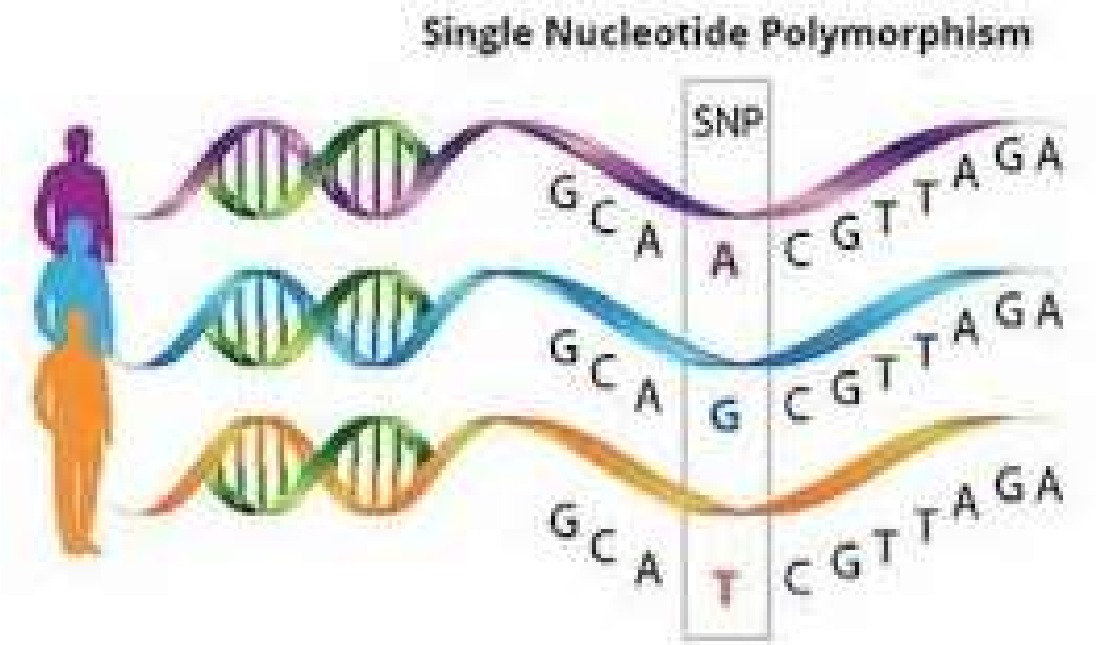
Síndromes Associadas à Obesidade



Aula 4

Profª Drª Ana Elizabeth

CENTRO UNIVERSITÁRIO APPARECIDO DOS SANTOS - UNICEPLAC

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

A474s

Alves, Ana Elizabeth Oliveira de Araújo Alves.

Síndromes associadas à obesidade. Gama, DF: UNICEPLAC, 2021.

31 p.

1.Genética. 2. Mutações gênicas. 3. Mutações genéticas. I. Título.

CDU: 612.3

Autofagia e Jejum

- Autofagia: processo intracelular que faz as células se reciclarem
- Conceito de autofagia: descoberto em 1960
- Ohsumi: levedura para identificar os genes envolvidos na autofagia
- Quando o organismo está desnutrido, a autofagia é uma estratégia de sobrevivência que permite que a célula redistribua os nutrientes para as atividades essenciais
- Destrói organelas celulares já desgastadas ou envelhecidas, fazendo uma espécie de “controle de qualidade”.
- Redução da autofagia : acúmulo de componentes danificados
- Manter o mecanismo ativo: prevenir problemas: este seria o principal link entre autofagia e jejum.

https://revistapesquisa.fapesp.br/nobel-de-medicina-premia-biologo-japones-por-trabalho-sobre-a-autofagia/

Hiperfagia

- Também chamada de polifagia: grave desordem alimentar; exacerbada ingestão de alimentos, ultrapassando o necessário para atender a demanda energética do organismo.
- Este distúrbio pode ocorrer juntamente com desordens do sistema nervoso central, como gangliocitoma, astrocitoma, síndrome de Kleine-Levin, Síndrome de Frohlich, mal de Parkinson, doença de Praeder-Willi, bem como transtornos psiquiátricos, como ansiedade, depressão, bulimia e esquizofrenia
- Fármacos: antidepressivos e neurolépticos
- INDIVÍDUOS COM HIPERFAGIA NÃO COSTUMAM CONSUMIR UM ALIMENTO EM PARTICULAR, COM A PREFERÊNCIA PODENDO VARIAR ENTRE DOCES, SALGADOS, FRITURAS, DENTRE OUTROS.

https://revistapesquisa.fapesp.br/nobel-de-medicina-premia-biologo-japones-por-trabalho-sobre-a-autofagia/

Obesidade

- Não Sindrômica: monogênica
  - Deficiência de Leptina
  - Deficiência de pro-opiomelanocortina
  - Deficiência do receptor-4 de melanocortina
  - Gene FTO

https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tde-26082014-155459/publico/Mauren_Santos_SIMP.pdf

Obesidade

- Sindrômica: poligênica

Síndrome de Prader-Willi..

Deleção terminal em 1p36.....

Deleção terminal em 2q37.....

Deleção em 6q16.2 e haploinsuficiência do gene *SIM1*.

Deleção terminal em 9q34.3.....

Síndrome de WAGR.....

Síndrome de Smith-Magenis.....

Síndrome de Bardet-Bield.....

https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tde-26082014-155459/publico/Mauren_Santos_SIMP.pdf

Deficiência de Leptina

- Mutações em genes que codificam proteínas com provável função na regulação do apetite
- Obesidade é o fenótipo mais evidente

Mutações nos genes da leptina (LEP), receptor da leptina (LEPR), pro-opiomelanocortina (POMC), pró-hormônio convertase e receptor-4 de melanocortina (MC4R), afetam a regulação do apetite resultando em um fenótipo de obesidade grave devido à hiperfagia, indicando que estas vias são criticamente importantes na regulação do peso e adiposidade em seres humanos (Barness *et al.*, 2007)

Deficiência de Leptina

- Hormônio Anorexígeno
- Principal indicador de obesidade e sinal do estado nutricional
- Plasma: correlacionado com o nº de adipócitos
- Ex.: reposição de leptina numa criança de 9 anos extremamente obesa (deficiência congênita): injeção subcutânea recombinante: reversão completa
- Gene da Leptina: cromossomo 7q
- Receptor de Leptina: cromossomo 1p
- Primeiros meses de vida: obesidade grave

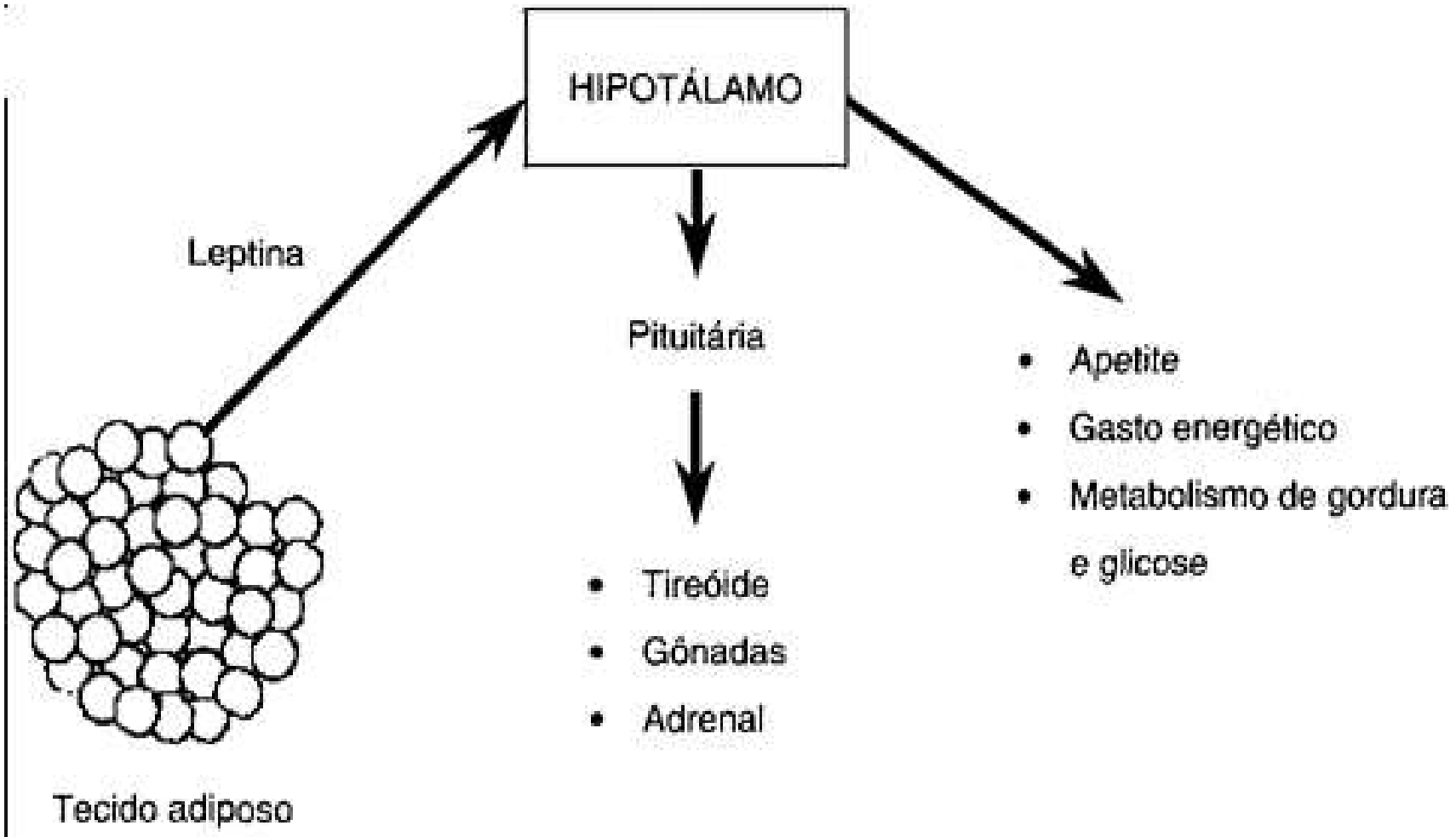
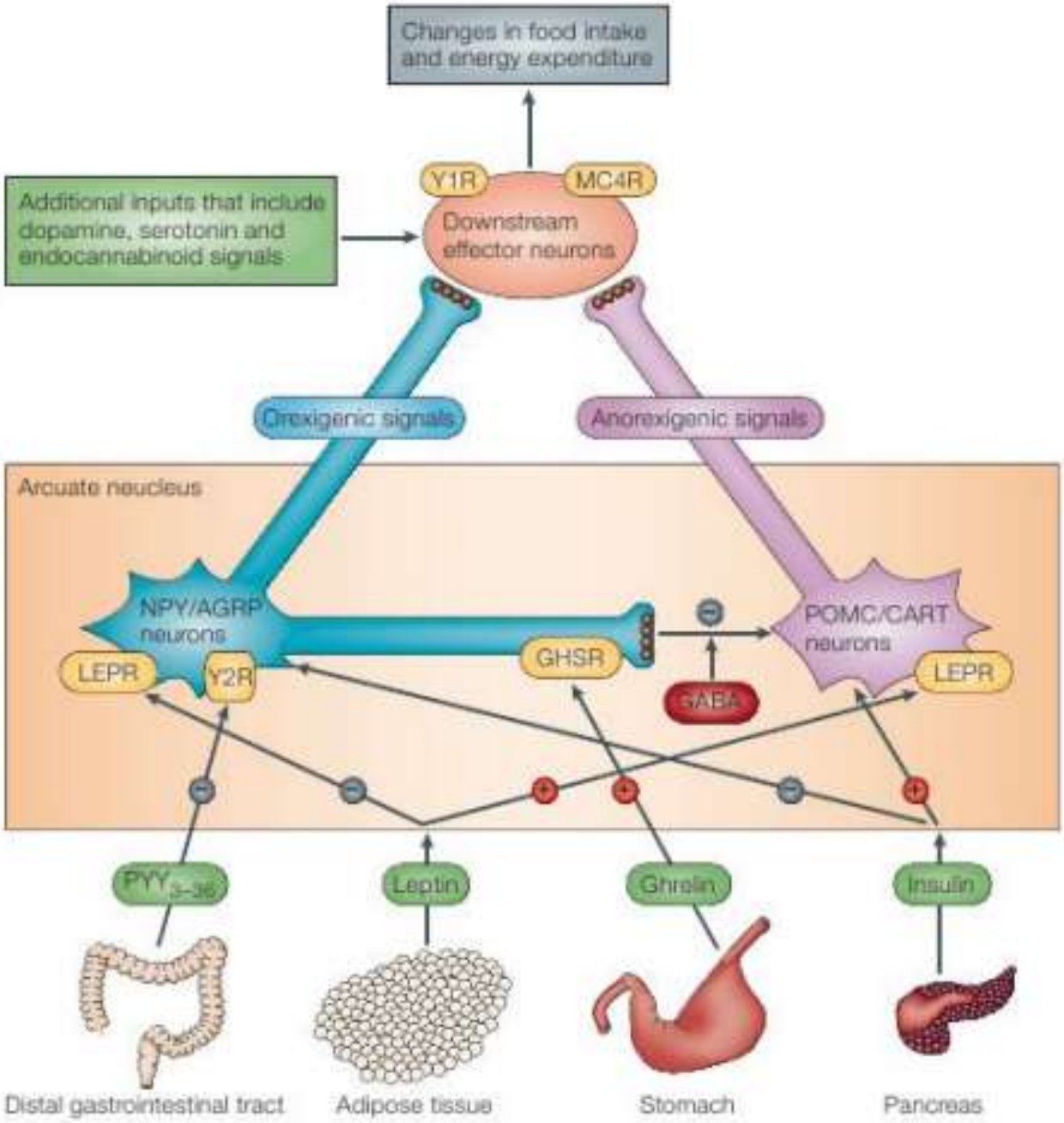
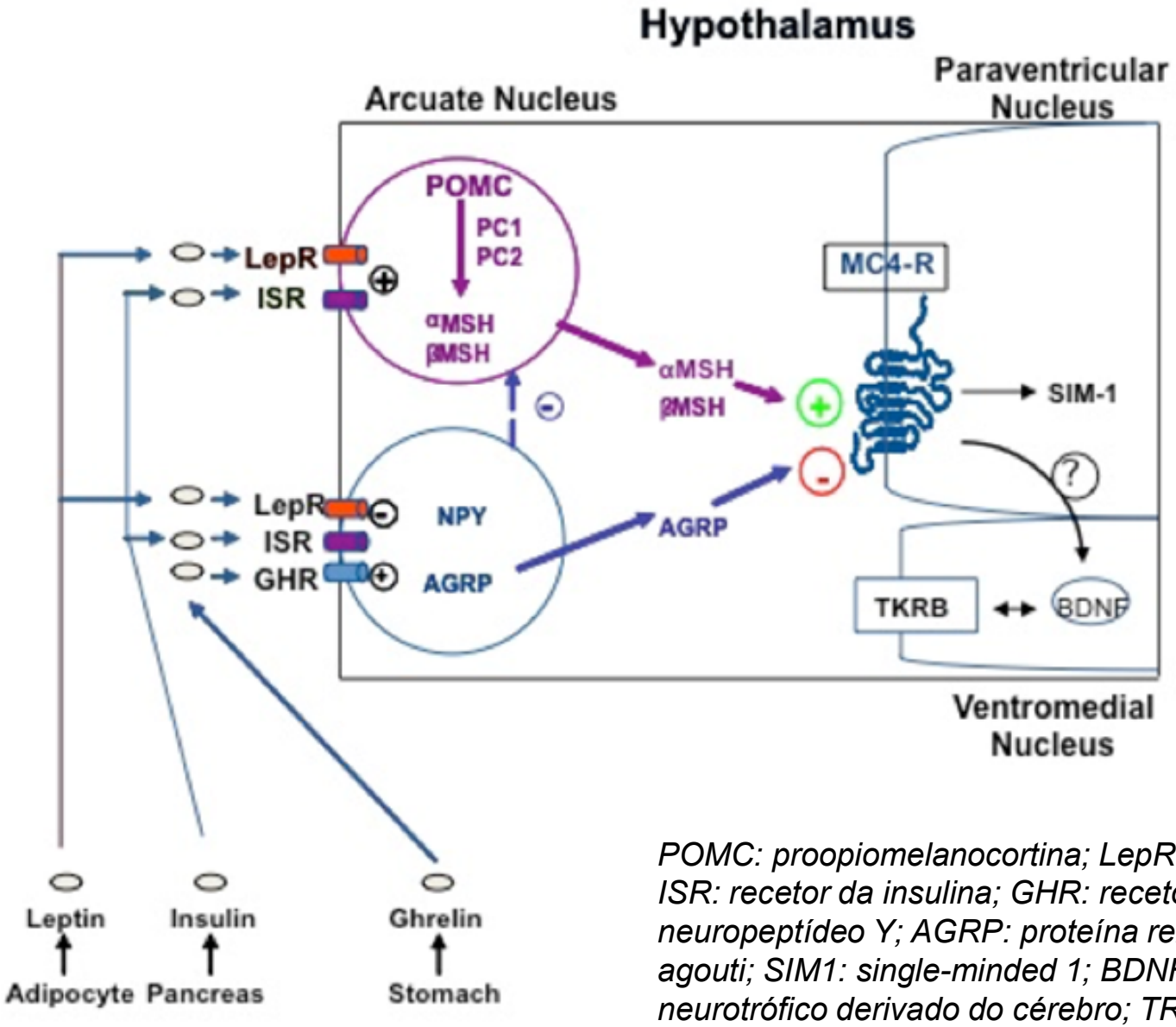


Figura 1 - Diagrama representando o tecido adiposo, o acesso da leptina ao hipotálamo e seus efeitos na regulação de energia e atividade neuroendócrina.


Changes in food intake and energy expenditure
Additional inputs that include dopamine, serotonin and endocannabinoid signals
Y1R
MC4R
Downstream effector neurons
Orexigenic signals
Anorexigenic signals
Arcuate neucleus
NPY/AGRP neurons
POMC/CART neurons
LEPR
Y2R
GHSR
GABA
LEPR
PYY3-36
Leptin
Ghrelin
Insulin
Distal gastrointestinal tract
Adipose tissue
Stomach
Pancreas



POMC: proopiomelanocortina; LepR: recetor da leptina; ISR: recetor da insulina; GHR: recetor da grelina; NPY: neuropeptídeo Y; AGRP: proteína relacionada ao agouti; SIM1: single-minded 1; BDNF: factor neurotrófico derivado do cérebro; TRKB: recetor da tirosina cinase; PC1 e 2: proconvertase 1 e 2.

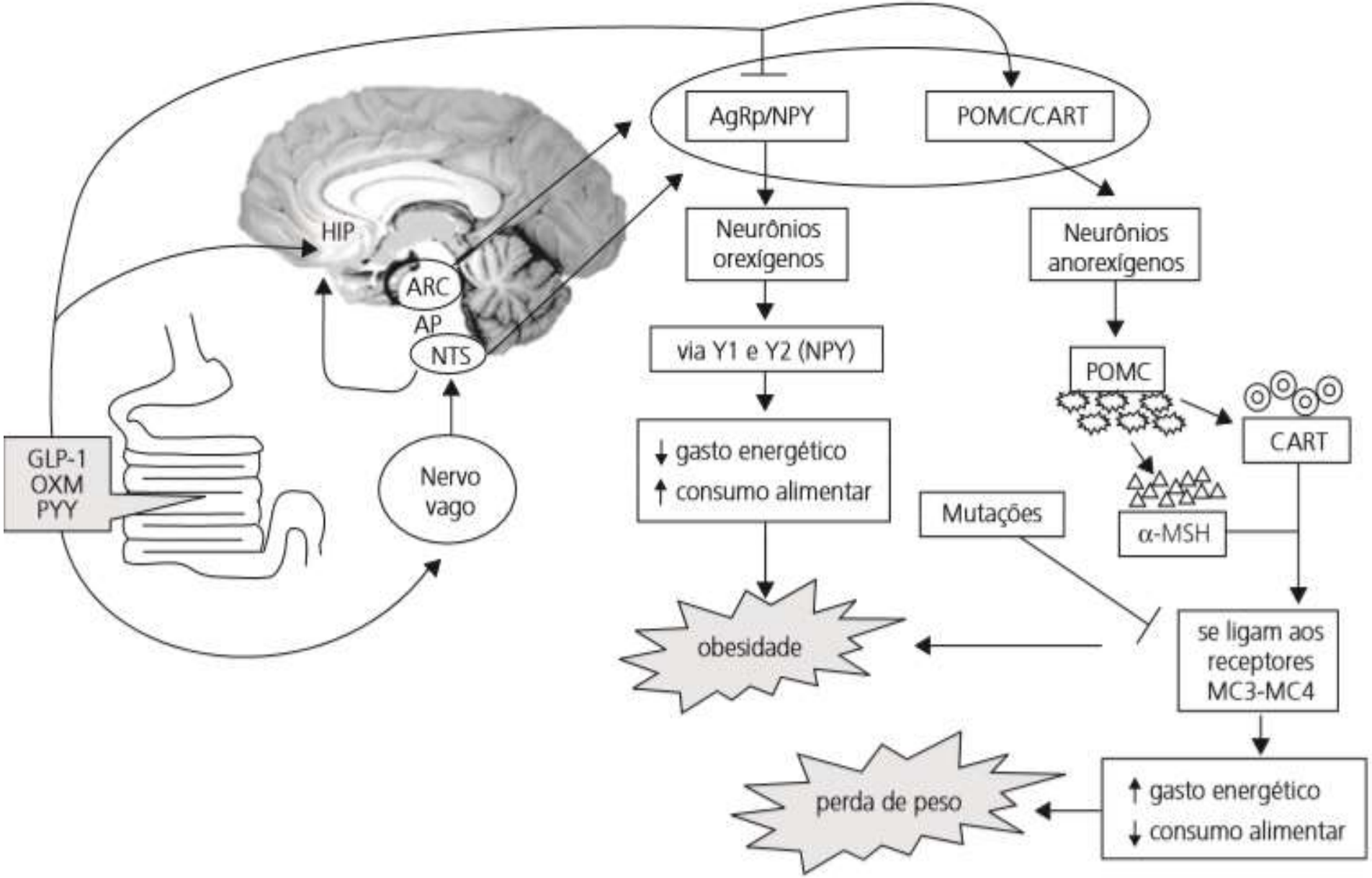


Figura 1. Representação esquemática das ações dos peptídeos intestinais na obesidade.

Não Sindrômica: monogênica

- Deficiência de pro-opiomelanocortina (POMC): 2q:
  - Mutações: deficiência de corticotropina, obesidade severa e hipopigmentação
- Deficiência do receptor-4 de melanocortina (MC4R): autossômica dominante: 18q
  - Idade precoce e gravidade: hiperinsulinemia precoce, pressão arterial baixa
- Gene FTO: cromossomo 16q; associado ao controle de massa corporal. Em homozigotos para o alelo pesavam 3 Kg a mais;

Mutações MC4R: obesidade oligogênica

- proteína constituída por 332 aminoácidos
- cromossomo 18q22
- família de sete receptores transmembranares acoplados à proteína G
- ativação do adenilato ciclase
- Fenótipo: núcleos hipotalâmicos envolvidos na regulação do aporte alimentar, integrando um sinal de saciedade fornecido pela α-MSH e um sinal antagonista (orexigénico) fornecido pela AGRP.

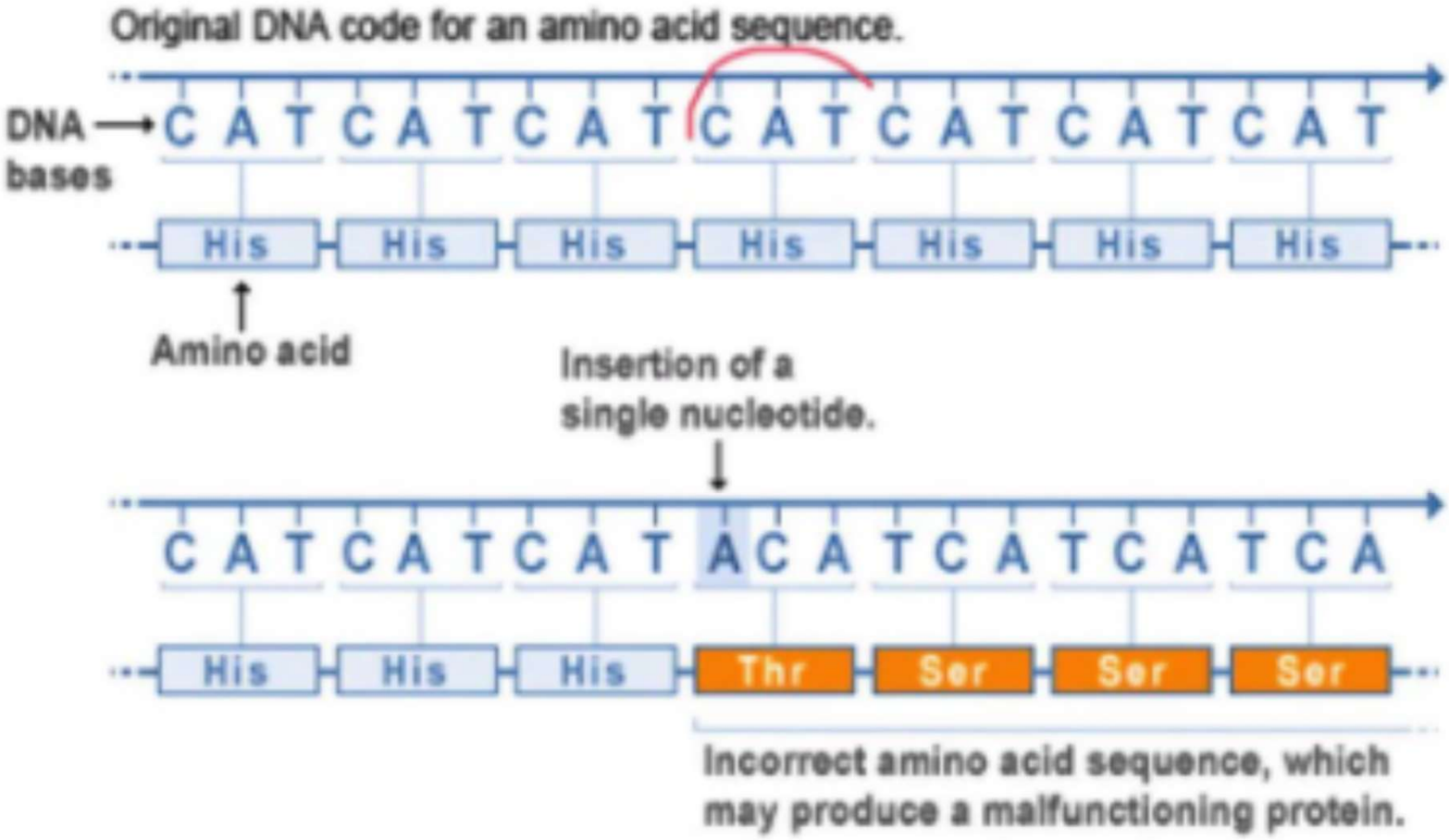
- ativação do MC4R: agonistas naturais ou farmacológicos
  - diminuição na ingestão de alimentos, equilíbrio energético;
- Pesquisa:
  - ratos que não possuem os dois alelos MC4R (MC4R -/-) desenvolvem obesidade grave enquanto os ratos heterozigóticos (MC4R +/-) mostram um fenótipo intermédio

Mutações MC4R: obesidade oligogênica

- 2 a 3% da obesidade pediátrica e do adulto
- 200 mutações diferentes descritas em várias populações
- Mutações: localizadas por todo o gene MC4R.
  - *Frameshift*
  - deleções *inframe nonsense* e *missense*

- transmissão autossômico dominante

Frameshift Mutation



https://www.genome.gov/genetics-glossary/Frameshift-Mutation

Sintomas

- Obesidade precoce
- crescimento linear, particularmente nos primeiros cinco anos de vida
- mais altos na idade adulta
- aumento tanto da massa gorda como da massa magra
- Aumento da densidade mineral óssea: diminuição dos marcadores de reabsorção óssea no soro dos pacientes homozigóticos e heterozigóticos.
- marcada hiperfagia que diminui com a idade
- Não há diminuição da taxa metabólica
- não há aumento da prevalência de diabetes ou de outras complicações da obesidade
- insulinemia em jejum mostrou ser significativamente mais elevada particularmente antes dos 10 anos de idade
- diminuído risco de hipertensão

Mutações MC3R

- receptor ativado por peptídeos derivados do POMC
- papel complementar na regulação da homeostase energética em conjunto com o MC4R
- ratos deficientes em MC3R (MC3R -/-): aumento da massa gorda, redução da massa magra e maior eficiência alimentar;
- Humanos: faltam evidências de um papel causal das mutações MC3R.
- associadas à obesidade grave em crianças
- mutações MC3R: foram descritas num grupo de 290 indivíduos obesos
- Hipótese: presença de um gene de suscetibilidade para a obesidade humana no locus MC3R (20q13.2-13.3)

Tratamento

- atividade física regular: descrita como sendo mais eficiente para limitar o ganho de peso durante a vida quando comparado ao rato selvagem.
- Os dados sobre cirurgia bariátrica em indivíduos com obesidade genética são limitados e controversos.

- 430 genes e diversos marcadores genéticos implicados na obesidade.

Quadro 1. Possibilidades de investigação genética da obesidade.

Estudos de síndromes mendelianas

- Autossômico dominante
- Autossômico recessivo
- Ligado ao cromossoma X

Estudos de sistemas modelos

- Animais obesos
- Animais transgênicos
- Cruzamento (QTL): fenótipo vs. genótipo

Estudos de associação e ligamento

- Epidemiologia de genes candidatos
- Segregação familiar

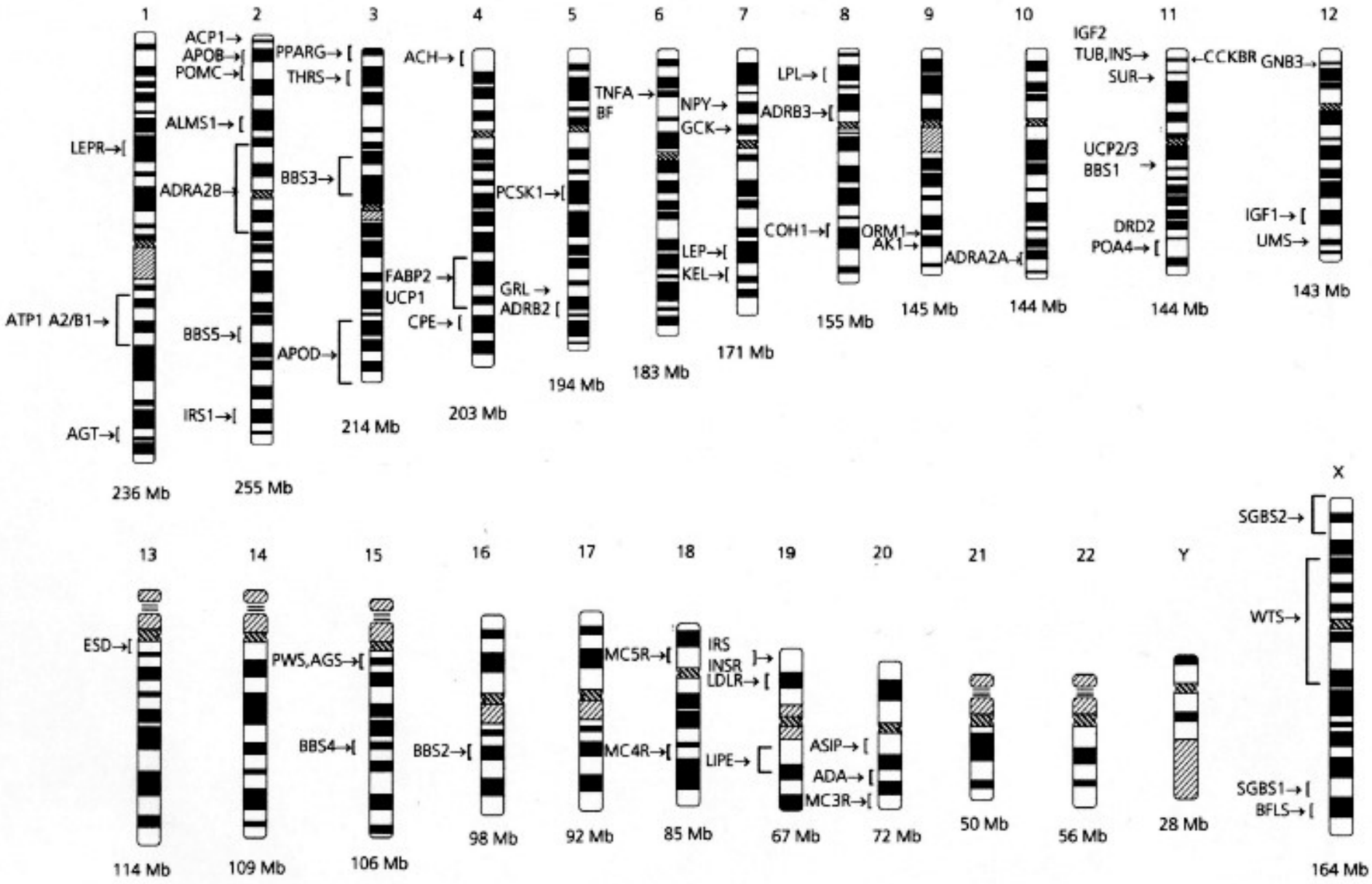
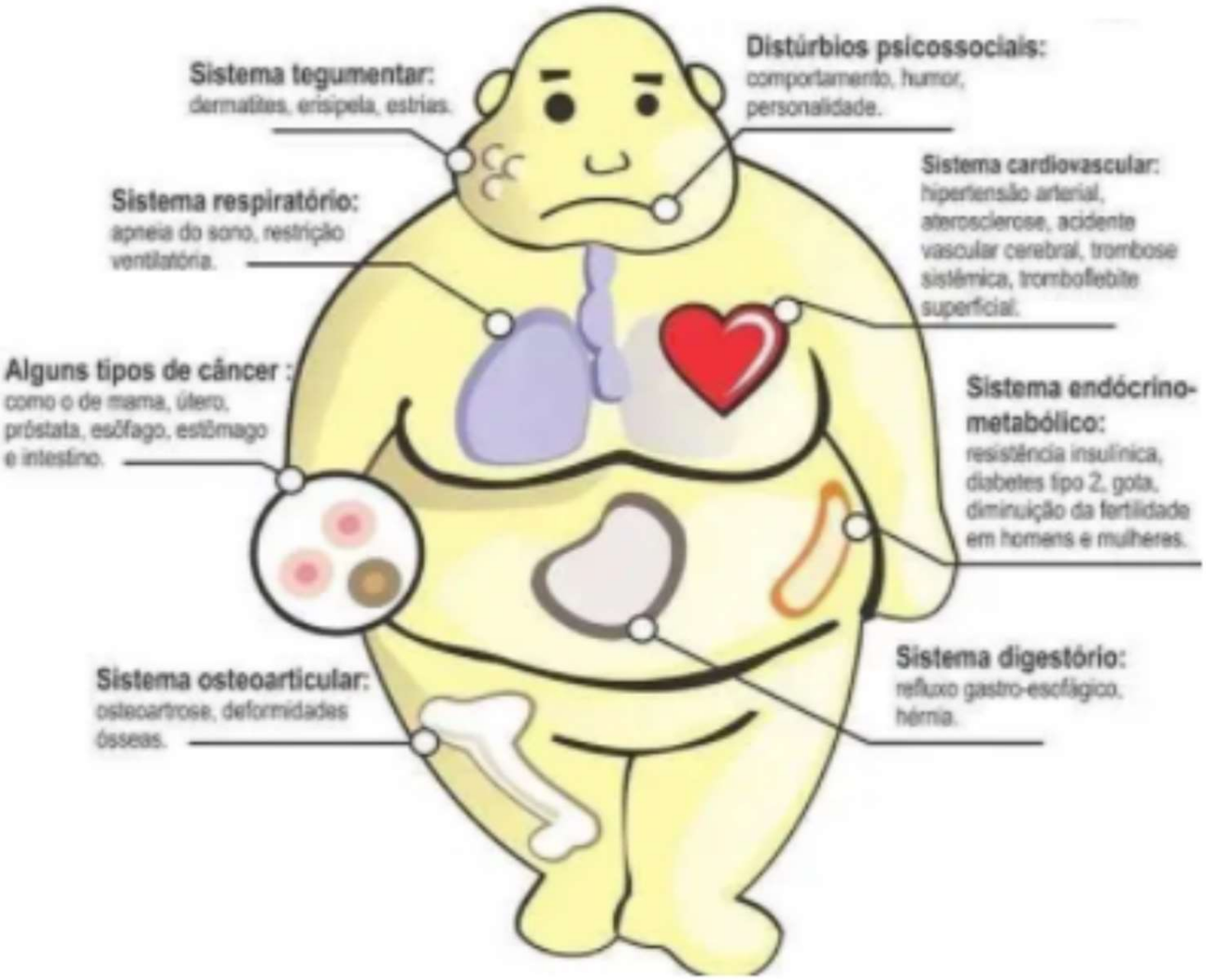


Figura 1. Mapa genético da obesidade.

Sindrômicas



Quadro 1. Síndromes genéticas associadas à obesidade.

Síndrome	Padrão de herança	Localização cromossômica	Características clínicas
Bardet-Biedl (OMIM 209900)	AR	16q, 11q13, 20q12, 3p13, 15q22, 2q3	Retinopatia pigmentar, baixa estatura, atraso do desenvolvimento psico-motor, polidactilia, hipogonadismo
Alström (OMIM 203800)	AR	2p13	Distrofia retiniana, surdez, miocardiopatia dilatada, diabetes, hipertrigliceridemia
Cohen (OMIM 216550)	AR	8q22-q23	Hipotonia, microcefalia, retardo mental, fácies peculiar, anomalias de pés e mãos
Osteodistrofia de Albright (OMIM 103580)	AD	20q13.2	Face arredondada, baixa estatura, ossos metacárpicos e metatársicos curtos.
Prader-Willi (OMIM 176270)	HC	15q12	Hipotonia neonatal, retardo no desenvolvimento, hiperfagia, baixa estatura
Angelman (OMIM 105830)	HC	15q11-q13	Retardo no desenvolvimento, autismo, alterações na marcha, risos freqüentes, epilepsia
Börjeson-Forssman-Lehmann (OMIM 301900)	X	Xq26.3	Deficiência mental severa, fissura palpebral estreita, orelhas grandes, epilepsia, hipogonadismo
MEHMO (OMIM 300148)	X	Xp22.13-p21.1	Retardo mental, microcefalia, epilepsia, hipogonadismo, hipogenitalismo

Imprinting Genômico

- Certos genes são expressos somente por um alelo, enquanto o outro é metilado (inativado).

- **Síndrome de Prader-Will e de Angelman**:

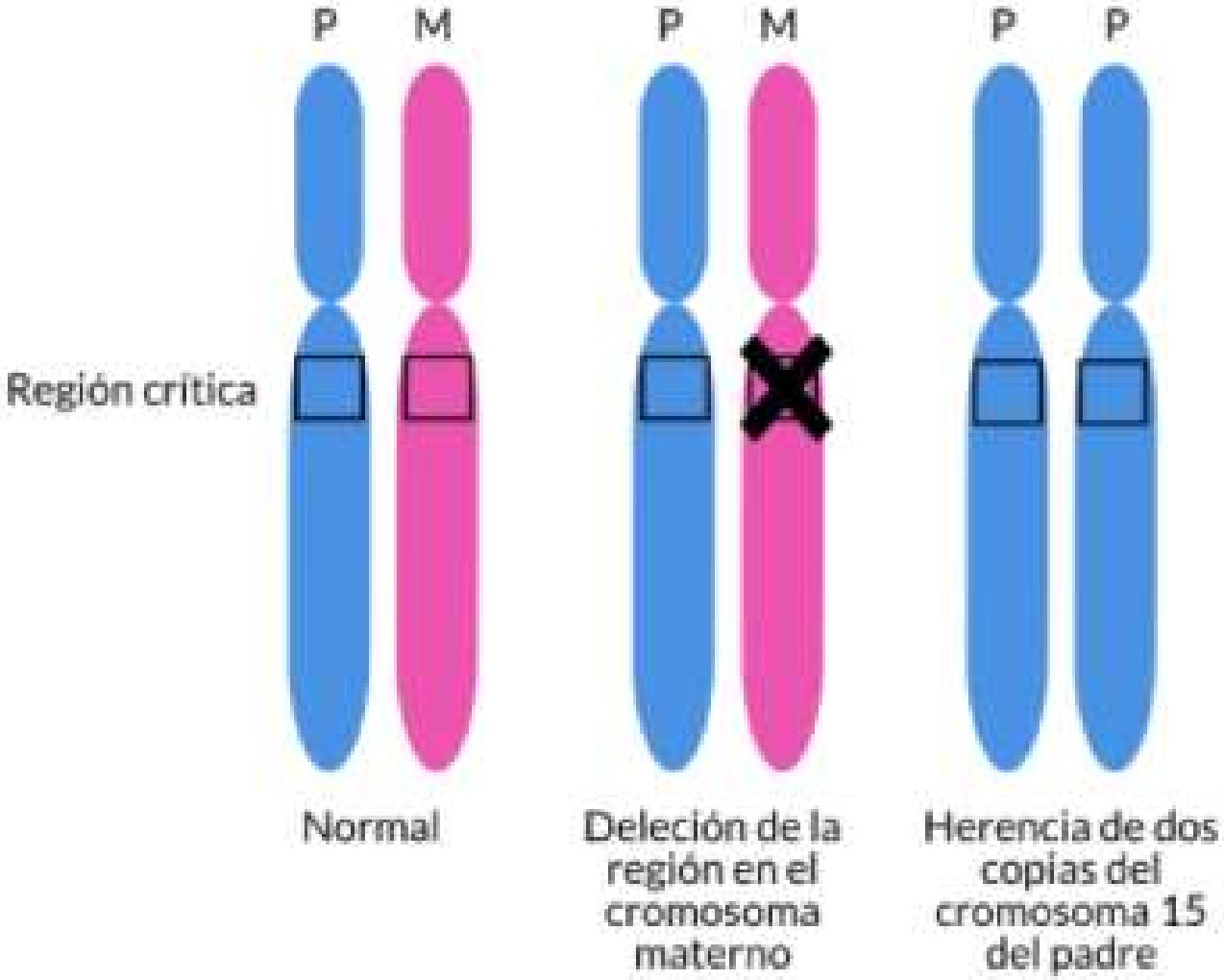
- del q 15 no pai, só expressa o materno
- del q 15 da mãe, só expressa o paterno

Prader-Will: caracterizada por polifagia, pequena estatura e dificuldades de ***aprendizado***.

Angelmam: atraso no desenvolvimento ***intelectual***, dificuldades na fala, distúrbios no sono, ***convulsões***, movimentos desconexos e sorriso frequente (boneco feliz).

Genética Médica - Thompson & Thompson

Síndrome de Angelman



SÍNDROME DE ANGELMAN

Genética Médica - Thompson & Thompson

A síndrome de Prader-Willi (PWS) é a mais freqüente das síndromes que possui a obesidade como uma de suas características, com incidência de 1:25.000 nascimentos. É caracterizada por hipotonia neonatal com dificuldade de sucção, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM), hiperfagia, obesidade, baixa estatura em adolescentes, mãos e pés pequenos, hipogonadismo, distúrbios do sono, características faciais dismórficas, deficiência intelectual leve a moderada e comportamento obsessivo-compulsivo (Varela *et al.*, 2005; Kousta *et al.*, 2009).

a
b

Deleção terminal em 1p36

Rearranjos subteloméricos ocorrem em aproximadamente 5% dos pacientes com deficiência intelectual idiopática, sendo que a deleção terminal de 1p é a mais comum, tendo uma incidência estimada de 1:5.000 (D'Angelo *et al.*, 2006).

Deleção terminal em 2q37

A síndrome de deleção de 2q37, também conhecida como osteodistrofia hereditária de Albright-like ou síndrome de braquidactilia e deficiência intelectual (BDMR), é outra síndrome de deleção terminal com mais de 100 pacientes já descritos (Leroy *et al.*, 2013). Possui uma variabilidade fenotípica significativa, sendo suas principais características o atraso no desenvolvimento, problemas de comportamento, transtorno do espectro do autismo, defeitos cardíacos, obesidade e braquidactilia do tipo E (braquimetafalangia), além de baixa estatura, deficiência intelectual, hipotonia e fácies característica (Falk & Casas, 2007; Morris *et al.*, 2012).

Genética Médica - Thompson & Thompson

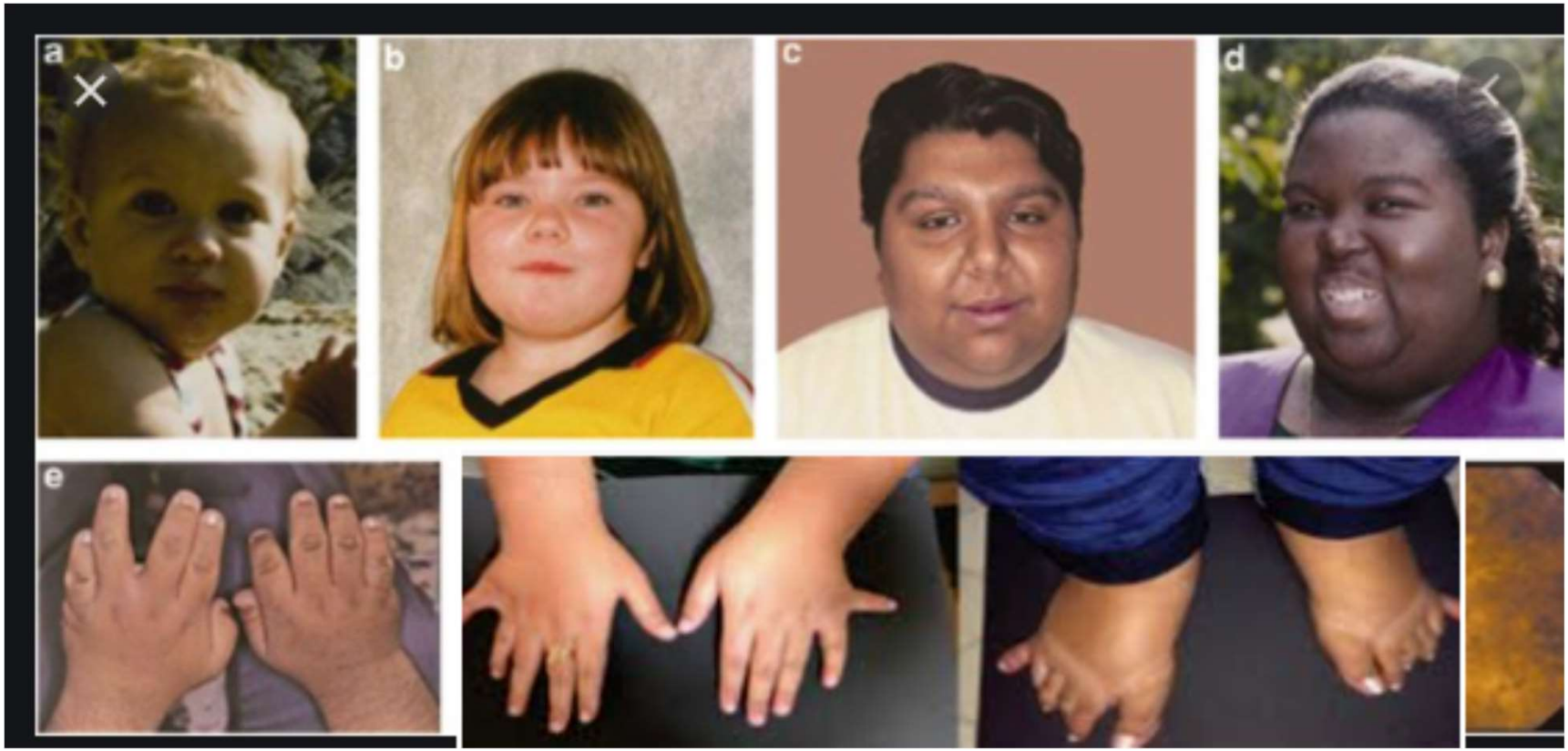
Deleção em 6q16.2 e haploinsuficiência do gene *SIM1*

A perda do gene *SIM1*, localizado em 6q16.2, tem sido associada com hiperfagia na obesidade sindrômica. Em humanos, a deleção ou quebra da região *SIM1* resulta em um fenótipo Prader-Willi-like ou uma forma de obesidade de início precoce associada com excesso de ingestão de alimentos, similar a hiperfagia vista em camundongos (Bell *et al.*, 2005).

Deleção terminal em 9q34.3

Beales *et al.* (2009) apresentaram um estudo no qual duas crianças com obesidade e hiperfagia, deficiência intelectual, atraso no desenvolvimento, hipotonia, além de outras características dismórficas, tinham uma deleção terminal na região cromossômica 9q34.3. Esta região contém cerca de 20 genes. Em outro estudo com 13 pacientes possuindo essa mesma deleção, apenas dois apresentavam obesidade, apesar de que três morreram recém-nascidos devido a problemas cardíacos congênitos (Goldstone *et al*, 2008).

Síndrome de Bardet-Biedl



Genética Médica - Thompson & Thompson

Síndrome de Cohen

Fig1- Aspecto geral, características faciais e fundo ocular (retinite pigmentar)

Genética Médica - Thompson & Thompson