



Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Instituto Biomédico
Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular

**Estudo de polimorfismos nos genes *LEP* e *TBC1D1*, associados à obesidade,
na população brasileira residente no Rio de Janeiro**

Gabriela Eduardo França de Araujo

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Kenia Balbi El-Jaick

Rio de Janeiro
2020

Gabriela Eduardo França de Araujo

**Estudo de polimorfismos nos genes *LEP* e *TBC1D1*, associados à obesidade,
na população brasileira residente no Rio de Janeiro**

Dissertação de mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Biologia
Molecular e Celular da Universidade Federal
do Estado do Rio de Janeiro como parte dos
requisitos necessários à obtenção do grau de
Mestre em Biologia Molecular e Celular.

Orientadora: Prof^a Dr^a Kenia Balbi El-Jaick

Rio de Janeiro

2020

A 658

Araujo, Gabriela Eduardo França de
Estudo de polimorfismos nos genes LEP e TBC1D1,
associados à obesidade, na população brasileira
residente no Rio de Janeiro / Gabriela Eduardo
França de Araujo. -- Rio de Janeiro, 2020.
65 f.

Orientadora: Kênia Balbi El-Jaick.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do
Estado do Rio de Janeiro, Programa de Pós-Graduação
em Biologia Molecular e Celular, 2020.

1. Leptina. 2. TBC1D1. 3. Nutrigenética. 4.
Obesidade. I. El-Jaick, Kênia Balbi, orient. II.
Título.

Gabriela Eduardo França de Araujo

**Estudo de polimorfismos nos genes *LEP* e *TBC1D1*, associados à obesidade,
na população brasileira residente no Rio de Janeiro**

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biologia Molecular e Celular da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro como parte dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Biologia Molecular e Celular.

Aprovada em 13 de março de 2020.

Banca examinadora:

Prof^a Dr^a Kênia Balbi El-Jaick (orientadora - UNIRIO)

Prof^a Dr^a Carmen Lucia Antão Paiva (UNIRIO)

Prof^a Dr^a Marcia Rodrigues Amorim dos Santos (UFF)

Prof. Dr. Cassiano Felipe Gonçalves de Albuquerque (UNIRIO)

Prof. Dr. Carlos Fernando Araujo Lima de Oliveira (CESVA/FAA)

Prof. Dr. Pablo Trindade (UNIRIO)

*A todos os alunos de graduação e pós-graduação, docentes e
funcionários das universidades públicas brasileiras.
Sejamos todo dia como girassóis, de costas para o escuro e de
frente para a luz.*

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, pelo amor mais puro e sincero da minha vida, pelas horas não dormidas, pelas lágrimas enxugadas, pelo colo nas horas mais sofridas, pelas risadas, pelas experiências proporcionadas, pelas comidinhas que aquecem meu coração e me despertaram o amor pela arte de cozinhar. Obrigada por permitirem ser quem eu sou e me apoiarem nos meus sonhos. Ter vocês lado a lado comigo torna tudo mais fácil.

Ao meu irmão, Rodolfo, por ser meu companheiro de vida. Por todo amor, paciência e ensinamento ao longo desses anos, que tanto me ajudaram a crescer, evoluir e suportar as adversidades desse mundo as vezes tão difícil para nós.

Ao meu cunhado, Alexandre, por todos os momentos compartilhados e puxões de orelha debochados. Obrigada por trazer tanto amor a nossa família.

Aos meus avós, Salete, Lucimar e Paulo, meus exemplos de vida, de amor verdadeiro e de garra.

Aos meus cachorros, Florzinha, Docinho, Margot e Frederico, que mesmo sem entenderem muito bem o que se passa nesse mundo humano, sempre me recebem com rabinhos balançando, pulos e lambidas, amenizando qualquer dia ruim e trazendo mais felicidade aos dias de luz.

Ao meu amigo, Marcos Vinícius, que me acompanha por toda vida acadêmica, compartilhando sonhos, vitórias e sofrimento. Sem dúvidas, esses anos não seriam os mesmos se eu não tivesse você. Obrigada por todo aprendizado e por todos esses momentos compartilhados.

À minha orientadora, Professora Doutora Kênia Balbi El-Jaick, por me guiar durante todos esses anos, por todos os conselhos e por todo carinho. Obrigada pela confiança e suporte, que proporcionaram meu crescimento profissional e pessoal.

À Isabela, Juliana, Iuri, Caio, Bruna, Ana Paula e Érika, meus amores e meus amigos que estiveram e estão sempre ao meu lado.

Aos meus demais familiares e amigos, que sempre torcem e festejam o meu sucesso.

Às Professoras Doutoras do Departamento de Genética da UNIRIO, Carmem Lucia Antão Paiva, Suely Rodrigues dos Santos e Ana Teresa Dumans, pelo auxílio e por compartilhar o laboratório e seus equipamentos.

À Doutora Aline Moreira, da Plataforma de Sequenciamento da Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz), pelo suporte para que fosse possível a realização do sequenciamento de DNA.

Às alunas de iniciação científica, Ana Beatriz e Jéssica, pelas conversas e horas compartilhadas durante a pesquisa.

Aos técnicos, Fátima Heloisa Monteiro e Luciano Oliveira, pelo auxílio nas coletas de sangue e todo suporte no laboratório.

Aos voluntários que possibilitaram a realização desta pesquisa.

À CAPES. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

RESUMO

A nutrigenética é a área da ciência que visa entender como a composição genética de um indivíduo coordena a resposta à dieta, com o propósito de criar recomendações que possam apresentar os benefícios do consumo de dietas personalizadas. Neste contexto, este estudo teve por objetivo, identificar mutações nos genes *LEP* e *TBC1D1*, ambos associados ao desenvolvimento da obesidade, em indivíduos da população brasileira, residentes no estado do Rio de Janeiro; determinar suas frequências alélicas e genotípicas; realizar a predição funcional das variantes não sinônimas por meio de algoritmos; e identificar possíveis associações fenótipo-genótipo considerando dados obtidos dos participantes, histórico familiar de doenças e medidas antropométricas. Os dados e amostras de sangue total periférico foram coletados de 70 indivíduos da população geral, 35 eutróficos e 35 acima do peso, sem distinção de idade ou sexo, brasileiros, residentes no Rio de Janeiro. O estudo do gene *LEP* resultou na identificação de seis variantes, duas na região codificante, três na região intrônica e uma na região 3'UTR. Apesar da alta frequência identificada em uma das variantes da região intrônica do gene *LEP*, não foram encontradas associações significativas dos respectivos genótipos com a obesidade. Distintamente, uma outra variante identificada em 10% da população estudada revelou estar significativamente associada com o índice de massa corporal e a medida de circunferência da cintura nesta população. As análises do gene *TBC1D1* também revelaram a presença de duas variantes frequentes na população estudada, uma na região intrônica e uma mutação com troca de sentido. As análises realizadas por meio de algoritmos, para predição do efeito da variante não sinônima encontrada, revelou que esta parece alterar a função da proteína. Contudo, as frequências alélicas e genotípicas desta variante não se mostraram significativamente associadas com o índice de massa corporal, circunferência de cintura ou circunferência de braço. Portanto, considerando a identificação de diversas variantes na população brasileira, em ambos os genes, e os resultados de pesquisas descritos na literatura, mais estudos se mostram relevantes e necessários para investigar os efeitos das variantes identificadas neste estudo e possíveis associações destas com o fenótipo da obesidade e comorbidades.

Palavras-chave: *Leptina*. *TBC1D1*. Nutrigenética. Obesidade.

ABSTRACT

Nutrigenetics is the area of science that aims to understand how the genetic makeup of an individual coordinates the response to the diet, with the purpose of creating recommendations that may present the benefits of personalized diets. In this context, this study aimed to identify mutations in the *LEP* and *TBC1D1* genes, both associated to obesity development, in individuals of the Brazilian population, residing in the state of Rio de Janeiro; determine their allele and genotype frequencies; perform the functional prediction of non-synonymous variants by means of algorithms; and to identify possible phenotype-genotype associations considering data obtained from the participants, family history of diseases and anthropometric measurements. The data and samples of peripheral whole blood were collected from 70 individuals, 35 eutrophic and 35 overweight, from the general population, regardless of age or sex, Brazilians, resident in Rio de Janeiro. The study of the *LEP* gene resulted in the identification of six variants, two in the coding region, three in the intronic region and one in the 3'UTR region. Despite the high frequency identified in one of the variants of the intronic region of the *LEP* gene, no significant associations were found between the respective genotypes and obesity. In contrast, another variant identified in 10% of the studied population was found to be significantly associated with body mass index and waist circumference in this population. Analyzes of the *TBC1D1* gene also revealed the presence of two frequent variants in the studied population, one in the intronic region and a missense mutation. The analysis performed by algorithms, to predict the effect of the non-synonymous variant found, showed that this variant of the *TBC1D1* gene seems to alter the function of the protein. However, the allelic and genotypic frequencies of this variant were not significantly associated with the body mass index, waist circumference or arm circumference. Therefore, considering the identification of several variants in the Brazilian population, in both genes, and the results of researches described in the literature, more studies are relevant and necessary to investigate the effects of the variants identified in this study and their possible associations with the obesity phenotype and comorbidities.

Keywords: *Leptin*. *TBC1D1*. Nutrigenetics. Obesity.