasileiros com infecção crônica pelo HCV e sua associação com prognóstico, a fim de aumentar os dados da população brasileira, escassos até o momento.

## 4 | CONCLUSÕES

SOCS3 foi associado com resistência à insulina e não-resposta ao tratamento da hepatite C crônica. A infecção pelo HCV pode causar uma super-regulação na proteína, que age inibindo retroativamente receptores de IFN e de leptina, respectivamente implicados na resposta ao tratamento e na síndrome metabólica que pode estar presente nos pacientes com hepatite C. Assim, altos níveis de expressão de SOCS3 podem ser avaliados para futuras terapias alternativas ou adjuvantes consistindo numa inibição da proteína. A resistência à insulina também pode ser tratada junto da hepatite C, podendo gerar resultados mais satisfatórios. Polimorfismos genéticos de SOCS3 podem ser estudados com o intuito de fornecer um prognóstico do paciente, também podendo direcionar ao melhor tratamento. Há poucos dados sobre o perfil genético de SOCS3 na população brasileira, assim como seu perfil de expressão nos pacientes com hepatite C crônica e os resultados que isso nos leva em relação ao tratamento e ao desenvolvimento de síndromes metabólicas.

## REFERÊNCIAS

- ANGELO, D. A. L.; CAVALCANTE, L. N.; ABE-SANDES, K. *et al.* **Myxovirus resistance, osteopontin and suppressor of cytokine signaling 3 polymorphisms predict hepatitis C virus therapy response in an admixed patient population: Comparison with IL28B.** *Clinics*, vol. 68, no. 10, p. 1325–1332, 2013.
- ANTHONY, P. P.; ISHAK, K. G.; NAYAK, N. C. *et al.* **The morphology of cirrhosis' Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization.** *Journal of Clinical Pathology*, vol. 31, p. 395–414, 1978.
- ASHFAQ, U. A.; KHALID, H. **Mechanism of hepatitis C virus-induced diabetes mellitus.** *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, vol. 27, no. 4, p. 363–371, 2017.
- ASLAM, R.; RAZA, S. M.; NAEEMI, H. *et al.* **SOCS3 mRNA expression and polymorphisms as pretreatment predictor of response to HCV genotype 3a IFN-based treatment.** *SpringerPlus*, vol. 5, no. 1, 2016.
- BLACH, S.; ZEUZEM, S.; MANNS, M. *et al.* **Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study.** *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*, vol. 2, no. 3, p. 161–176, 2017.
- BORGIA, S. M.; HEDSKOG, C.; PARHY, B. *et al.* **Identification of a novel hepatitis C virus genotype from Punjab, India: Expanding classification of hepatitis C virus into 8 genotypes.** *Journal of Infectious Diseases*, vol. 218, no. 11, p. 1722–1729, 2018.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. Disponível em: <<https://www.gov.br/saude/pt-br>> Acesso em dezembro de 2021.
- BRASIL; MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Boletim epidemiológico: hepatites virais 2022.**, p. 1–84, 2022.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para hepatite C e coinfecções.** vol. 1, p. 138, 2019.

CAROW, B.; ROTTENBERG, M. E. *et al.* **SOCS3, a major regulator of infection and inflammation.** Frontiers in immunology. Vol 5. 2014.

CHAN, W. K.; TAN, A. T. B.; VETHAKKAN, S. R. *et al.* **Non-alcoholic fatty liver disease in diabetics - prevalence and predictive factors in a multiracial hospital clinic population in Malaysia.** Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia), vol. 28, no. 8, p. 1375–1383, 2013.

CORTEZ-PINTO, H. **Concluding remarks: metabolic syndrome, liver and HCV.** Aliment Pharmacol Ther. 22 (Suppl. 2): 83–85. 2005.

COSTA, P. F. **Polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) nos genes PNPLA3 e EGF em pacientes com hepatite C crônica: associação com evolução de doença hepática.** Trabalho de conclusão de curso. Rio de Janeiro, p 69. 2018.

**Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes.** Clannad - Editora Científica. 2019-2020.

DUNCAN, J. D.; URBANOWICZ, R. A.; TARR, A. W. *et al.* **Hepatitis C virus vaccine: Challenges and prospects.** Vaccines, vol. 8, no. 1, p. 1–23, 2020.

EL-SAADANY, S.; ZIADA, D. H.; BASSAT, H. El. *et al.* **The role of hepatic expression of STAT1, SOCS3 and PIAS1 in the response of chronic hepatitis C patients to therapy.** Canadian Journal of Gastroenterology, vol. 27, no. 2, p. 13–18, 2013.

ESTEFAN, S.; BRANDÃO-MELO, C. E.; DOS SANTOS SILVA, C. M. *et al.* **Metabolic Evaluation in Patients With Hepatitis C Treated With Direct Antiviral Agents.** Frontiers in Medicine, vol. 8, no. May, p. 1–8, 2021.

FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRONÔMICAS. **Tipos de revisão de literatura.** Faculdade de Ciências Agronômicas UNESP Campus de Botucatu, p. 9, 2015.

FALADE-NWULIA, O.; SUAREZ-CUERVO, C.; NELSON, D. R. *et al.* **Oral Direct-Acting Agent Therapy for Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review.** Ann Intern Med. 166(9): 637–648. 2017.

FEENEY, E. R.; CHUNG, R. T. **Antiviral treatment of hepatitis C.** BMJ, vol. 349. Março, 2014.

FERRELL, L. **Liver Pathology: Cirrhosis, Hepatitis, and Primary Liver Tumors.** Update and Diagnostic Problems. [S. I.: s. n.], 2000.

HALL, J. E., GUYTON, A. C. **Tratado de fisiologia médica.** 12<sup>a</sup> Ed. Elsevier. 2011.

HAURI, A. M.; ARMSTRONG, G. L.; HUTIN, Y. J. F.. **The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings.** International Journal of STD & AIDS, UK. 15: 7-16. Janeiro, 2004.

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Disponível em: <<https://ictv.global/taxonomy>> Acesso em dezembro de 2021.

JADID, F. Z.; CHIHAB, H.; ALJ, H. S. *et al.* **Control of progression towards liver fibrosis and hepatocellular carcinoma by SOCS3 polymorphisms in chronic HCV-infected patients.** *Infection, Genetics and Evolution*, vol. 66, no. May, p. 1–8, 2018.

KRALJ, D.; JUKIĆ, L. V.; STOJSAVLJEVIĆ, S. *et al.* **Hepatitis C virus, insulin resistance, and steatosis.** *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, vol. 4, no. 1, p. 66–75, 2016.

KUMAR MISHRA, K.; GUPTA, S.; BANERJEE, K. **Research Communication SOCS3 Induces Neurite Differentiation and Promotes Neuronal Cell Survival.** *IUBMB Life*, vol. 68, no. 6, p. 468–476, 2016.

LEE, Y. A.; WALLACE, M. C.; FRIEDMAN, S. L. **Pathobiology of liver fibrosis: A translational success story.** *Gut*, vol. 64, no. 5, p. 830–841, 2015.

LIANG, T. J.; GHANY, M. G. **Current and Future Therapies for Hepatitis C Virus Infection.** *New England Journal of Medicine*, vol. 368, no. 20, p. 1907–1917, 2013.

MAASOUMY, B.; WEDEMEYER, H. **Natural history of acute and chronic hepatitis C.** *Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology*, vol. 26, no. 4, p. 401–412, 2012.

MARCEAU, P.; BIRON, S.; HOULD, F. S. *et al.* **Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 84, no. 5, p. 1513–1517, 1999.

MARCHESINI, G.; BRIZI, M.; MORSELLI-LABATE, A. M. *et al.* **Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance.** *American Journal of Medicine*, vol. 107, no. 5, p. 450–455, 1999.

MANNS, M. P.; BUTI, M.; GANE, E. *et al.* **Hepatitis C virus infection.** *Nature Reviews Disease Primers*, vol. 3, 2017.

MARTELL, M.; ESTEBAN, J. I.; QUER, J. *et al.* **Hepatitis C Virus (HCV) Circulates as a Population of Different but Closely Related Genomes: Quasispecies Nature of HCV Genome Distribution.** [S. I.: s. n.], 1992.

MARTINEZ, D.; PALMER, C.; SIMAR, D. *et al.* **Characterisation of the cytokine milieu associated with the up-regulation of IL-6 and suppressor of cytokine 3 in chronic hepatitis C treatment non-responders.** *Liver International*, vol. 35, no. 2, p. 463–472, 2015.

MELO, C. E.; ARAUJO, E. S.; MANCHIERO, C. *et al.* **Lack of association between SOCS3 rs4969170 and interleukin 28B genes with therapeutic response in Brazilian HCV carriers treated with PEG-IFN/RBV.** *HEPATOLOGY*, v.56, suppl.1, p.1025A-1025A, 2012. Disponível em: <<https://observatorio.fm.usp.br/handle/OPI/2894?mode=full>> Acesso em dezembro de 2021.

MOROZOV, V. A.; LAGAYE, S.. **Hepatitis C virus: Morphogenesis, infection and therapy.** *World Journal of Hepatology*, California, EUA. 10(2): 186-212. Fevereiro, 2018.

MOSTAFA, A.; MOHAMED, M. K.; SAID, M. *et al.* **Hepatitis C infection and clearance: Impact on atherosclerosis and cardiometabolic risk factors.** *Gut*, vol. 59, no. 8, p. 1135–1140, 2010.

MOUCARI, R.; ASSELAH, T.; CAZALS-HATEM, D. *et al.* **Insulin Resistance in Chronic Hepatitis C: Association With Genotypes 1 and 4**, Serum HCV RNA Level, and Liver Fibrosis. *Gastroenterology*, vol. 134, no. 2, p. 416–423, 2008.

MYERS, M. G.; COWLEY, M. A.; MÜNZBERG, H. **Mechanisms of leptin action and leptin resistance**. *Annual Review of Physiology*, vol. 70, p. 537–556, 2008.

MIYAAKI, H.; ICHIKAWA, T.; NAKAO, K. *et al.* **Predictive value of suppressor of cytokine signal 3 (SOCS3) in the outcome of interferon therapy in chronic hepatitis C**. *Hepatology Research*, vol. 39, no. 9, p. 850–855, 2009.

National Heart, Lung and Blood Institute. **Metabolic Syndrome**. Disponível em: <<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/metabolic-syndrome>> Acesso em dezembro de 2021.

NAZ, Z.; WAHID, B.; USMAN, S. *et al.* **Expression of SOCS1 and SOCS3 Genes in Interferon-Treated and Direct-Acting Antiviral Drugs-Treated Hepatitis C Patients**. *Journal of Interferon and Cytokine Research*, vol. 38, no. 6, p. 255–260, 2018.

NEGISHI, H.; TANIGUCHI, T.; YANAI, H. **The interferon (IFN) class of cytokines and the IFN regulatory factor (IRF) transcription factor family**. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, vol. 10, no. 11, p. 1–15, 2018.

NUSSBAUM, R. L.; MELMES, R. R. ; WILLARD, H. F. *et al.* **Thompson & Thompson Genética Médica**. 7<sup>a</sup> Ed. Elsevier Editora Ltda. Rio de Janeiro, Brasil. 2008.

NUTINI, M. F. R.; HUNTER, J.; GIRON, L. *et al.* **HCV genotype profile in Brazil of monoinfected and HIV co-infected individuals: A survey representative of an entire country**. *PLoS ONE*, vol. 15, no. 1, p. 1–10, 2020.

Organização Mundial da Saúde. Disponível em: <<https://www.who.int>> Acesso em novembro de 2022.

PASCARELLA, S.; CLÉMENT, S.; DILL, M. T. *et al.* **Intrahepatic mRNA levels of SOCS1 and SOCS3 are associated with cirrhosis but do not predict virological response to therapy in chronic hepatitis C**. *Liver International*, vol. 33, no. 1, p. 94–103, Out. 2012.

PERSICO, M.; CAPASSO, M.; PERSICO, E. *et al.* **Suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS3) expression and hepatitis C virus-related chronic hepatitis: Insulin resistance and response to antiviral therapy**. *Hepatology*, vol. 46, no. 4, p. 1009–1015, 2007.

PERSICO, M.; CAPASSO, M.; RUSSO, R. *et al.* **Elevated expression and polymorphisms of SOCS3 influence patient response to antiviral therapy in chronic hepatitis C**. *Gut*, vol. 57, no. 4, p. 507–515, 2008.

PRASHANTH, M.; GANESH, H. K.; VIMA, V. M. *et al.* **Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus**. *J Assoc Physicians India*. 57:205-10; 2009.

RAMANI, T.; AULETTA, C. S.; WEINSTOCK, D.; *et al.* **Cytokines: The Good, the Bad, and the Deadly**. *International Journal of Toxicology*. Vol. 34(4) 355-365. 2015.

RAMOS, J. A.; RAMOS, A. L. de A.; HOFFMANN, L. *et al.* A single nucleotide polymorphism, rs129679860, in the IL28B locus is associated with the viral kinetics and a sustained virological response in a chronic, monoinfected hepatitis C virus genotype-1 Brazilian population treated with pegylated interferon-ribavirin. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, vol. 107, no. 7, p. 888–892, 2012.

ROUABHIA, S.; MALEK, R.; BOUNECER, H. *et al.* Prevalence of type 2 diabetes in algerian patients with hepatitis C virus infection. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 16, no. 27, p. 3427–3431, 2010.

RUI, L.; YUAN, M.; FRANTZ, D. *et al.* SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 44, p. 42394–42398, 2002.

SHAHEEN, M.; ECHEVERRY, D.; OBLAD, M. G. *et al.* Hepatitis C, metabolic syndrome, and inflammatory markers: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES III]. *Diabetes Research and Clinical Practice*, vol. 75, no. 3, p. 320–326, 2007.

Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Síndrome Metabólica**. Disponível em <<https://www.endocrino.org.br/sindrome-metabolica>> Acesso em janeiro de 2022.

VAN DER POORTEN, D.; SHAHIDI, M.; TAY, E. *et al.* Hepatitis C virus induces the cannabinoid receptor 1. *PLoS ONE*, vol. 5, no. 9, p. 1–10, 2010.

VANNI, E.; ABATE, M. L.; GENTILCORE, E. *et al.* Sites and mechanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, vol. 50, no. 3, p. 697–706, 2009.

WALSH, M. J.; JONSSON, J. R.; RICHARDSON, M. M. *et al.* Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C, viral genotype 1. *Gut*, vol. 55, no. 4, p. 529–535, 2006.

WHITE, C.; NICOLA, N. SOCS3: An essential physiological inhibitor of signaling by interleukin-6 and G-CSF family cytokines. *Jak-Stat*, vol. 2, no. 4, p. e25045–e25045, 2013.

WÓJCIK, K.; JABŁONOWSKA, E.; OMULECKA, A. *et al.* Insulin resistance, adipokine profile and hepatic expression of SOCS-3 gene in chronic hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, no. 30, p. 10449–10456, 2014.

YOSHIMURA, A.; NAKA, T.; KUBO, M. SOCS proteins, cytokine signalling and immune regulation. *Nature Reviews Immunology*, vol. 7, no. 6, p. 454–465, 2007.

ZHENG, Y. Y.; WANG, L. F.; FAN, X. H. *et al.* Association of suppressor of cytokine signalling 3 polymorphisms with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*, vol. 20, no. 4, p. 273–280, Apr. 2012.

## CAPÍTULO 4

# 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 sindrômica (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 sindrômica; 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; WALLEY, 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 sindrômica, quando está associada à deficiência intelectual, dismorfias e alterações em órgãos específicos; ou como não sindrômica, 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 sindrômica (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 α (MSHα) pela proteína convertase 1/3 (PC1/3). Esses neurônios também se projetam para o PVN, onde o MSHα 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 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).

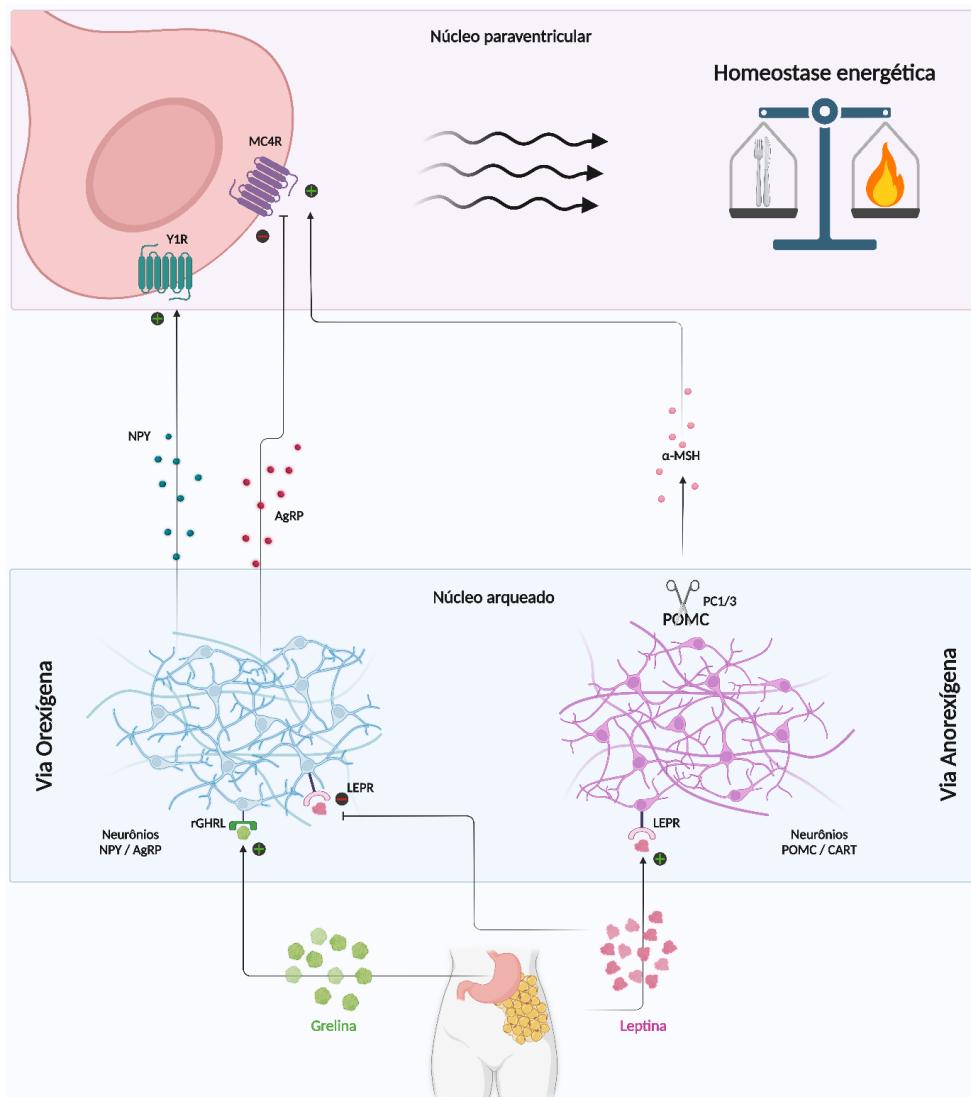


Figura 1: Esquematização da via leptina-melanocortina.

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.

Genes	Localização cromossômica	Herança	Função do transcrito	Fenótipos adicionais	Referência
<i>LEP</i>	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 infeciosas e hipogonadismo hipogonadotrópico	(MONTAGUE et al., 1997; PAZ-FILHO et al., 2010)
<i>LEPR</i>	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)
<i>ADCY3</i>	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)
<i>PCSK1</i>	5q15	Autossômica recessiva / dominante	Processamento proteolítico precursores neuroendócrinos	Diabetes insípidus, deficiência hormonal de crescimento, diarreia malabsorptiva, hipogonadismo, insuficiência adrenal e hipotireoidismo	(FAROOQI et al., 2007a)
<i>POMC</i>	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)
<i>TUB</i>	11p15.4	Autossômica recessiva	Modula neuropeptídeos anorexígenos	Distrofia da retina	(BORMAN et al., 2014)
<i>SH2B1</i>	16p11.2	Autossômica dominante	Atua na sinalização adjacente a LEPR 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)
<i>MC4R</i>	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)
<i>MRAP2</i>	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 deletérias 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 α-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 consequente 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 exons 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 α-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 setmelanotide.

O setmelanotide 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 setmelanotide mostraram redução do peso e da hiperfagia, através da restauração das funções de MC4R e da sinalização da melanocortina em indivíduos homozigotos 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.; CABELO, 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 Δ133G 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.I.]: 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 ΔExon6-8 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 Cândido 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)
- FACEBOOK [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)