

ANÁLISE DA ADIPOGÊNESE EM PORTADORES DE SNPS DO GENE PPAR GAMA: REVISÃO DE LITERATURA

Recebido em: 14/06/2024

Aceito em: 18/12/2024

DOI: 10.25110/arqsaude.v28i3.2024-11347



Vivian Campos Pereira¹
Maryel Cristin Sedovski²
Ricardo Marcelo Abrão³
Maria Elena Lima Martins⁴
Luciano Seraphim Gasques⁵

RESUMO: Introdução: A obesidade é integrante do grupo de Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT). Essa temática é de extrema importância, visto que é um problema de saúde pública que tem atingido proporções epidêmicas no decorrer dos anos, com consequências graves à saúde populacional, apresentando-se com etiologia multifatorial. Objetivo: o intuito deste trabalho foi avaliar estudos que relacionam a ação da lipogênese até o acúmulo de gordura corporal ocasionado pela adipogênese, a qual tem como fator de transcrição o receptor gama ativado por peroxissomas (PPAR gama), responsável pela diferenciação de pré adipócitos em adipócitos. Materiais e métodos: foi analisado publicações de 1997 a 2023 em diferentes bases de dados, entre elas o PubMed com o principal descritor o PPAR gama, nesse contexto foram avaliados 29 artigos para cumprir o propósito deste artigo. Resultados e discussão: estabeleceu-se que quando o PPAR gama sofre mutações, ocorre um desequilíbrio da homeostase energética acarretando na alteração da lipogênese e na adipogênese colaborando para a liberação de ácidos graxos que provocam resistência à insulina no sangue e lipotoxicidade nos órgãos. Conclusão: compreender a adipogênese e revisar os principais polimorfismos associados ao PPAR gama que influenciam na obesidade é necessário estabelecer tratamentos específicos para a obesidade.

PALAVRAS-CHAVE: SNPs; PPAR gama; Adipogênese; Obesidade.

ANALYSIS OF ADIPOGENESIS IN PPAR GAMMA GENE SNPS CARRIERS: LITERATURE REVIEW

SUMMARY: Introduction: Obesity is part of the group of Non-Communicable Chronic Diseases (NCDs). This topic is of extreme importance, as it is a public health problem that has reached epidemic proportions over the years, with serious consequences for population health, presenting a multifactorial etiology. Objective: The aim of this study

¹ Graduanda do Curso de Medicina. Universidade Paranaense.

E-mail: vivian.pereira@edu.unipar.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1614-0150>

² Graduanda do Curso de Medicina da Universidade Paranaense.

E-mail: maryel.sedovski@edu.unipar.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0559-8251>

³ Doutor, Docente da Universidade Paranaense.

E-mail: ricardomarcelo@prof.unipar.br ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9343-9033>

⁴ Doutora, Coordenadora do Curso de Medicina da Universidade Paranaense.

E-mail: mariaelena@prof.unipar.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7220-0955>

⁵ Doutor, Docente da Universidade Paranaense.

E-mail: lsagasques@prof.unipar.br ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4582-5447>

was to evaluate research that relates the action of lipogenesis to the accumulation of body fat caused by adipogenesis, which is regulated by the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR gamma), a transcription factor responsible for the differentiation of pre-adipocytes into adipocytes. Materials and Methods: Publications from 1997 to 2023 were analyzed in different databases, including PubMed, with the primary descriptor being PPAR gamma. In this context, 29 articles were evaluated to fulfill the purpose of this study. Results and Discussion: It was established that when PPAR gamma undergoes mutations, an imbalance in energy homeostasis occurs, leading to alterations in lipogenesis and adipogenesis, contributing to the release of fatty acids that cause insulin resistance in the blood and lipotoxicity in organs. Conclusion: Understanding adipogenesis and reviewing the main polymorphisms associated with PPAR gamma that influence obesity is necessary for establishing specific treatments for obesity.

KEYWORDS: SNPs; PPAR gamma; Adipogenesis; Obesity.

ANÁLISIS DE ADIPOGÉNESIS EN SNPS PORTADORES DEL GEN PPAR GAMMA: REVISIÓN DE LA LITERATURA

RESUMEN: Introducción: La obesidad forma parte del grupo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT). Este tema es de extrema importancia, ya que es un problema de salud pública que ha alcanzado proporciones epidémicas a lo largo de los años, con graves consecuencias para la salud poblacional, presentándose con una etiología multifactorial. Objetivo: El propósito de este trabajo fue evaluar estudios que relacionan la acción de la lipogénesis con la acumulación de grasa corporal ocasionada por la adipogénesis, la cual tiene como factor de transcripción el receptor gamma activado por peroxisomas (PPAR gamma), responsable de la diferenciación de preadipocitos en adipocitos. Materiales y métodos: Se analizaron publicaciones de 1997 a 2023 en diferentes bases de datos, entre ellas PubMed, con el principal descriptor PPAR gamma. En este contexto, se evaluaron 29 artículos para cumplir el propósito de este trabajo. Resultados y discusión: Se estableció que cuando el PPAR gamma sufre mutaciones, ocurre un desequilibrio en la homeostasis energética, lo que provoca alteraciones en la lipogénesis y adipogénesis, colaborando con la liberación de ácidos grasos que provocan resistencia a la insulina en la sangre y lipotoxicidad en los órganos. Conclusión: Comprender la adipogénesis y revisar los principales polimorfismos asociados al PPAR gamma que influyen en la obesidad es necesario para establecer tratamientos específicos para la obesidad.

PALABRAS CLAVE: SNP; gamma PPAR; adipogénesis; Obesidad.

1. INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença, que acarreta prejuízos à saúde dos indivíduos, integrante do grupo de Doenças Crônicas Não-Transmissíveis (DCNT), com causas multifatoriais que se manifesta pelo acúmulo de gordura corporal no tecido adiposo branco, de modo que apresenta aumento da massa visceral e subcutânea, conseqüentemente eleva o valor do índice de massa corporal (IMC) que é o meio pelo qual se classifica os tipos de obesidade (GASQUES *et al.*, 2022; REYES-FARIAS *et al.*, 2021; PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004). O IMC é a relação entre o peso

(quilogramas) e a altura (metros), elevada ao quadrado, é o método mais utilizado para classificar sobrepeso e obesidade. No entanto, essa classificação, possui pouca especificidade para associar o risco de saúde em indivíduos ou populações, já que não retrata a variação que acontece na composição corporal dos indivíduos. Entretanto, por se tratar de um método prático, rápido, com baixo custo, fácil de aplicar e mensurar, é o principal método de escolha para classificação na rotina clínica (PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004; NUNES *et al.*, 2009).

A etiologia da obesidade é multifatorial, mas, aparentemente, em sua gênese, engloba aspectos ambientais, comportamentais e genéticos, como alterações metabólicas e neuroendócrinas (PEREIRA FILHO *et al.*, 2021; PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004; MARQUES-LOPES *et al.*, 2004). O excesso de tecido adiposo deriva do aporte calórico em demasia e crônico em relação ao gasto energético, refletido pela soma do metabolismo basal, das atividades físicas e do termogênico (MARQUES-LOPES *et al.*, 2004). Pode-se afirmar que as dificuldades na comprovação dos fundamentos da obesidade se devem ao fato dos seres humanos possuírem variações individuais no gasto energético (PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004).

Alterações genéticas individuais podem estar ligadas com uma maior suscetibilidade genética para o desenvolvimento da obesidade, principalmente quando associada a um fator ambiental, pode potencializar a obesogênese. Entre estes fatores, um presumido genótipo econômico (*thrifty genotype*), foi associado a resposta do organismo, quando exposto a demasia de alimentos, de manter estocada as calorias excedentes, como triacilgliceróis no tecido adiposo, com o intuito de, garantir a sobrevivência em uma possível futura carência de alimentos (DONATO; PEDROSA; TIRAPEGUI, 2004; PINHEIRO; FREITAS; CORSO, 2004).

Assim, a lipogênese que é a síntese e armazenamento de ácidos graxos, e também de ácidos graxos na forma de triacilglicerol é feito pelos adipócitos. Sendo, o tecido adiposo o principal reservatório energético do organismo. No déficit calórico, o adipócito é a célula responsável por mobilizá-los pela lipólise, processo contrário à lipogênese (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006). Esse reservatório energético decorrente da ingestão calórica excessiva só é possível porque as células dos adipócitos sofrem hipertrofia e hiperplasia, sendo o armazenamento influenciado pelos hormônios leptina e adiponectina (GASQUES *et al.*, 2022; TANG; LANE, 2012). A leptina corrobora para o balanço energético por sua ação no controle da ingestão alimentar em nível central, ao informar o

fornecimento de energia para o cérebro, além de ter atuação pró-inflamatória pelo fato de colaborar na liberação de outras citocinas. A adiponectina é um sensibilizador da insulina, logo, é abundante no corpo humano, com propriedade antidiabética, antiinflamatória e antiaterogênica. Contudo, a síntese da adiponectina é inibida na presença de estresse oxidativo e pela ação das citocinas, ou seja, é suprimida na obesidade (GASQUES *et al.*, 2022; MENEZES *et al.*, 2022; PIRES *et al.*, 2014).

Nesse sentido, o ácido docosahexaenoico (DHA) e o ácido eicosapentaenóico (EPA) são ácidos muito importantes na adipogênese porque fazem a inibição dos fatores de crescimento do adipócito, além de serem precursores de mediadores lipídicos, como a oxilipinas, que agem em receptores específicos para lipídios como mediador pró-resolução especializado inibindo receptores pró-inflamatórios, visto que, no estado inflamatório, há liberação de moléculas, como interleucinas que corroboram para a formação do adipócito (CHRISTIE, 2020; QUEIROZ *et al.*, 2009).

O tecido adiposo presente nos seres humanos é o marrom e o branco. O marrom é especializado na termogênese, encontrado principalmente em neonatos e praticamente ausente nos adultos. E o tecido adiposo branco, que armazena TAG, age como proteção mecânica contra traumas e choques, auxilia no deslizamento entre as vísceras e músculos, além de estar distribuído de maneira mais abrangente, o que permite ser ótimo isolante térmico (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006). Desse modo, o grau de obesidade é determinado pela relação entre adiposidade e adipogênese que ocorre no tecido adiposo branco. Entende-se por adipogênese o processo de formação do adipócito, o qual tem origem nas células troncos mesenquimais, que passam pelo processo de diferenciação para pré-adipócitos e posteriormente torna-se adipócito, sendo o fator de transcrição adipogênico receptor gama ativado por proliferadores de peroxissomas (PPAR γ) um dos responsáveis por desempenhar um importante papel nessa cascata transcricional durante a adipogênese (QUEIROZ *et al.*, 2009; MEDINA-GOMEZ *et al.*, 2007; FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006).

A atuação do PPARs tem como objetivo promover a diferenciação, desenvolvimento celular e garantir a homeostase energética, por meio da atividade em genes alvos devido ao fato de se heterodimerizarem através do receptor de retinóide X em 3 membros: PPAR α , PPAR β/δ e PPAR γ (CHENG *et al.*, 2019). O fato dos PPARs atuarem nos distúrbios metabólicos torna-os um importante alvo da indústria farmacêutica (WAGNER; WAGNER, 2020).

Constatou-se que um desequilíbrio das isoformas de PPAR γ , mais especificamente as isoformas dominantes negativas e canônicas, contribuem para o desenvolvimento da resistência insulínica, isso porque, interfere na adipogênese e geram repressão transcricional dos genes do metabolismo, na obesidade hipertrófica (WAGNER; WAGNER, 2020).

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata - se de uma revisão de literatura integrativa, pois visa sintetizar a influência da genética na obesidade, descrevendo a ação e elencando os principais SNPs do PPAR γ relacionados com a adipogênese e a obesidade.

A busca dos artigos se deu entre março de 2023 e julho de 2023. Para a execução dessa etapa, foram analisados artigos científicos publicados nas bases de dados: Scielo, PubMed e Google acadêmico, os quais foram publicados entre os anos de 1997 a 2023. Utilizou-se os descritores: “PPAR gama”, “obesidade”, “SNPs”, “genética”, “Receptores ativados por proliferadores de peroxissoma”, adipogênese” e “Polimorfismos de Nucleotídeo Único”.

Como critérios para inclusão, foram considerados para a análise, os artigos originais, disponíveis na íntegra, nos idiomas inglês e português.

Foram descartados artigos que não estavam disponíveis, aqueles com título e resumo julgados inadequados, os que não se enquadraram nos assuntos pesquisados e artigos duplicados. Em seguida, foi realizada a leitura de resumos, sendo selecionados ao fim 29 artigos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Em 1990 uma pesquisa molecular que visava encontrar agentes proliferadores de peroxissoma descobriu o gene PPAR, essa descoberta foi fundamental para o conhecimento desse receptor que tem em sua estrutura domínios funcionais e permite a ligação dos cofatores para a iniciação da atividade transcricional. Entre esses domínios que se tem conhecimento, destaca-se a região C que possui na parte central arranjos proteicos de zinco, o que confere maior estabilidade nos dobramentos e associações. Vale ressaltar que a localização do gene do PPAR γ é associada à região 3p25, que é encarregado pela produção de três diferentes RNA mensageiros: PPAR γ 1, PPAR γ 2 e PPAR γ 3 (TAVARES; HIRATA; HIRATA, 2007). Estes receptores estão relacionados à

obesidade por serem responsáveis pela regulação da diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos. Mutações nesse gene, ou seja, a presença de *Single Nucleotide Polymorphisms* (SNPs), pode contribuir para a manifestação da obesidade, uma vez que, seu metabolismo está diretamente relacionada ao acúmulo de lípidos (PEREIRA FILHO *et al.*, 2021; FAJAS; FRUCHART; AUWERX, 1998).

O PPAR γ é importante na regulação de processos biológicos, como no metabolismo de lipídios, na homeostase da glicose, nos processos inflamatórios e na aterogênese. É o regulador principal da adipogênese, em que o PPAR γ 2 é expresso de forma ectópica nos fibroblastos, direcionando a diferenciação das células em adipócitos (QUEIROZ *et al.*, 2009). Dados *in vitro* e em roedores sugerem que o PPAR γ é um regulador-chave da adipogênese (SAVEGE *et al.*, 2013).

Para compreensão da fisiologia do tecido adiposo, a caracterização e identificação do PPAR γ são de extrema importância. Durante a investigação foram reveladas semelhanças entre as isoformas PPAR γ 1 e PPAR γ 2, que são geradas por *splicings* alternativos no mesmo gene. As diferenças entre as versões é que a isoforma γ 1 possui 30 aminoácidos adicionais na região N-terminal (QUEIROZ *et al.*, 2009).

Quando comparadas a três isoformas, verifica-se que as isoformas γ 1 e γ 3 são compostas por oito éxons, porém, com promotores diferentes, já a isoforma γ 2, possui seis éxons. Além disso, sabe-se que a expressão tecidual é diferente para cada isoforma, visto que o PPAR γ 1 é expresso na maioria dos tecidos, como pâncreas, intestino delgado e grosso, baço, coração e rins. Já o PPAR γ 2 é detectado no tecido adiposo branco e marrom e o PPAR γ 3 é exclusivo do intestino grosso, tecido adiposo e de macrófagos (QUEIROZ *et al.*, 2009; TAVARES; HIRATA; HIRATA, 2007). Apesar de ser fortemente expresso no tecido adiposo o PPAR γ ao regular a expressão gênica no intestino grosso, onde os ácidos graxos, os quais são potencial ativadores do PPAR, quando presentes em excesso, contribuem para surgimento de cancro mole. Contudo, quando a ingestão é elevada de ácido graxo ômega 3 (ω -3), o PPAR tem uma ação protetora para inflamação do trato gastrointestinal, por exemplo, na doença de Crohn e na colite ulcerosa (FAJAS *et al.*, 1997).

A identidade dos ligantes biológicos para PPAR γ é desconhecida. Alguns estudos sugerem que um ativador endógeno de PPAR γ seja induzido na adipogênese, e que sua natureza seja vinculada aos ácidos graxos poli-insaturados e moléculas relacionadas, entretanto, tem-se conhecimento que os ácidos graxos respondem de maneira fraca ao

PPAR γ , o que leva à especulação de que possivelmente existam ácidos graxos e ligantes biológicos modificados e específicos. Também é conhecido que certos prostanóides são ótimos ativadores do PPAR γ . Essa ativação é decorrente de uma cascata transcricional que envolve membros da família do C/EBP (CCAAT/proteínas de ligação intensificadoras). Baseado em estudos recentes realizados em culturas celulares, foi percebido que o tratamento hormonal de pré adipócitos induz C/EBP- β e - δ , e a partir dessa indução, estas proteínas ligam de maneira direta e ativam o PPAR γ , induzindo genes alvos na lipogênese e adipogênese, o que influencia na ativação da expressão do C/EBP- α . Em 48 horas após o início da cascata transcricional os níveis de C/EBP β e - δ cessam, mas antes ativam o PPAR γ e C/EBP- α , que possuem a capacidade de retroalimentação e promovem a indução de proteínas e enzimas que atuam na lipólise e lipogênese, na ação das adipocinas e no transporte de glicose (QUEIROZ *et al.*, 2009).

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino, devido a capacidade de liberação de inúmeros peptídeos bioativos conhecidos como adipocinas, as quais, ao se elevarem, auxiliam na obesogênese. Entre alguns representantes temos: o Inibidor 1 de Ativador de Plasminogênio (PAI-1), a Interleucina-6, a Resistina, o Fator α de Necrose Tumoral (TNF- α) e a Proteína 1 Quimioatrativa de Macrófagos (MCP-1). Porém, a exceção é a adiponectina, que ao sofrer diminuição plasmática no indivíduo obeso, torna-se fator de risco para desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. Isto ocorre porque a adiponectina é importante para inibição da aterogênese no endotélio e sensibilização da insulina. Entre as consequências cardiovasculares na obesidade, há também o estado pró-trombótico desses pacientes, por conta do aumento do PAI-1 (QUEIROZ *et al.*, 2009; CABANELAS; ANTÓNIO; ESTEVES, 2008).

A adipogênese é dividida em duas fases, a primeira, é a de comprometimento, em que a célula tronco mesenquimal torna-se comprometida com a geração celular adipocitária. E a segunda, de diferenciação terminal, onde os pré-adipócitos sofrem transição para adipócitos (QUEIROZ *et al.*, 2009). A formação do adipócito se inicia nas células tronco pluripotentes que formam os precursores mesenquimais com capacidade de diferenciação para pré-adipócitos. Para isso, são necessárias atuação de proteínas ligadoras do elemento regulado por esteróis (SREBP) 1a e 1c que auxiliam na formação do colesterol. Assim é formado um adipócito jovem que necessita da intervenção de C/EBPs e PPAR γ para se transformar em adipócito maduro e desempenhar sua funcionalidade (FONSECA-ALANIZ *et al.*, 2006). Na adipogênese a presença de ácidos

graxos de cadeia longa quando estão metabolizados contribuem para a conversão de pré-adipócitos em adipócitos através da presença de reguladores transcricionais, por exemplo, a proteína ligadora de lipídeos (aP2) (QUEIROZ *et al.*, 2009).

O PPAR gama 1 é predominante no tecido adiposo humano, porém, há conflitos na literatura sobre a diferença existente entre PPAR γ 1 e PPAR γ 2 (FAJAS; FRUCHART; AUWERX, 1998). O que se sabe é que alternativos sítios de iniciação de transcrição e *splicings* geram os RNAm tanto PPAR γ 1 como PPAR γ 2. A sequência 5' não traduzida do mRNA do PPAR γ 1 é constituída pelos exons A1 e A2 e mais os aminoácidos N-terminais específicos (FAJAS *et al.*, 1997). O PPAR γ 3 é pouco descrito, mas sabe-se que é importante na regulação tecido-específico da expressão gênica (FAJAS; FRUCHART; AUWERX, 1998).

O PPAR- γ 2 encontra-se principalmente no fígado e no tecido adiposo e representa uma fração de 15% de todo mRNA do PPAR γ , assim um polimorfismo como o Pro12Ala no PPAR- γ 2 provoca a resistência periférica à insulina pelo fato da lipólise liberar ácidos graxos livres dos TAG presentes no tecido adiposo interferindo na retirada da glicose estimulada pela insulina. (STUMVOLL *et al.*, 2001; FAJAS *et al.*, 1997). No ponto de mutação no exon B na parte NH2 terminal ocorre a substituição de alanina por prolina na posição (Pro12Ala); esse é o polimorfismo mais constante do PPAR γ 2, (STEEMBURGO; AZEVEDO; MARTÍNEZ, 2009).

Os SNPs do PPAR γ 2 possuem potencial de alterar a expressão da proteína o que consequentemente acarreta a perda da função. A isoforma PPAR γ 2 é regulada pela nutrição, representando a configuração mais adipogênica, especialmente no fígado e no músculo esquelético, posto que, o PPAR γ tem efeito antilipotóxico, porque induz a deposição de triglicérido menos ofensiva no fígado e no músculo, assim, prevenindo o acúmulo de espécies lipídicas reativas. No entanto, há polimorfismos do PPAR γ que oportunizam maior concentração de lipídios na corrente sanguínea, acarretando em efeitos agravantes da obesidade pelo desenvolvimento de doenças associadas, como dislipidemias, insuficiência das células beta pancreáticas na produção insulínica e resistência periférica à insulina (TAVARES; HIRATA; HIRATA, 2007; MEDINA-GOMEZ *et al.*, 2007).

O acúmulo de gordura que ocorre na obesidade e compromete diferentes órgãos do corpo humano pode ser compreendido pela lipotoxicidade. A lipotoxicidade é o comprometimento de órgãos não adiposos devido ao excesso de ácidos graxos livres que

não são armazenados nos adipócitos maduros, visto que, os adipócitos maduros possuem capacidade de detoxificação, porque tem capacidade de crescimento limitado fazendo com que os ácidos graxos livres se direcionam para outros locais que denominamos de tecido adiposo visceral. Ademais, o excesso da liberação de ácidos graxos livres no sangue contribui para a resistência a insulina, já que a glicose não consegue entrar na célula desencadeando o desenvolvimento do diabetes, uma das complicações da obesidade (QUEIROZ *et al.*, 2009; CABANELAS; ANTÓNIO; ESTEVES; 2008).

O PPAR γ apresenta diversos SNPs, porém, na atualidade, os conhecidos e que apresentam significado clínico são: Pro12Ala, His477His, Pro113Gln, Val318Met, Phe388Leu, Arg425Cys e Pro467Leu. Sendo o mais comum, o polimorfismo rs1801282, que acontece como resultado da substituição, que ocorre no códon 12 do exon B, do aminoácido Prolina (CCA) por Alanina (GCA), esse polimorfismo foi associado a melhora da sensibilidade à insulina, assim como proteção ao desenvolvimento do DM2. Por causa dessa troca de aminoácidos Pro12Ala, é que seria de grande valia o emprego de dieta nutrigênica para algumas pessoas, pois, portadores do alelo G teriam benefício das dietas com diminuição de ácidos graxos, grãos e açúcares refinados, e substituição por alimentos proteicos, vegetais e frutas. Visto que, esse polimorfismo de PPAR gama isoforma 2, encontrado em diferentes origens étnicas, apresentou maior incidência de DM em pacientes que foram expostos a um elevado consumo de gorduras trans e saturadas (STALIN *et al.*, 2022; ABAJ *et al.*, 2021).

Dentre as mais comuns, além da variante PPARG Pro12Ala, há o polimorfismo His447His rs3856806, uma mutação silenciosa no exon 6, que também tem sido associado a estados metabólicos obesogênicos e resistentes à insulina, além de ser um melhor preditor dos níveis de insulina de jejum e resistência a insulina do que Pro12Ala (VERGOTINE *et al.*, 2014).

Savage *et al.* (2003) em pesquisa, documentou a presença de hiperinsulinemia grave em portadores pré-púberes da mutação PPAR- γ Pro467Leu rs121909244.

No estudo realizado por Vergotine *et al.* (2014), nenhuma variação genética foi observada nas mutações rs72551362 (Val290Met), rs72551363 (Phe388Leu) e rs72551364 (Arg397Cys). A natureza rara dessas mutações sugere que o estudo utilizado, tipo populacional padrão, não seja adequado para investigar esse específico segmento.

No estudo de Stalin *et al.* (2022), a mutação Pro115Gln rs1800571 em 1% de um recrutado da população alemã afetou a fosforilação da serina 114 do PPAR γ 2, levando a casos graves de obesidade.

O FTO, tem sido associado a obesidade e apetite, e encontra-se no cromossomo 16q 12.2, sendo o SNP mais frequente desse gene, o rs9939609 A/T. É a relação do polimorfismo do gene FTO, associado ao apetite e obesidade que sugerem a presença de interação entre gene e nutriente (STEEMBURGO; AZEVEDO; MARTÍNEZ, 2009). No estudo de Tan *et al.* (2014), foi estudado 10 SNPs FTO (rs1421085, rs1558902, rs17817449, rs9941349, rs8050136, rs1558902, rs1121980, rs7202116, rs9939609 e rs9930506) e todos apresentaram associações significativas/nominais com IMC. Além do mais, 2 SNPs PPAR gama (rs1801282 e rs3856806) apresentaram associação nominal com características de obesidade. Nos achados confirmou-se a importância do gene FTO para o risco de obesidade.

São fortes as evidências das associações entre SNPs e questões relacionadas à obesidade, entretanto, é de vital importância reconhecer que os SNPs não são necessariamente causais à essa associação, e que há variantes funcionais que continuam desconhecidas. Além de existirem diferenças entre sexo biológico e questões étnicas que prevaleçam na obesidade, fatores, como estilo de vida e alimentação contribuem para a associação com a obesidade (TAN *et al.*, 2014).

No que tange a alimentação, avanços na nutrição e medicina têm tentado explicar o motivo na variação individual nas respostas aos hábitos alimentares. Com isso, o termo nutrigenética foi criado, a fim de desvendar a interação do perfil genético de cada indivíduo e os hábitos alimentares individuais (ORDOVAS; CORELLA, 2004). Nesse contexto, a ciência da nutrigenética utiliza da investigação dos SNPs para elaboração de uma dieta de acordo com o perfil genético, o qual cada indivíduo apresenta melhor resposta (RAMOS-LOPES, 2017).

4. CONCLUSÃO

Depreende-se portanto, que a suscetibilidade genética associada ao ambiente que o indivíduo está inserido e a dieta que adota, contribuem para o desenvolvimento dessa doença crônica não transmissível (DCNT). Nesse sentido, a nutrigenética, torna-se um aliado no combate a obesidade, pois, avalia o efeito da variação genética na interação entre dieta e doenças crônicas. A compreensão do processo de adipogênese é um

mecanismo de avaliação da atuação do PPAR gama como fator de transcrição adipogênico do metabolismo. Em suma, o estudo em questão desempenha um papel fundamental ao apresentar a definição de PPAR γ e diferenciar as formas de SNPS, pois conhecer a identidade dos principais SNPs é importante para um tratamento individualizado e integral. Embora existam estudos nesse sentido, ainda há carências nesse campo de pesquisa. Assim sendo, é necessário a realização de pesquisas futuras para aprofundar o conhecimento na área, a fim de que sejam criadas ferramentas que quantifiquem de forma precisa a obesidade, além de ampliar novas abordagens terapêuticas, pois existe uma lacuna a respeito de estudos que esclareçam como a genética é um preditor da obesidade. Logo, ao se fazer primordial um estudo amplo de como cada SNPs atuam na adipogênese, novos estudos epidemiológicos e da relação desses genes com seus portadores, podem auxiliar na concepção de estratégias e condutas tanto nutricionais, quanto comportamentais, que sejam mais eficazes para o controle da obesidade.

REFERÊNCIAS

ABAJ, F. *et al.* Interaction between the dietary indices and PPAR- γ Pro12Ala gene variants on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus. **International journal of clinical practice**, v. 75, n. 8, p. 14307, 2021.

CABANELAS, N.; ANTÓNIO, S.; ESTEVES, M. C. Lipotoxicidade e Síndrome Metabólica. **Revista Portuguesa de Diabetes**, v. 3, n. 4, p. 209-215, 2008.

CHENG, H. S. *et al.* Exploration and Development of PPAR Modulators in Health and Disease: An Update of Clinical Evidence. **Int J Mol Sci**. v. 20 n. 20 p. 5055, 2019.

CHRISTIE, W. W.; HARWOOD, J. L. Oxidation of polyunsaturated fatty acids to produce lipid mediators. **Essays Biochem**. v. 64, n. 3, p. 401-421, 2020.

DONATO JÚNIOR, J.; PEDROSA, R. G.; TIRAPEGUI, J. Aspectos atuais da regulação do peso corporal: ação da leptina no desequilíbrio energético. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas** [Internet]. v. 40, n. 3, p. 273–87, 2004.

FAJAS, L. *et al.* The Organization, Promoter Analysis, and Expression of the Human PPAR γ Gene. **The Journal of Biological Chemistry**. v. 272, n. 30, p. 18779-18789, 1997.

FAJAS, L.; FRUCHART, J. C.; AUWERX, J. PPAR γ 3 mRNA: a distinct PPAR γ mRNA subtype transcribed from an independent promoter. **FEBS letters**. v. 438, n. 1-2, p. 55-60, 1998.

FONSECA-ALANIZ, M. H. *et al.* O tecido adiposo como centro regulador do metabolismo. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia** [Internet]. v. 50, n. 2, p. 216–29, 2006.

GASQUES, L. S. *et al.* Obesidade genética não sindrômica: histórico, fisiopatologia e principais genes. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 26, n. 2, p. 159-174, 2022.

MARQUES-LOPES, I. *et al.* Aspectos genéticos da obesidade. **Revista De Nutrição**, v. 17, n. 3, p. 327–338, 2004.

MEDINA-GOMEZ, G. *et al.* PPAR gamma 2 prevents lipotoxicity by controlling adipose tissue expandability and peripheral lipid metabolism. **PLoS genetics**, v. 3, n. 4, p. 64, 2007.

MENEZES, C. A. *et al.* Polimorfismos genéticos e concentrações plasmáticas de leptina (rs7799039) e adiponectina (rs17300539) estão associados à obesidade em crianças e adolescentes. **Revista Paulista de Pediatria**. v. 40, p. e2021030, 2022.

NUNES, R. R. *et al.* Confiabilidade da classificação do estado nutricional obtida através do IMC e três diferentes métodos de percentual de gordura corporal em pacientes com diabetes melito tipo 1. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia** [Internet]. v. 53, n. 3, p. 360–367, 2009.

ORDOVAS, J. M.; CORELLA, D. Nutritional genomics. **Annu Rev Genomics Hum Genet**. v. 5, p. 71-118, 2004.

PEREIRA F. B. *et al.* A ação dos polimorfismos de nucleotídeo único (SNPS) sobre o gene FTO, sua relevância e influência na obesidade: levantamento cienciométrico. **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR**, Umuarama, v. 25, n. 1, p. 61-77, 2021

PINHEIRO, A. R. O.; FREITAS, S. F. T.; CORSO, A. C. T. Uma abordagem epidemiológica da obesidade. **Revista de Nutrição** [Internet]. v. 17, n. 4, p. 523–533, 2004.

PIRES, A. *et al.* Pro-inflammatory triggers in childhood obesity: correlation between leptin, adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in a group of obese Portuguese children. **Portuguese journal of cardiology**. v. 33, n. 11, p. 691-697, p. 2014.

QUEIROZ, J. C. F. DE *et al.* Controle da adipogênese por ácidos graxos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**. v. 53, n. 5, p. 582–594, 2009.

RAMOS-LOPEZ, O. *et al.* Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. **Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics**. v.10, n.1-2, p.43-62, 2017.

REYES-FARIAS, M. *et al.* White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. **Biochem Pharmacol**. v. 192, n. 114723, 2021.

SAVAGE, D. B. *et al.* Human metabolic syndrome resulting from dominant-negative mutations in the nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. **Diabetes**. v. 52, n. 4, p. 910–917, 2003.

STALIN, A. *et al.* Computational analysis of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in PPAR gamma associated with obesity, diabetes and cancer. **Journal of biomolecular structure & dynamics**. v. 40, n. 4, p. 1843–1857, 2022.

STEEMBURGO, T.; AZEVEDO, M. J. DE; MARTÍNEZ, J. A. Interação entre gene e nutriente e sua associação à obesidade e ao diabetes melito [Gene-nutrient interaction and its association with obesity and diabetes mellitus]. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia** [Internet]. v. 53, n. 5, p. 497–508, 2009.

STUMVOLL, M. *et al.* Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 gene is associated with increased antilipolytic insulin sensitivity. **Diabetes**. v. 50, n. 4, p. 876-81, 2001.

TAN, L. J. *et al.* Replication of 6 obesity genes in a meta-analysis of genome-wide association studies from diverse ancestries. **PloS one**. v. 9, n. 5, p. e96149, 2014.

TANG, Q. Q.; LANE, M. D. Adipogênese: da célula-tronco ao adipócito. **Revisão anual de bioquímica**. v. 81, n. 1, p. 715-736, 2012.

TAVARES, V.; HIRATA, M. H.; HIRATA, R. D. C. Receptor ativado por proliferadores de peroxissoma gama (Ppargama): estudo molecular na homeostase da glicose, metabolismo de lipídeos e abordagem terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, p. 526-533, 2007.

VERGOTINE, Z. *et al.* Rare mutations of peroxisome proliferator-activated receptor gamma: frequencies and relationship with insulin resistance and diabetes risk in the mixed ancestry population from South Africa. **International journal of endocrinology**. v. 2014, p. 1–8, 2014.

WAGNER, N.; WAGNER, K.-D. The Role of PPARs in Disease. **Cells**. v. 9, n. 11, p. 2367, 2020.

CONTRIBUIÇÃO DE AUTORIA

Vivian Campos Pereira: Autor principal do artigo, responsável pela elaboração do artigo com os demais autores.

Maryel Cristin Sedovski: Colaboração na elaboração do artigo.

Ricardo Marcelo Abrão: Colaboração na elaboração do artigo.

Maria Elena Lima Martins: Colaboração na elaboração do artigo.

Luciano Seraphim Gasques: Orientador responsável pela elaboração e correção do artigo.