



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DO PARÁ – FACIMPA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO – TCC

EMANUELLA MACHADO TEIXEIRA

GUILHERME FRANCO ALVES

MARCIO DE MELO BAIA

RAYANE DE JESUS BARBOSA

**POLIMORFISMOS DO GENE *FTO* E RISCO DE OBESIDADE: UMA
ANÁLISE DAS FREQUÊNCIAS ALÉLICAS EM POPULAÇÕES BRASILEIRAS E
OUTROS GRUPOS DE ANCESTRALIDADES GENÉTICAS**

**MARABÁ-PA
2024**

EMANUELLA MACHADO TEIXEIRA

GUILHERME ALVES FRANCO

MARCIO DE MELO BAIA

RAYANE DE JESUS BARBOSA

**POLIMORFISMOS DO GENE *FTO* E RISCO DE OBESIDADE: UMA
ANÁLISE DAS FREQUÊNCIAS ALÉLICAS EM POPULAÇÕES BRASILEIRAS E
OUTROS GRUPOS DE ANCESTRALIDADES GENÉTICAS**

Projeto de Pesquisa apresentado à Faculdade de Ciências Médicas do Pará - FACIMPA, em atendimento aos requisitos obrigatórios para aprovação no Módulo de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Profa. Me. Luciana Pereira Colares Leitão.

**MARABÁ-PA
2024**

EMANUELLA MACHADO TEIXEIRA

GUILHERME ALVES FRANCO

MÁRCIO MELO BAIA

RAYANE DE JESUS BARBOSA

POLIMORFISMOS DO GENE *FTO* E RISCO DE OBESIDADE: UMA ANÁLISE DAS FREQUÊNCIAS ALÉLICAS EM POPULAÇÕES BRASILEIRAS E OUTROS GRUPOS DE ANCESTRALIDADES GENÉTICAS

Projeto de Pesquisa apresentado à Faculdade de Ciências Médicas do Pará - FACIMPA, em atendimento aos requisitos obrigatórios para aprovação no Módulo de Trabalho de Conclusão de Curso II.

Orientadora: Profa. Mestra Luciana Pereira Colares Leitão.

Marabá, 21 de junho de 2024

BANCA EXAMINADORA

Profa. Luciana Pereira Colares Leitão - Mestra – Faculdade de Ciências Médicas do Pará – Orientadora

Profa. Bruna Patrícia Dutra da Costa - Mestra – Faculdade de Ciências Médicas do Pará

Prof. Saulo Rivera Ikeda - Pós-graduado – Faculdade de Ciências Médicas do Pará

RESUMO

A obesidade é uma condição complexa influenciada por fatores comportamentais, ambientais e genéticos. Este estudo explorou a distribuição de variantes genéticas associadas à obesidade, focando nos SNPs do gene *FTO*, em diferentes grupos de ancestralidade. Utilizando dados de bancos genéticos populacionais como gnomAD e ABraOM, foram investigadas as frequências alélicas de dez SNPs associados a IMC/obesidade em genótipos de alta qualidade usando dados do gnomAD e ABraOM em populações europeias, afro-americanas, do Leste Asiático, Sul Asiático, Brasil e Oriente Médio. Análises estatísticas foram conduzidas no R Studio v.4.3.1, incluindo Qui-Quadrado e correção FDR. Análises estatísticas revelaram diferenças significativas nas frequências alélicas entre a população brasileira e os demais grupos em alguns SNPs, destacando que os europeus apresentaram as maiores frequências de alelos associados à obesidade. Por outro lado, populações asiáticas mostraram as menores frequências para alguns SNPs estudados. Apesar das limitações, como variações nas amostras disponíveis nos bancos de dados, este estudo reforça a importância das bases genéticas na compreensão e manejo da obesidade, ressaltando a necessidade de estudos adicionais em populações diversificadas para orientar intervenções personalizadas no tratamento da obesidade.

Palavras-chave: Obesidade. Genótipo. Proteína Associada a Massa de Gordura e Obesidade (*FTO*). Polimorfismo Genético.

ABSTRACT

Obesity is a complex condition influenced by behavioral, environmental, and genetic factors. This study explored the distribution of genetic variants associated with obesity, focusing on SNPs in the *FTO* gene across different ancestry groups. Using data from population genetic databases like gnomAD and ABraOM, allele frequencies of ten SNPs linked to BMI/obesity were investigated in high-quality genotypes from European, African American, East Asian, South Asian, Brazilian, and Middle Eastern populations. Statistical analyses were conducted using R Studio v.4.3.1, including Chi-square and FDR correction. Significant differences in allele frequencies were found between the Brazilian population and other groups in some SNPs, with Europeans showing the highest frequencies of obesity-associated alleles. Conversely, Asian populations exhibited the lowest frequencies for certain SNPs studied. Despite limitations such as variations in sample availability across databases, this study underscores the genetic foundations in understanding and managing obesity, emphasizing the need for further studies in diverse populations to guide personalized interventions in obesity treatment.

Key words: Obesity. Genotype. Alpha-Ketoglutarate-Dependent Dioxygenase *FTO*. Polymorphism.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. METODOLOGIA.....	7
3. RESULTADOS	8
4. DISCUSSÃO	11
5. CONCLUSÃO.....	14
REFERÊNCIAS	15

1. INTRODUÇÃO

A obesidade, uma condição outrora rara, viu sua incidência aumentar ao longo do tempo e foi finalmente reconhecida como um problema de saúde em meados do século XIX (Wells, 2006). Essa condição é caracterizada por um aumento da massa gorda corporal suficiente para causar efeitos adversos à saúde. Nas últimas três décadas, a prevalência da obesidade cresceu rapidamente, afetando países de diferentes níveis socioeconômicos (WHO, 2018).

A obesidade é uma condição complexa, influenciada por fatores comportamentais, nutricionais, sociais, ambientais e genéticos (Velázquez-Fernández et al., 2017). A forma mais comum de obesidade não parece seguir um modelo de herança genética simples, sendo resultante da interação de fatores ambientais predominantes com múltiplas variantes genéticas de menor efeito (Da Fonseca et al., 2017). Nesse contexto, vários estudos surgiram a fim de explicar as bases genéticas associadas à obesidade.

O Projeto Genoma Humano (PGH), idealizado em 1980, foi fundamental para esse processo pois, com ele foi descoberto que, algumas variações em genes, principalmente por polimorfismos de nucleotídeo único (Single Nucleotide Polymorphism - SNPs), tem relação com o desenvolvimento ou predisposição a doenças (Stankiewicz; Lupski, 2010).

Os polimorfismos são variações nas sequências de bases no nosso genoma, que são responsáveis por cerca de 90% da variação genética humana (como cor dos olhos, cor da pele, entre outros), podendo ou não representar risco de desenvolvimento de doenças. O SNP é o tipo mais comum de variação genética encontrada, sendo caracterizado pela troca de uma base nitrogenada em uma posição específica do ácido desoxirribonucleico (DNA) por uma outra base nitrogenada (Cominetti; Horst; Rogero, 2017).

Diante disso, a partir dos dados obtidos com a conclusão do PGH em 2003, e a evolução das pesquisas genéticas, os Estudos de Associação Genômica Ampla (GWAS) foram considerados importantes para o mapeamento de genes associados a obesidade, por identificarem determinados genes ou marcadores genéticos em um local fixo de um cromossomo (locus gênicos) relacionados a esse fenótipo, que eram ainda desconhecidos (Simopoulos, 2010; Day, Loos, 2011).

Os diversos polimorfismos genéticos associados à obesidade foram identificados influenciando diferentes vias biológicas, como a diferenciação de adipócitos, o metabolismo lipídico, a termogênese e o controle da ingestão alimentar (Wu et al., 2018).

Existem pelo menos três tipos de obesidade relacionadas à herança genética: multifatoriais ou complexas, que envolvem múltiplos genes; sindrômicas, que são decorrentes

de alterações na estrutura cromossômica; e monogênicas, associadas a mutações em um único gene (Marques-Lopes et al., 2004). Entre as monogênicas, o gene *FTO* (Fat mass and obesity associated) é um dos mais conhecidos e estudados. Embora o produto do gene *FTO*, o Ácido Nucleico desmetilase 2-oxoglutarato-dependente, seja conhecido (Gerken et al., 2007), sua função e mecanismos de ação ainda não estão completamente esclarecidos. Sabe-se que há alta expressão desse gene no núcleo arqueado do hipotálamo tanto em camundongos quanto em humanos, e que sua expressão nessas regiões parece estar associada ao jejum, sugerindo um possível papel no controle da homeostase energética (Lima; Glaner; Taylor; 2010).

A influência das variantes do *FTO* no risco de obesidade é consistente em estudos com populações caucasianas (Dina et al., 2007). No entanto, essa influência parece não ser significativa em populações afro-americanas, chinesas Han e nativas oceânicas (Scuteri et al., 2007). No Brasil, poucos estudos analisaram a relação entre os polimorfismos do *FTO* e a suscetibilidade à obesidade (Reuter et al., 2016). Contudo, há indícios de que existe uma possível associação entre ancestralidade, etnia e síndrome clínica, ressaltando a importância de compreender melhor a história das populações.

Com o aumento constante do número de pessoas obesas, entende-se a necessidade de se explorar ainda mais as origens genéticas dessa enfermidade, visando propagar o conhecimento acerca desse assunto. Portanto, este estudo buscou descrever as frequências das variantes SNPs do gene *FTO* associados à obesidade e/ou aumento do IMC (Índice de Massa Corporal), e analisar suas diferenças entre as populações brasileiras e grupos de ancestrais genéticos do Leste Asiático, Sul Asiático, Europa, Afro/Afro-Americana e Oriente Médio.

2. METODOLOGIA

Foram investigadas as frequências alélicas alternativas em genótipos de alta qualidade de dez SNPs que possuem sua relação com IMC e/ou obesidade bem descrita na literatura. Sendo eles: rs9939609, rs9930506, rs1421085, rs8050136, rs1121980, rs3751812, rs9935401, rs8043757, rs9939639, rs8061518.

Todos os dados utilizados foram retirados dos bancos de dados genéticos populacionais gnomAD e ABraOM. Os dados do gene *FTO* disponíveis no gnomAD 2.1 foram baixados em 22 de janeiro de 2024 em <https://gnomad.broadinstitute.org/>. O GnomAD, também conhecido como Genome Aggregation Database Consortium, foi desenvolvido por uma coalizão internacional de pesquisadores para agregar e harmonizar dados de exoma e sequenciamento de genoma de uma ampla gama de projetos de sequenciamento em grande escala e

disponibilizar resumos de dados para a comunidade científica. Anteriormente conhecido como Exome Aggregation Consortium (ExAC), o projeto começou em 2012 e expandiu o trabalho do Projeto 1000 Genomas e outros que catalogaram variações genéticas humanas (Karczewski et al., 2020) O conjunto de dados v4 (GRCh38) fornecido neste site abrange 730.947 sequências de exoma e 76.215 sequências de genoma completo de indivíduos não aparentados, de diversas ascendências, sequenciados como parte de vários estudos genéticos populacionais e específicos de doenças. (Gudmundsson et al., 2022)

Já o repositório ABraOM (Arquivo Brasileiro Online de Mutações) contém variantes genômicas obtidas com sequenciamento completo do exoma e do genoma completo do SABE, uma amostra censitária de idosos de São Paulo, a maior cidade do Brasil. O último conjunto de dados, SABE-WGS-1171(hg38), depositado em setembro de 2020, compreende variantes genômicas de 1.171 indivíduos não aparentados de coortes SABE matriculados em 2010-2012

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R Studio v.4.3.1, as prováveis diferenças estatísticas entre as frequências alélicas das populações foram analisadas através do Qui-Quadrado e para correção de múltiplos testes foi utilizado o The False Discovery Rate (FDR) proposto por Benjamin e Hochberg (1995). Resultados menores que 0.05 ($p < 0.05$) foram considerados significantes estatisticamente.

Por se tratar de um estudo realizado exclusivamente com dados secundários de domínio público, não foi necessário submeter o projeto ao Comitê de Ética em Pesquisas.

3. RESULTADOS

Em cada grupo de ancestralidade foi avaliado um número total de genótipos disponível nas bases de dados. O grupo “Europa” contou com uma média de 67.959 genótipos por SNP com o desvio-padrão (DP) de 17,3, seguido do “Afro-Americano” que teve uma média de 41.450 genótipos por SNP (DP: 44,6) para avaliação. No “Leste Asiático” a média foi de 5.169 genótipos por SNP (DP: 7,6), no “Sul da Ásia” de 4.816 genótipos por SNP e no “Brasil”, por se tratar de uma base de dados genéticos diferente das demais ancestralidades, o número de genótipos disponíveis por SNP para avaliação foi padrão em todos os mesmos (2342). O grupo que contou com menos dados para avaliação foi o “Oriente Médio”, com uma média de 294 genótipos por SNP (DP: 0,8)

As informações acerca dos polimorfismos e suas associações com a obesidade são descritas na tabela 1.

Tabela 1. Informações sobre os polimorfismos e suas associações com a obesidade, 2024.

SNP	POSIÇÃO	ALTERAÇÃO	ASSOCIAÇÃO COM A OBESIDADE	REF
rs9939609	chr16:53786615	T>A	alteração do consumo alimentar, alteração do	Chauhdary; Rehman; Akash (2021)
rs9930506	chr16:53796553	A>G	consumo de	
rs8043757	chr16:53779538	A->G	carboidratos e proteínas em crianças alteração da ingesta de proteína	
rs1121980	chr16:53775335	G>A	alteração da ingesta de energia total,	Drabsch et al., (2018)
rs3751812	chr16:53784548	G>T	carboidrato e gorduras	
rs9939639	chr16:14564415	C>G	mais 1,07 kg/m ² /genótipo	Rao; Lal; Giridharan (2014)
rs8050136	chr16:53782363	C->A	homozigoto mais 0,4 e 0,33 kg/m ² /alelo 0,097 mais 0,112 kg/m ² /alelo	
rs9930501	chr16:53786591	G>A	obesidade em criança baixa leptina no plasma	Alonso et al., (2016)
rs8061518	chr16:53827112	A>G	variação do IMC de 32% e adiciona 0,39 kg/m ² / alelo	
rs1421085	chr16:53767042	T>C	termogênese	Chauhdary; Rehman; Akash (2021)

Legenda: SNP: single nucleotide polymorphism

Com relação as contagens de alelos com polimorfismos, o SNP que se apresentou a maior incidência dentre os grupos de ancestralidade foi o rs9939639, que se apresentou em 80.852 genótipos. Os demais SNP tiveram como incidência nos grupos de ancestralidade: rs1121980 (n= 53.415); rs9939609 (n= 50.985); rs9935401 (n= 49.375); rs8050136 (n= 49.237); rs8043757 (n= 48.504); rs8061518 (n= 47.654); rs9930506 (n= 42.737); rs1421085 (n= 35.850) e rs3751812 (n= 34.862).

Assim com as contagem de genótipos disponíveis, os grupos “Europeus” e “Afro-Americanos” também foram os que apresentaram as maiores frequências por SNP. Os polimorfismos rs9930506, rs1421085, rs3751812 e rs9939639 tiveram suas maiores frequências no grupo “Europa”, enquanto os SNPs rs9939609, rs8050136, rs1121980, rs9935401, rs8043757 e rs8061518 tiveram suas maiores frequências no grupo “Afro-americanos”.

De maneira geral, o grupo de “Europeus” foram os que apresentaram as maiores frequências alélicas alternativas em genótipos de alta qualidade dos SNPs estudados (média:

0,4477). Já a menor média de frequência (0,2166) foi associada ao Leste Asiático. A tabela 2 mostra a distribuição das frequências.

Tabela 2. Frequências alélicas alternativas em genótipos de alta qualidade, 2024.

GENE	SNP	FREQUÊNCIA ALÉLICA					
		LESTE ASIÁTICO	EUROPA	SUL DA ÁSIA	ORIENTE MÉDIO	AFRO-AMERICANO	BRASIL
FTO	rs9939609	0.15480	0.40790	0.31480	0.38440	0.47880	0.42442
	rs9930506	0.20430	0.44390	0.42410	0.36730	0.19690	0.37190
	rs1421085	0.15400	0.41680	0.33170	0.38100	0.10200	0.33817
	rs8050136	0.15180	0.40780	0.31420	0.38440	0.43740	0.41375
	rs1121980	0.19660	0.43680	0.41270	0.40750	0.47350	0.44022
	rs3751812	0.15170	0.40600	0.31080	0.35710	0.09932	0.32835
	rs9935401	0.15320	0.40790	0.31590	0.38700	0.43660	0.41588
	rs8043757	0.15270	0.40810	0.31630	0.38440	0.41960	0.40991
	rs9939639	0.44030	0.78150	0.72920	0.72790	0.48450	0.69428
	rs8061518	0.40680	0.36090	0.35910	0.23810	0.44640	0.31597

Legenda: SNP: single nucleotide polymorphism

Com relação as diferenças entre as frequências dos polimorfismos, o grupo “Oriente Médio” foi o que teve o maior número de SNPs com diferenças não significativas ($p > 0,05$): rs9930506, rs3751812, rs9930501, rs8050136 e rs8043757. Em sequência, o grupo “Europa” foi o segundo com maior números de SNPs sem diferenças significativas com o grupo “Brasil” (rs9939609, rs1121980, rs8050136 e rs8043757). As diferenças entre as frequências de polimorfismos na população brasileira com os demais grupos de ancestralidades são mostradas na Tabela 3.

Tabela 3. Diferenças entre as frequências de polimorfismos, 2024.

GENE	SNP	<i>p</i> -valor*				
		BR-EAS	BR-SAS	BR-EUR	BR-AFR	BR-MED
FTO	rs9939609	3.27E-88	8.49E-09	0.3089	2.15E+02	5.62E+03
	rs9930506	4.71E-31	3.03E+02	5.82E-01	7.44E-31	0.7900
	rs1421085	4.55E-43	0.7107	3.40E-02	5.88E-82	2.57E+03
	rs1121980	7.76E-67	0.0822	0.8552	2.39E+04	2.46E+04
	rs3751812	3.85E-40	0.2828	4.02E-02	2.02E-78	0.0578
	rs9930501	2.98E-31	3.03E+02	6.77E-01	1.17E-30	0.7900
	rs9939639	1.65E-63	8.96E+03	1.42E-05	2.19E-42	1.19E+04
	rs8061518	1.09E-04	2.00E+03	1.32E+03	5.05E-14	3.30E-03
	rs8050136	3.01E-84	1.75E-06	0.7421	0.1409	0.0578
	rs8043757	2.61E-81	3.35E-05	0.5488	0.5633	0.1014

Legenda: *Teste Qui-quadrado de Pearson com correção de múltiplos testes por meio do The False Discovery Rate. BR: Brasil. EAS: Leste Asiático. SAS: Sul da Ásia. EUR: Europa. AFR: Afro-Americanos. MED: Oriente Médio.

4. DISCUSSÃO

Os bancos de dados populacionais de referência são ferramentas poderosas para compreender a função biológica da variação genética. Os dados de frequência populacional permitem distinguir variantes raras, com maior probabilidade de causar doenças mendelianas, das variantes comuns e em grande parte benignas presentes em cada genoma humano (Gudmundsson et al., 2022). A implementação de bases como ABraOM e gnomAD tornou viável a avaliação de frequências de variantes potencialmente prejudiciais na população em geral, desempenhando papéis importantes na patogênese de condições como obesidade e sobrepeso.

Em 2007, uma associação de polimorfismos de nucleotídeo único na região do gene *FTO* com índice de massa corporal IMC e risco de obesidade foi identificada em múltiplas populações, tornando o *FTO* o primeiro locus inequivocamente associado à adiposidade. Na época, a função deste gene era desconhecida e não era compreendido como os SNPs exerciam seu efeito sobre a adiposidade afetando o *FTO* ou genes vizinhos (Fawcett; Barroso, 2010). Estudos subsequentes apresentaram evidências mais claras do *FTO* como uma desmetilase de

ácido nucleico que desempenha um papel na detecção de nutrientes e na regulação da tradução e do crescimento (Gulati; Yeo, 2013).

Estudos celulares *in vitro* demonstraram que a concentração de *FTO* é modulada por certos nutrientes e que os níveis de mRNA e proteína do *FTO* são drasticamente reduzidos pela privação completa de aminoácidos, indicando um papel como sensor celular para aminoácidos (Gulati et al., 2013). Pesquisas em camundongos mostraram que a redução de *FTO* levou a um aumento do gasto energético e a um fenótipo magro, enquanto a superexpressão resultou em maior massa corporal e gorda, independentemente da dieta rica em gordura (Church et al., 2010). Isso sugere um papel no controle do comportamento alimentar, gasto energético e, conseqüentemente, na obesidade.

A ligação entre as variantes do *FTO* e o IMC foi encontrada pela primeira vez em pessoas europeias com diabetes. A variante clássica do *FTO* clássico relacionado ao IMC foi o rs9939609 (T/A) (Frayling et al., 2007). Frayling et al. pesquisaram uma amostra de 38.759 voluntários europeus e encontraram uma frequência de 16% de indivíduos homocigotos A para o SNP rs9939609 do gene *FTO*. Esse resultado encontra-se abaixo do encontrado em nosso estudo, bem como o número amostral, o que pode se correlacionar com essa diferença. Este grupo alélico apresentou uma probabilidade aproximadamente 1,2 vezes maior de apresentar sobrepeso ($IMC \geq 25\text{kg/m}^2$) ou 1,3 vezes maior de apresentar obesidade ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$).

Pesquisas mostraram que o alelo de risco A do *FTO* SNP rs9939609 está intimamente relacionado à obesidade e ao IMC em chineses, malaios, cingapurianos e outras etnias do Leste e Sul da Ásia (CHANG et al., 2008). Apesar disso, estes últimos foram nos quais foram vistos as menores frequências deste polimorfismo no presente estudo. Estudos globais associaram a variante rs9939609 a maiores riscos de obesidade também em outras populações, incluindo brasileiros, adolescentes na China e adultos em Shiraz, Irã (Da Fonseca et al., 2019; Jiang et al., 2019; Mehrdad et al., 2020). No Brasil, estudos (Magno et al., 2018) relataram que o *FTO* rs9939609 pode ter um papel importante nas sensações de fome e saciedade em uma coorte de mulheres com obesidade mórbida. Reuter et al. também associaram este SNP ao aumento do IMC e da circunferência da cintura em jovens brasileiros (Reuter et al., 2016). Esta relação pode associar-se a elevada frequência desta variante na população brasileira visto nesta pesquisa.

Estudos de GWAS sobre características relacionadas à obesidade em pessoas de ascendência europeia confirmaram o importante papel de muitos outros SNPs *FTO* na região do intron 1, como rs9930506, rs1421085, rs8050136 e rs1121980 (SCUTERI et al., 2007). Em relação ao rs9930506, Doaei et al., por meio de uma meta-análise, mostraram a relação entre o

polimorfismo e a obesidade, significativa no subgrupo europeu, mas não no subgrupo asiático. Esse resultado corrobora com os achados numéricos das frequências deste SNP nestas determinadas populações, onde apresentou-se uma diferença de quase duas vezes, sendo o grupo “Europeu” tendo a maior frequência. Na China, o genótipo rs1421085TT e os genótipos rs1421085 CC e CT/CC também foram associados a riscos aumentados de obesidade infantil (Wang et al., 2013).

Apesar da forte associação das variantes do *FTO* à obesidade e elevação do IMC, estudos recentes sobre as variantes rs1421085, rs17817449 e rs9939609 mostraram que homens e mulheres que treinam exercícios e consomem uma dieta hipocalórica rica em proteínas experimentam mudanças semelhantes na composição corporal em comparação aos que não possuem essas variantes, devido exclusivamente a uma diminuição na massa gorda, independente do status do alelo *FTO* (Antonio et al., 2019).

Em uma análise PAGE anterior, o polimorfismo rs8050136 mostrou as associações mais fortes com log-IMC em populações PAGE – europeus americanos, latinos e asiático-americanos – e foi sugestivamente associado ao log-IMC entre afro-americanos (Fesinmeyer et al., 2013). Estudos com a população asiática mostraram que os rs9939609 e rs8050136 dentro do gene *FTO* foram significativamente associados à obesidade, mas não ao sobrepeso, sugerindo que os alelos de risco do *FTO* poderiam estar concentrados nos indivíduos com IMC mais alto, indicando maior poder de detecção de associação na população com obesidade grave (Liu et al., 2010). Estes resultados reforçam os presentes neste estudo, onde ambos os polimorfismos tiveram suas maiores frequências na região “Afro/Afroamericanos”. No Brasil, a variante rs9939609 no gene *FTO* foi associada ao sobrepeso, mas não à obesidade ou intolerância à glicose em uma população de índios Xavantes (Leite, 2021), o que indica uma variabilidade de respostas ao polimorfismo de acordo com variantes de espaço e etnias.

Um estudo sobre a variante rs3751812 mostrou uma associação entre o SNP e o IMC em adultos taiwaneses, e que a atividade física estava significativamente associada à diminuição do IMC, especialmente nos portadores dos genótipos GG e TG (Liaw; Liaw; Lan, 2019). Latinos com alelos TT, considerados portadores de dois alelos de risco, que praticavam atividade física regular exibiram reduções significativas no IMC (Kim et al., 2016).

Estudos de replicação em populações asiáticas mostraram que o rs1421085 foi significativamente associado ao aumento do IMC na população coreana (Cha et al., 2008). Em outro estudo, os SNPs rs1421085 e rs17817449 foram associados ao aumento do IMC em etnias chinesa e malaia de Singapura (Tan et al., 2008). O rs1421085 também foi significativamente

associado à obesidade em um estudo de bases familiares tailandesas (Chuenta et al., 2015). Nosso estudo mostrou que apesar da região “Afro/Afro-Americanos” apresentar as maiores frequências dentro da seleção de SNPs, com relação ao polimorfismo rs1421085, os resultados se apresentam inversamente, o que é representado em alguns estudos que demonstraram que rs1421085 não têm associação com IMC ou obesidade em sul-africanos (Harbron et al., 2014), malaios da Malásia (Apalatomy et al., 2012) e populações oceânicas (Ohashi et al., 2007).

A variante rs8043757 também foi significativamente associada à obesidade em populações japonesas. Hotta et al., 2008, descobriram que o rs8043757 estava significativamente associado à obesidade nos modos aditivo, recessivo e dominante. Portanto, a diferença no efeito das variações genéticas do *FTO* no IMC e na obesidade pode ser devida a diferentes origens genéticas.

5. CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo revelam importantes achados sobre a distribuição de genótipos e frequências alélicas de SNPs relacionados à obesidade em diferentes grupos de ancestralidade. No entanto, é importante reconhecer as limitações encontradas, como as diferenças nas amostras disponíveis nos bancos de dados pesquisados, que podem subestimar ou superestimar alguns resultados. Além disso, há uma escassez de estudos na literatura atual que analisam as diferenças entre as frequências dos SNPs nos grupos de ancestralidade presentes neste estudo.

O estudo de variantes genéticas e suas associações com diferentes condições patológicas é crucial para a compreensão, manejo e tratamento dessas doenças. Embora a correlação entre o gene *FTO* e a obesidade tenha sido estabelecida há décadas, ainda são poucos os estudos que investigam a influência dessas variantes em populações miscigenadas, como a brasileira.

Este estudo reafirma a importância das bases de dados populacionais e da diversidade genética na investigação de doenças complexas como a obesidade. Os resultados destacam a necessidade de abordagens personalizadas na prevenção e tratamento da obesidade, considerando a variação genética entre diferentes populações. As informações obtidas podem orientar futuras pesquisas e intervenções terapêuticas, promovendo uma melhor compreensão e gestão da obesidade em diversos contextos populacionais

REFERÊNCIAS

- Alonso, R. *et al.* The genetics of obesity. *In: Translational cardiometabolic genomic medicine.* Academic Press, 2016. p. 161-177
- Antonio, J. *et al.* Assessment of the *FTO* gene polymorphisms (rs1421085, rs17817449 and rs9939609) in exercise-trained men and women: the effects of a 4-week hypocaloric diet. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, v. 16, n. 1, 2019.
- Apalasy, Y. D. *et al.* Genetic association of SNPs in the *FTO* gene and predisposition to obesity in Malaysian Malays. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, v. 45, n. 12, p. 1119–1126, 2012.
- Benjamini, Y.; Hochberg, Y. Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B, Statistical methodology*, v. 57, n. 1, p. 289–300, 1995.
- Cha, S. W. *et al.* Replication of genetic effects of *FTO* polymorphisms on BMI in a Korean population. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, v. 16, n. 9, p. 2187–2189, 2008.
- Chang, Y.-C. *et al.* Common variation in the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene confers risk of obesity and modulates BMI in the Chinese population. *Diabetes*, v. 57, n. 8, p. 2245–2252, 2008.
- Chauhdary, Z.; Rehman, K.; Akash, M. S. H. The composite alliance of *FTO* locus with obesity-related genetic variants. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, v. 48, n. 7, p. 954-965, 2021.
- Chuenta, W. *et al.* Common variations in the *FTO* gene and obesity in Thais: A family-based study. *Gene*, v. 558, n. 1, p. 75–81, 2015.
- Church, C. *et al.* Overexpression of *FTO* leads to increased food intake and results in obesity. *Nature genetics*, v. 42, n. 12, p. 1086–1092, 2010.
- Cominetti, C.; Horst, M. A.; Rogero, M. M. Brazilian Society for Food and Nutrition position statement: nutrigenetic tests. *Nutrire*, v. 42, n. 1, 2017.
- 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.* The association of the fat mass and obesity-associated gene (*FTO*) rs9939609 polymorphism and the severe obesity in a Brazilian population. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, v. 12, p. 667–684, 2019.

Dina, C. et al. Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nature genetics*, v. 39, n. 6, p. 724–726, 2007.

Doaei, S. et al. The effect of rs9930506 *FTO* gene polymorphism on obesity risk: a meta-analysis. *Biomolecular concepts*, v. 10, n. 1, p. 237–242, 2019.

Drabsch, T. *et al.* Associations between single nucleotide polymorphisms and total energy, carbohydrate, and fat intakes: a systematic review. *Advances in Nutrition*, v. 9, n. 4, p. 425–453, 2018.

Fawcett, K. A.; Barroso, I. The genetics of obesity: *FTO* leads the way. *Trends in genetics: TIG*, v. 26, n. 6, p. 266–274, 2010.

Fesinmeyer, M. D. et al. Genetic risk factors for BMI and obesity in an ethnically diverse population: Results from the population architecture using genomics and epidemiology (PAGE) study. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, v. 21, n. 4, p. 835–846, 2013.

Fonseca, A. C. P. DA et al. Genetic variants in the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene confer risk for extreme obesity and modulate adiposity in a Brazilian population. *Genetics and molecular biology*, v. 43, n. 1, 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 (New York, N.Y.)*, v. 316, n. 5826, p. 889–894, 2007.

Gerken, T. et al. The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science (New York, N.Y.)*, v. 318, n. 5855, p. 1469–1472, 2007.

Gudmundsson, S. et al. Variant interpretation using population databases: Lessons from gnomAD. *Human mutation*, v. 43, n. 8, p. 1012–1030, 2022.

Gulati, P. et al. Role for the obesity-related *FTO* gene in the cellular sensing of amino acids. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 110, n. 7, p. 2557–2562, 2013.

Gulati, P.; Yeo, G. S. H. The biology of *FTO*: from nucleic acid demethylase to amino acid sensor. *Diabetologia*, v. 56, n. 10, p. 2113–2121, 2013.

Harbron, J. et al. Fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese Caucasian adults. *Nutrients*, v. 6, n. 8, p. 3130–3152, 2014.

Hotta, K. et al. Polymorphisms in NRXN3, TFAP2B, MSRA, LYPLAL1, *FTO* and MC4R and their effect on visceral fat area in the Japanese population. *Journal of human genetics*, v. 55, n. 11, p. 738–742, 2010.

Jiang, Y. et al. Interaction effects of *FTO* rs9939609 polymorphism and lifestyle factors on obesity indices in early adolescence. *Obesity research & clinical practice*, v. 13, n. 4, p. 352–357, 2019.

Karczewski, K. J. et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*, v. 581, n. 7809, p. 434–443, 2020.

Kim, J. Y. et al. Physical activity and *FTO* genotype by physical activity interactive influences on obesity. *BMC genetics*, v. 17, n. 1, 2016.

Leite, L. Associação entre o polimorfismo rs9939609 no gene *FTO* com traços relacionados à obesidade e intolerância à glicose em uma população indígena, os índios Xavante. repositorio.unifesp.br, 28 jul. 2021.

Liaw, Y.-C.; Liaw, Y.-P.; Lan, T.-H. Physical activity might reduce the adverse impacts of the *FTO* gene variant rs3751812 on the body mass index of adults in Taiwan. *Genes*, v. 10, n. 5, p. 354, 2019.

Lima, W. A.; Glaner, M. F.; Taylor, A. P. Fenótipo da gordura, fatores associados e o polimorfismo rs9939609 do gene *FTO* DOI:10.5007/1980-0037.2010v12n2p164. *Brazilian Journal of Kinanthropometry and Human Performance*, v. 12, n. 2, p. 164–172, 2011.

Liu, Y. et al. Meta-analysis added power to identify variants in *FTO* associated with type 2 diabetes and obesity in the Asian population. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, v. 18, n. 8, p. 1619–1624, 2010.

Marques-Lopes, I. et al. Aspectos genéticos da obesidade. *Revista de Nutrição*, v. 17, n. 3, p. 327–338, 2004.

Magno, F. et al. Influence of *FTO* rs9939609 polymorphism on appetite, ghrelin, leptin, IL6, TNF α levels, and food intake of women with morbid obesity. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, v. 11, p. 199–207, 2018.

Mehrdad, M. et al. Association of *FTO* rs9939609 polymorphism with serum leptin, insulin, adiponectin, and lipid profile in overweight adults. *Adipocyte*, v. 9, n. 1, p. 51–56, 2020.

Ohashi, J. et al. *FTO* polymorphisms in oceanic populations. *Journal of human genetics*, v. 52, n. 12, p. 1031–1035, 2007.

Pigeyre, M. et al. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical science (London, England: 1979)*, v. 130, n. 12, p. 943–986, 2016.

Qasim, A. et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, v. 19, n. 2, p. 121–149, 2018.

Reuter, C. P. et al. Association between overweight and obesity in schoolchildren with rs9939609 polymorphism (*FTO*) and family history for obesity. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, v. 92, n. 5, p. 493–498, 2016.

Reuter, C. P. et al. *FTO* polymorphism, cardiorespiratory fitness, and obesity in Brazilian youth. *American journal of human biology: the official journal of the Human Biology Council*, v. 28, n. 3, p. 381–386, 2016.

Sabin, M. A.; Werther, G. A.; Kiess, W. Genetics of obesity and overgrowth syndromes. *Bailliere's best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*, v. 25, n. 1, p. 207–220, 2011.

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

Simopoulos, A. P. Nutrigenetics/nutrigenomics. *Annual review of public health*, v. 31, n. 1, p. 53–68, 2010.

Stankiewicz, P.; Lupski, J. R. Structural variation in the human genome and its role in disease. *Annual review of medicine*, v. 61, n. 1, p. 437–455, 2010.

Tan, J. T. et al. *FTO* variants are associated with obesity in the Chinese and Malay populations in Singapore. *Diabetes*, v. 57, n. 10, p. 2851–2857, 2008.

Velázquez-Fernández, D. et al. Analysis of gene candidate SNP and ancestral origin associated to obesity and postoperative weight loss in a cohort of obese patients undergoing

Rao, K. R.; Lal, N.; Giridharan, N. V. Genetic & epigenetic approach to human obesity. *The Indian journal of medical research*, v. 140, n. 5, p. 589, 2014.

Rygb. *Obesity surgery*, v. 27, n. 6, p. 1481–1492, 2017.

Wang, L. et al. Variant rs1421085 in the *FTO* gene contribute childhood obesity in Chinese children aged 3–6years. *Obesity research & clinical practice*, v. 7, n. 1, p. e14–e22, 2013.

Wells, J. C. K. The evolution of human fatness and susceptibility to obesity: an ethological approach. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, v. 81, n. 2, p. 183–205, 2006.

WHO. Obesity and Overweight. Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>.

Wu, Y. et al. Genetics of obesity traits: A bivariate genome-wide association analysis. *Frontiers in genetics*, v. 9, 2018.

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

NOME DA REVISTA	RBONE – Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento
QUALIS DA REVISTA (avaliação 2017-2020 – disponível em: https://sucupira.capes.gov.br/sucupira/public/consultas/coleta/veiculoPublicacaoQualis/listaConsultaGeralPeriodicos.jsf	Qualis B1
O ARTIGO SUBMETIDO JÁ FOI APROVADO E/OU PUBLICADO ?	Não
SE FOI PUBLICADO, LINK DE ACESSO AO ARTIGO	-
SITE DA REVISTA	https://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/2361

Diretrizes para Autores

INSTRUÇÕES PARA ENVIO DE ARTIGO

A **RBONE** adota as regras de preparação de manuscritos que seguem os padrões da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT) .