

POLIMORFISMO DO GENE FTO RS8050136 E A SUA ASSOCIAÇÃO COM O AUMENTO DA CIRCUNFERÊNCIA DA CINTURA EM INDÍDUOS QUILOMBOLAS DO ESTADO DO PARÁ

Mauro Lúcio Ferreira Souza Junior¹; Ana Carolina Brito de Farias Hage Alvez²; Luana Lima da Silva³; Eliene dos Santos Rodrigues¹; João Farias Guerreiro⁴

¹Mestrado, ^{2,3}Graduação, ⁴Doutorado
^{1,3,4}Universidade Federal do Pará (UFPA),
²Universidade da Amazônia (UNAMA),
maurojr6@gmail.com

Introdução: As comunidades quilombolas são agrupamentos étnicos que se auto definem por meio das relações com a terra, o parentesco, o território, a ancestralidade e práticas culturais próprias representando o principal símbolo de resistência ao regime escravocrata no país. Estas comunidades resultam da resistência da escravidão que foi imposta durante séculos no país. No que diz respeito à saúde dos indivíduos quilombolas, há uma situação de profundo agravo. No Pará, são poucos os estudos realizados sobre as condições de vida nos remanescentes de quilombos, visto que eles estão localizados em áreas de difícil acesso e não há o devido olhar de preocupação por parte do governo. Hoje, é notório o crescimento do sobrepeso e obesidade nas comunidades quilombolas. Isso se deve à transição nutricional que ocorre nos remanescentes de quilombos. Este processo de mudança no hábito alimentar decorre de modificações no padrão de nutrição e consumo, acompanhada de mudanças econômicas, demográficas e sociais, logo, há uma tendência de modificação do consumo, produção e comercialização dos alimentos. Definida como um distúrbio metabólico, a obesidade se apresenta como um grande problema mundial de saúde pública, juntamente com o Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Com isso, é necessária a identificação dos fatores de risco para essas duas doenças complexas, visto que a prevalência tende a aumentar em muitos países. A obesidade é induzida por uma dieta hipercalórica e/ou má nutrição e hábitos de vida inadequados que resultam em um aumento do acúmulo de gordura corporal anormal e aumenta o risco de muitas doenças crônicas, como câncer e Doença Cardiovascular. Um dos indicadores de sobrepeso ou obesidade é o Índice de Massa Corporal (IMC). O IMC é comumente usado para indicar se o indivíduo está abaixo do peso, com peso normal, sobrepeso ou obesidade. É calculado dividindo-se o peso, em quilogramas, pelo quadrado da altura, em metros. Em estudos epidemiológicos, o IMC é usado como um indicador do estado nutricional do indivíduo, apesar de não medir a composição corporal. Sua relação com risco de morbidades pode ser afetada pela distribuição da gordura corporal, pois algumas enfermidades como hipertensão, diabetes, doenças cardiovasculares estão associadas ao grande acúmulo de gordura abdominal, de forma independente do peso corporal. Assim como o IMC, a Circunferência da Cintura (CC) também é um indicador de risco de doença cardiovascular e, em alguns casos, pode ser um melhor preditor de resultados adversos para a saúde do que o IMC. Alguns estudos mostram que, em alguns países, a CC aumentou mais do que o IMC nas últimas décadas e estes aumentos tem sido atribuído a vários fatores, incluindo mudanças na ingestão de energia e atividade física, aumento do estresse, e fatores endócrinos. Atualmente, os estudos genéticos concentram-se em encontrar variantes genéticas que possam estar associados à algum tipo de doença, seja transmissível ou não. Uma das técnicas mais utilizadas nesse tipo de busca é o Estudo de Associação Genômica Ampla (GWAS - Genome-Wide Association Study) que tem como objetivo identificar associações entre fenótipos e um ou mais marcadores genéticos. As investigações se baseiam em busca de Polimorfismo

de Nucleotídeo Único (SNP- Single Nucleotide Polymorphism). SNPs são mudanças únicas nos pares de bases na sequência de DNA, que ocorre com elevada frequência no genoma humano. São utilizados como marcadores de alguma região genômica e a grande maioria deles tem impacto mínimo sobre os sistemas biológicos. Nos últimos anos, os estudos centraram-se para investigar a relação entre genótipos SNP e obesidade. O gene FTO, o primeiro a ser relacionado com massa corporal, dentre vários outros genes, foi descoberto em 2007, através de GWAS e estudos mostraram sua relação com o aumento de massa corpórea. O gene FTO é amplamente expresso em uma variedade de tecidos humanos, porém, os níveis mais elevados são detectados no cérebro, ilhotas pancreáticas e fígado. É muito abundante, também, em núcleos hipotalâmicos que regulam o balanço energético. Muitos estudos mostram que em várias populações o gene é um grande candidato à obesidade. Pesquisas tem confirmado a associação entre SNPs do FTO e IMC em populações não-europeia, leste-asiáticos, sul-asiáticos, africanos, hispânicos e nativos americanos, o que mostra claramente que a influência deles sobre a obesidade é uma tendência mundial. Vários são os SNPs que compõem o gene FTO. Um dos mais estudados é o SNP rs9939609 que tem sido fortemente associado com a obesidade comum. Outro SNP que também é muito estudado e está associado com a obesidade é o rs8050136 e pesquisas mostram que a atividade física e o consumo alimentar podem modificar a associação que há entre a variante FTO com traços ligados à obesidade. O gene FTO rs8050136 possui os alelos A/C, sendo o alelo A o mutante e C o selvagem. O alelo A da variante rs8050136, em estudos, está relacionado com maior risco de obesidade e síndrome metabólica.

Objetivos: Estimar as frequências genotípica e alélica do gene FTO, em indivíduos obesos, em cinco populações remanescentes de quilombos do Estado do Pará e a sua associação com o aumento da circunferência da cintura. **Métodos:** O estudo conta com cinco populações remanescentes de quilombos, sendo 11 pessoas de Abuí, 9 pessoas de Arancuan, 16 pessoas de Cachoeira Porteira, 30 pessoas de Jarauacá e 9 pessoas de Serrinha. Amostras de sangue periférico (cerca de 5ml) foram coletadas dos indivíduos que estavam em jejum. Tubos de coleta à vácuo, contendo o anticoagulante ácido etilendiaminotetracético (EDTA) foram utilizados a fim de armazenar o sangue para a posterior extração do DNA. O sangue coletado foi armazenado, à -20 °C, em tubos contendo anticoagulantes e, em seguida, encaminhado para o Laboratório de Genética Humana e Médica (LGHM) da UFPA, em Belém, para a extração do DNA utilizando o método fenol-clorofórmio. A investigação do SNP FTO rs8050136 foi feita através de diferenciação alélica TaqMan® (Life Technologies) de PCR em Tempo Real. Os cálculos para as frequências genotípica e alélica foram realizados por simples contagem.

Resultados e Discussão: Foram genotipados 75 indivíduos ao todo. A frequência alélica na população de Abuí foi de 0,22 para o alelo A e 0,77 para o alelo C, enquanto que a genotípica foi de 54% para indivíduos que apresentam genótipos CC e 45% para os indivíduos AC. Em Arancuan, a frequência do alelo A foi de 0,33 e a do C foi de 0,66 e a genotípica foi de 33% para indivíduos CC e 66% para indivíduos AC. Cachoeira Porteira apresentou uma frequência alélica de 0,37 para indivíduos portadores do alelo A e 0,62 para os do alelo C e a genotípica foi de 62% para indivíduos com genótipo AC, 31% CC e 6% AA. Jarauacá apresentou uma frequência de 0,38 para portadores do alelo A e 0,61 para o alelo C, enquanto a genotípica foi de 50% para indivíduos com genótipo AC, 36% para pessoas com genótipo CC e 13% para indivíduos AA. Na comunidade de Serrinha, a frequência do alelo A foi de 0,22 e a do C foi de 0,77, já a genotípica foi de 55% para indivíduos com genótipo CC e 44% para indivíduos AC. Quando feito o teste estatístico apropriado, teste do qui-quadrado, para verificar uma possível associação entre o genótipo e o aumento da circunferência da

cintura, foi encontrada uma associação significativa com o valor de ($p=0,02$), quando analisado todos os indivíduos. **Conclusão:** Foi demonstrada uma associação do polimorfismo rs8050136 com fatores de riscos cardiovasculares nos indivíduos desta pesquisa. O genótipo AC e o alelo C, neste estudo, se mostraram presente na maioria dos resultados significativos, contradizendo outros estudos que mostram o alelo A e o genótipo AA favorável ao desenvolvimento da obesidade.

Referências:

1. CARVALHO, A.T.; DE ALMEIDA E.R.; NILSON E.A.F.; et al. Nutritional situation of children under five years old at Brazil's northeastern cities. *Journal of Human Growth and Development* (2014); 24(2): 221-227.
2. FREEDMAN, D.S.; KIT, B.K.; FORD, E.S. Are the Recent Secular Increases in Waist Circumference among Children and Adolescents Independent of Changes in BMI? *PLOS ONE* | DOI:10.1371/journal.pone.0141056 October 27, (2015).
3. PEPRAH, E.; XU, H.; AYELE, F.T.; ROYAL, C.D. Genome-wide association studies in Africans and African Americans: Expanding the Framework of the Genomics of Human Traits and Disease. *Public Health Genomics*. (2015); 18(1): 40–51. doi: 10.1159/000367962.
4. LOOS, R.J.F.; YEO, G.S.H. The bigger picture of FTO – the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol*. (2014) January; 10(1): 51–61. doi:10.1038/nrendo.2013.227.
5. MERKESTEIN, M.; SELLAYAH, D. Role of FTO in Adipocyte Development and Function: Recent Insights. *International Journal of Endocrinology* Volume (2015), Article ID 521381, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/521381>.