

**AUSÊNCIA DE ASSOCIAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO GENÉTICO  
RS11235972 E A OBESIDADE PEDIÁTRICA**

*Samuel Henrique Roque Ribeiro*<sup>1</sup>

*Sara Romana Dias Dionízio*<sup>1</sup>

*Raissa Fidélcio de Souza*<sup>1</sup>

*Renata Machado Pinto*<sup>1</sup>

*Jakeline Soares Fortes*<sup>2</sup>

**RESUMO:** Obesidade é uma doença onde o indivíduo é caracterizado pelo acúmulo de gordura excessiva, fazendo com que esse indivíduo ganhe e acumule massa corpórea. Com comodismo do homem, a má alimentação e a falta de exercícios que demandam gasto energético, o sobrepeso/obesidade tornou-se realidade, e com tal estilo de vida, sendo adotado pelas demais pessoas, não demorou muito para que a obesidade tomasse proporções a níveis mundiais, sendo considerada pandêmica mediante a OMS. A obesidade pode ser diagnosticada pelo IMC sendo IMC >30 considerado obesidade. A obesidade também acomete crianças, sendo chamada de obesidade infantil, que traz a essas crianças uma baixa expectativa de vida para o futuro e também comorbidade associadas. Na literatura se encontra vários fatores somáticos que juntos resultam na obesidade na infância, entre eles estão os fatores genéticos, em mais específicos os polimorfismos, onde em uma simples mutação em um nucleotídeo, resulta uma disfunção proteica e hormonal resultando na obesidade. Este trabalho tem como objetivo analisar o polimorfismo rs11235972 do gene UCP3 e associar se o mesmo pode ser fator de pré-disposição a obesidade na infância. Para isso foi-se analisado de 225 crianças residentes no estado de Goiás com idade média de 9 anos, coletado sangue periférico, realizado a extração de DNA e analisado em gráfico, o número de indivíduos de caso e controle fazendo uma comparação em relação ao polimorfismo.

**PALAVRAS-CHAVE:** SNP's. Obesidade infantil. Z-IMC.

## **1 INTRODUÇÃO**

Obesidade é uma condição associada ao excesso de adiposidade corpórea acumulada, onde atualmente é diagnosticada através do cálculo de IMC (Índice de Massa Corporal), que é a proporção do peso em quilogramas dividido pela altura em m<sup>2</sup> estabelecido pela

---

<sup>1</sup> Acadêmicos do 6º período do curso de Biomedicina do Centro Universitário Alfredo Nasser. Contato: henriqueroque@unifan.br

<sup>2</sup> Doutoranda no programa de Pós-graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal de Goiás e orientadora da pesquisa.

Organização Mundial da Saúde em 1998 (CABALLERO, 2019). Com esses dados de IMC, torna-se possível obter uma estimativa relacionada ao indivíduo da sua massa corpórea, e assim diagnosticá-lo com o sobrepeso/obesidade (WEIR; JAN, 2021).

Muitos estudos sobre a obesidade relacionam os resultados obtidos pelo IMC com as morbidades e mortalidades, assim como, um IMC igual ou superior a 30 Kg/M<sup>2</sup> além de ser considerada obesidade, também vem sendo associado a mortalidades e morbidades perante a literatura (WHO, 2004). Foi estimado em 2015 que 603,7 milhões indivíduos adultos em todo o mundo apresentavam sobrepeso/obesidade (GBD 2015; *OBESITY COLLABORATORS et al.*, 2017). Além disso, o grupo *Global Burden of Disease* também estimou que valores elevados de IMC foram responsáveis por 4 milhões de mortes em 2015, com dois terços desse número atribuídos a doenças cardiovasculares (GBD 2015; *OBESITY COLLABORATORS et al.*, 2017).

Pesquisas encontradas na literatura indicam que uma possível incidência da obesidade se deu nos últimos 100 anos, devido aos avanços tecnológicos no processamento de alimentos, com menos fibras e aumento de gordura, açúcar simples, sal e calorias. O consumo desses alimentos ultra processados levou a um aumento de 205 calorias na ingestão calórica diária média de um indivíduo desde a década de 1960 tomando assim proporções pandêmicas (CRINO, M. *et al.*, 2015). Em relatório a OMS declarou em 1998 de forma oficial que a obesidade havia tomado proporções a nível de pandemia, sendo necessário medidas de contraversão de tal incidência na saúde pública (OMS, 1998).

Com o crescimento expressivo da obesidade em adultos, conseqüentemente, houve um surgimento e uma incidência na obesidade infantil, sendo levantado um problema de saúde atual e futura (MARIE, N. G. *et al.*, 2013). No ano de 2017, cerca de 41 milhões de crianças se encontravam com sobrepeso (ENDALIFER; DIRESS, 2020). Em crianças e adolescentes o sobrepeso e a obesidade geralmente têm sido correlacionados com a ausência de atividades executadas ao ar livre, que em conjunto com a má resultam no acúmulo de energia no corpo (GÜNGÖR, 2014).

Na literatura se relaciona a obesidade infantil com fatores de ingestão nutricional, níveis de atividades físicas, questões ambientais e fatores genéticos (PLOURDE, 2006; HAN, 2010). Dentre a genética esta as pesquisas sobre as mutações e defeitos do genoma, Assim como mutações de um único gene, que resultam especificamente em obesidade, são aqueles que afetam a via de regulação da leptina-melanocortina e aqueles ligados na termorregulação como é o caso das Proteínas desacopladoras mitocondriais (UCP3) (HAN, 2010; SPEISER *et al.*, 2005; VAISSE *et al.*, 2000).

Tendo em vista a influência da informação genética no desenvolvimento da obesidade, os polimorfismos genéticos, em evidencia os SNP's (*Single-Nucleotide Polimorphism*) que consistem em polimorfismos de base única. Estes polimorfismos vêm sendo relatados na literatura como causativos de alterações hormonais e metabólicas sugestivas para obesidade como é o caso de SNP's no gene FTO, UCP3, GHSR, MC4R dentre outros (FRAYLING *et al.*, 2007; MUHAMMAD, 2018).

Contudo é de suma importância que haja mais desenvolvimentos de artigos e pesquisas voltados à associação da genética, em mais específico os polimorfismos, com a obesidade infantil, assim tornando informações importantes sobre causalidade da obesidade infantil de cunho médico pediátrico e de conhecimento popular. No desenvolvimento de novas pesquisas se torna possível, o desenvolvimento de testes bioquímicos e moleculares, com auxiliando assim a pediatria e a nutrição, em prol, da diminuição da prevalência da obesidade infantil, prevenindo assim comorbidades associadas como risco elevado de hiperadrogenismo e SOP (KUMAR, S.; KELLY, A. S., 2017; RAJJO, T. *et al.*, 2017).

O objetivo deste trabalho é investigar a associação entre o polimorfismo genético rs11235972 do gene UCP3 com o desenvolvimento da obesidade pediátrica, sendo realizada uma análise gráfica comparativa de caso-controle das amostras dos indivíduos analisados. E assim definir se esse polimorfismo pode ser considerado fator genético de risco a obesidade infantil, fator de uma possível comorbidade associada ou se este polimorfismo não apresenta nenhuma ligação com a obesidade infantil.

## **2 METODOLOGIA**

A pesquisa se baseou em um estudo caso-controle de 225 crianças residentes no estado de Goiás com idade média de 9 anos. As crianças foram atendidas no Hospital da Criança pela endocrinologia infantil Dra. Renata Machado Pinto, onde foram triadas, examinadas e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da PUC Goiás através do CAAE: 16303313.4.0000.0037 foi assinado. O sangue periférico foi coletado em parceria com Laboratório Núcleo e todos os procedimentos de processamento e análise das amostras foram realizados no Núcleo de Pesquisas Replicon da Pontifícia Universidade Católica de Goiás (NPR/PUC Goiás), Laboratório de Citogenética Humana e Genética Molecular da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás

(LaGene/Lacen/SES-GO) e no Laboratório de Mutagênese (LABMUT) da Universidade Federal de Goiás.

Para que o grupo de crianças analisado não apresentasse nenhuma interferência externa em relação às distinções entre os grupos caso (54,7%) e controle (45,3%), foram adotados critérios de exclusão como: desnutrição, sobrepeso, síndromes genéticas, doenças crônicas graves, e caso a criança estivesse realizando algum tratamento com medicamentos que alteram o peso corporal. As crianças participantes do estudo foram divididas em grupos de eutróficos (grupo controle) e obesas (grupo caso), de acordo com os valores do Z-IMC. No enquadramento dos grupos analisados, foi avaliado o Z-IMC que é estabelecido de acordo com a faixa etária e sexo das crianças. Segundo a OMS, crianças são diagnosticadas como obesas quando o valor se encontra superior a 2 desvios padrão acima da mediana de referência (WHO, 1995).

Após a realização da coleta de sangue periférico contendo EDTA, foi utilizado 250uL do sangue para a realização da extração de DNA genômico usando o kit comercial AxyPrep™ BloodGenomic DNA Miniprep Kit (AxygenScientific, EUA). Em seguida, foi realizada uma Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (q-PCR) para cada amostra, segundo protocolo recomendado para o ensaio TaqMan® utilizando o termociclador StepOnePlus™ (Thermo Fisher Scientific, EUA). O protocolo para termociclagem correspondeu a uma temperatura de 60°C por 30s, seguidos por uma temperatura de 95°C de desnaturação por 10 min, após este processo e 40 ciclos de desnaturação 95°C por 15s e anelamento dos *primers* e extensão de 60°C por 1 min para analisar o polimorfismo rs11235972 que apresentou uma sequência do primer com sondas marcadas A/G (VIC/FAM) GGGCTGCCCTGCAGCTTCCTTGAT[A/G]TCCACTCAGAGCCTCCTCATAAGCG.

As análises estatísticas foram realizadas através do auxílio do pacote estatístico IBM SPSS® Statistics, versão 25.0 (IBM Corporation, EUA). Considerando um Intervalo de Confiança (IC) de 95% e nível de significância 5% ( $p \leq 0,05$ ).

### **3 DISCUSSÕES, RESULTADOS E/OU ANÁLISE DE DADOS**

Foi observada uma frequência genotípica maior em ambos os grupos para o genótipo mutante G/G de 66,7% e 71,5% para eutróficos e obesos respectivamente, onde não foi possível observar diferença significativa ( $p > 0,05$ ) nas distribuições genotípicas entre os grupos. Ao realizar o teste do qui-quadrado ( $X^2$ ) não foi possível inferir conformidade, pois

na população analisada não identificamos a quantidade necessárias de indivíduos para o genótipo AA.

Deste modo, não foi possível no presente estudo encontrar uma associação entre o polimorfismo rs11235972 do gene UCP3 com o desenvolvimento da obesidade pediátrica na população analisada, sendo necessária a realização de estudos que investiguem a associação deste polimorfismo em populações com maior número populacional ou na análise de outros polimorfismos associados à regulação energética com o desenvolvimento da obesidade na infância.

#### 4 CONCLUSÕES

No entanto pesquisas relacionadas à associação do polimorfismo rs11235972 do gene UCP3 com a obesidade são de suma importância. Uma vez que estudos encontrados na literatura afirmam esta relação em outras populações, estudos anteriores do gene UCP3 foi possível observar uma associação do alelo rs11235972 com concentrações de colesterol e LDL em altos níveis em comparação aos indivíduos que não apresentavam alterações nessa região (SERENA *et al.*, 2012).

Mesmo que não tenhamos encontrado relação deste polimorfismo com o aumento do Z-IMC, outros estudos com a população pediátrica conseguiram analisar a influência do polimorfismo rs11235972 o gene UCP3 do desenvolvimento da obesidade (XU *et al.*, 2013). Contudo devido ao tamanho amostral da população analisada e as descobertas de pesquisadores que analisaram populações similares em outros países, se faz necessário, pesquisas que apresentem um número amostral maior para identificar se estes achados serão mantidos.

#### REFERÊNCIAS

CABALLERO, B. *Humans against Obesity: Who Will Win? Advances in nutrition*, Baltimore, Md., Issue 1, Volume 10, p. 4-9, 2019.

CRINO, M. *et al. The Influence on Population Weight Gain and Obesity of the Macronutrient Composition and Energy Density of the Food Supply. Current obesity reports*, Australia, Issue 1, Volume 4, p. 1-10, 2015.

- DATO, S. *et al.* UCP3 polymorphisms, hand grip performance and survival at old age: association analysis in two Danish middle aged and elderly cohorts. ***Mechanisms of ageing and development***, Calábria, Issue 8, Volume 133, p. 530-537, 2012.
- ENDALIFER, M. L.; GEDEFW, D. *Epidemiology, Predisposing Factors, Biomarkers, and Prevention Mechanism of Obesity: A Systematic Review.* ***Journal of obesity***, Ethiopia, Volume 2020, 2020.
- FRAYLING, T. M. *et al.* A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. ***Science***, United Kingdom, Issue 5826, Volume 316, p. 889-894, 2007.
- GBD 2015 OBESITY COLLABORATORS *et al.* Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. ***The New England Journal of Medicine***, Massachusetts, Issue 1, Volume 377, p. 13-27, 2017.
- GÜNGÖR, N. K. *Overweight and obesity in children and adolescents.* ***Journal of clinical research in pediatric endocrinology***, Louisiana, Issue 3, Volume 6, p. 129-143, 2014.
- HAN, J. C.; LAWOR, D. A.; KIMM, S. Y. *Childhood obesity.* ***The Lancet***, Bethesda, Issue 9727, Volume 375, p. 1737-1748, 2010.
- KUMAR, S.; KELLY, A. S. *Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment.* ***Mayo Clinic proceedings***, Minnesota, Issue 2, Volume 92, p. 251-265, 2017.
- MARIE, N. G. *et al.* Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. ***Lancet***, London, England, Issue 9945, Volume 384, p. 766-781, 2014.
- MUHAMMAD, H. F. L. *Obesity as the Sequel of Childhood Stunting: Ghrelin and GHSR Gene Polymorphism Explained.* ***Acta medica***, Indonesia, Issue 2, Volume 50, p. 159-164, 2018.
- PLOURDE, G. *Preventing and managing pediatric obesity. Recommendations for family physicians.* ***Canadian family physician Medecin de famille canadien***, Quebec, Issue 3, Volume 52, p. 322-328, 2006.
- RAJIO, T. *et al.* *Treatment of Pediatric Obesity: An Umbrella Systematic Review.* ***The Journal of clinical endocrinology and metabolism***, Minnesota, Issue 3, Volume 102, p. 763-775, 2017.
- VAISSE, C. *et al.* *Melanocortin-4 receptor mutations are a frequent and heterogeneous cause of morbid obesity.* ***The Journal of clinical investigation***, France, Issue 2, Volume 106, p. 253-262, 2000.
- WEIR, C. B.; JAN, A. *BMI Classification Percentile And Cut Off Points.* ***StatPearls***, StatPearls Publishing, Michigan, 2021.

*WHO EXPERT CONSULTATION. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Lancet, London, England, Issue 9403, Volume 363, p. 157-163, 2004.*

*XU, YAN-PING et al. Association between UCP3 gene polymorphisms and nonalcoholic fatty liver disease in Chinese children. World journal of gastroenterology, China, Issue 35, Volume 19, p. 5897-5903, 2013.*