

CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Curso de Biomedicina

Renan Porfirio Gonzales Reyes Ortiz

Gene FTO e a influência na obesidade infantil

São Paulo

2023

Renan Porfirio Gonzales Reyes Ortiz

Gene FTO e a influência na obesidade infantil

Pré-projeto do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Biomedicina do Centro Universitário São Camilo, orientado pelo Prof. O Dr. Rodrigo Alessandro Riemma Vela, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

São Paulo

2023

Ficha catalográfica elaborada pelas Bibliotecas São Camilo

Ortiz, Renan Porfirio Gonzales Reyes

Gene FTO e a influência na obesidade infantil / Renan Porfirio Gonzales Reyes Ortiz. --
São Paulo: Centro Universitário São Camilo, 2023.
35 p.

Orientação de Rodrigo Alessandro Riemma Vela.

Trabalho de Conclusão de Curso de Biomedicina (Graduação), Centro
Universitário São Camilo, 2023.

1. Dioxigenase FTO dependente de alfa-Cetoglutarato 2. Obesidade 3.
Obesidade infantil 4. Sobrepeso I. Vela, Rodrigo Alessandro Riemma II. Centro
Universitário São Camilo III. Título

CDD: 616.398

Renan Porfirio Gonzales Reyes Ortiz - RA: 014687

GENE FTO E A INFLUÊNCIA NA OBESIDADE INFANTIL

São Paulo, 09 de novembro de 2023.

Rodrigo Alessandro Riemma Vela
(Orientador)

Professor Examinador

São Paulo
2023

RESUMO

A obesidade é uma doença de ampla incidência na população humana, que resulta de um desequilíbrio energético entre as calorias consumidas e gastas. Cerca de um bilhão de adultos (20% da população mundial) tendem a ser obesos até 2025. A obesidade está relacionada a várias doenças graves, como diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão e câncer, por exemplo. Embora fatores comportamentais exerçam grande influência no surgimento da obesidade, aspectos genéticos desempenham um papel importante nesta doença. Considerando o impacto da obesidade para a saúde pública, o amplo alcance dessa doença na população humana e o envolvimento genético em sua origem, o presente estudo teve como objetivo apresentar uma revisão da literatura sobre o gene FTO e sua ação na obesidade infantil. Por meio de uma busca de artigos nas bases literárias como Scholar Google, Pubmed e Scielo, foram incluídas 41 referências sobre o assunto. Foram apresentados e discutidos os principais aspectos moleculares do gene FTO, técnicas de caracterização desse gene, e sua influência sobre a obesidade em adultos e crianças. O gene FTO têm ação importante na gênese e distribuição de tecido adiposo, regulação de níveis sanguíneos de gordura e controle da saciedade por alimentos calóricos. Versões mutadas do gene FTO podem desregular esses processos favorecendo processos que levam à obesidade.

Palavras-chave: Gene FTO; obesidade; obesidade infantil; sobrepeso.

ABSTRACT

Obesity is a disease with a wide incidence in the human population, which results from an energy imbalance between calories consumed and expended. Around one billion adults (20% of the world's population) are likely to be obese by 2025. Obesity is related to several serious diseases, such as type 2 diabetes, cardiovascular diseases, hypertension and cancer, for example. Although behavioral factors have a great influence on the emergence of obesity, genetic aspects play an important role in this disease. Considering the impact of obesity on public health, the wide reach of this disease in the human population and the genetic involvement in its origin, the present study aimed to present a review of the literature on the FTO gene and its action on childhood obesity. Through a search for articles in literary databases such as Scholar Google, Pubmed and Scielo, 41 references on the subject were included. The main molecular aspects of the FTO gene, techniques for characterizing this gene, and its influence on obesity in adults and children were presented and discussed. The FTO gene has an important role in the genesis and distribution of adipose tissue, regulation of blood fat levels and control of satiety due to high-calorie foods. Mutated versions of the FTO gene can deregulate these processes, favoring processes that lead to obesity.

Keywords: FTO gene; obesity; Child obesity; overweight.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Obesidade e doenças relacionadas	7
Figura 2 - Representação esquemática da localização do gene FTO no cromossomo humano 16	11
Figura 3 - Gráfico apresentando a expressão do gene FTO	14
Figura 4 – - Método de sequenciamento de DNA	16
Figura 5 – Estudo aponta associação entre o gene FTO e obesidade.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS

BDNF - *brain-derived neurotrophic factor*

cDNA - ácido desoxirribonucleico complementar

COVID-19 - doença por coronavírus 2019 (*coronavirus disease 2019*)

DNA - ácido desoxirribonucleico

ETV5 - *variant transcription factor 5*

FTO - *fat mass and obesity-associated*

GNPDA2 - Glucosamine-6-Phosphate Deaminase 2

GWAS - *genomic wide association study*

IMC - índice de massa corporal

IRX3 - Iroquois Homeobox 3

IRX5 - Iroquois Homeobox 5

IRX6 - Iroquois Homeobox 6

MC4R - *Melanocortin 4 Receptor*

MTCH2 - Mitochondrial Carrier 2

mRNA - ácido ribonucleico mensageiro

NCBI - *National Center for Biotechnology Information*

NEGR1 - *Neuronal Growth Regulator 1*

NGS - *Next Generation Sequencing* (sequenciamento de próxima geração)

OMS - Organização Mundial da Saúde

RNA - ácido ribonucleico

RPKM - *reads per kilobase million*

SARS-COV-2 - coronavirus 2 da síndrome respiratória aguda grave

SNP - *single nucleotide polymorphism*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	3
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	3
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	3
3. METODOLOGIA.....	4
4. DESENVOLVIMENTO.....	5
4.1 OBESIDADE: DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E PATOGÊNESE	5
4.2 OBESIDADE INFANTIL.....	8
4.3 O GENE FTO E SUA ASSOCIAÇÃO COM A OBESIDADE	10
4.4 CARACTERIZAÇÃO DO GENE FTO	14
4.5 O GENE FTO E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE INFANTIL.....	19
4.6 O GENE FTO COMO ALVO TERAPÊUTICO.....	20
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	21
6. REFERÊNCIAS	23

1. INTRODUÇÃO

O sobrepeso e a obesidade são definidos pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma doença cuja base é o acúmulo anormal ou excessivo de gordura que apresenta risco à saúde. O excesso de peso chegou a levar 4 milhões de pessoas a morte em 2017. As taxas de sobrepeso e obesidade vem crescendo em adultos e crianças ano após ano (WHO, 2021).

A obesidade está associada à mortalidade prematura e representa uma grave ameaça à saúde pública. Esta doença tem sido associada à origem de outras doenças não-transmissíveis, incluindo diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares, hipertensão e certos tipos de câncer. Ademais, o aumento substancial de peso pode resultar na sobrecarga mecânica levando à osteoartrite e apneia do sono, fato que afeta a qualidade de vida das pessoas (LOOS; YEO, 2022). O impacto da obesidade já foi amplamente reportado em doenças transmissíveis, particularmente nas infecções virais. Recentemente foi constatado que indivíduos obesos infectados pelo coronavírus SARS-CoV-2 apresentaram maior risco de hospitalização e de doença grave devido à doença do coronavírus 19 - COVID-19 (SILVA et al., 2021).

Se as tendências atuais se mantiverem, espera-se que um bilhão de adultos (quase 20% da população mundial) tenham obesidade até 2025. Esse dado, por si só, já seria suficientemente alarmante, mas é bastante preocupante que o aumento global da obesidade entre crianças e adolescentes cresceu de 1% em 1975 para 7% em 2016 (ABARCA-GÓMEZ et al., 2017).

A causa fundamental da obesidade é um desequilíbrio energético entre muitas calorias consumidas e poucas calorias gastas a longo prazo. Evolutivamente, os humanos e os seus antecessores tiveram que sobreviver a períodos de subnutrição devido a seus hábitos exclusivos de coleta e caça. Portanto, a pressão seletiva provavelmente contribuiu para um genótipo que favorece a alimentação excessiva, o baixo gasto energético e a inatividade física. Os seres humanos que poderiam suportar períodos mais longos de fome e que pudessem armazenar e mobilizar energia de forma mais eficiente poderiam ter se reproduzido mais do que aqueles indivíduos sem tais

adaptações. Dessa forma, seriam selecionadas as variantes genéticas que favorecessem os seguintes processos: (1) capacidade de ingestão mais rápida, (2) reabsorção de calorias para um nível mais elevado, (3) eficiência em armazenar energia e (4) manutenção e expansão de tecido adiposo. No entanto, nos últimos anos a sobrenutrição emergiu como uma ameaça à saúde maior do que as consequências da subnutrição (ou seja, morrem agora mais pessoas por excesso de peso e obesidade do que por baixo peso) (WRAGHAM, 2010).

Obviamente, a obesidade tem sido relacionada a condutas comportamentais, culturais e econômicas emergentes. No entanto, fatores genéticos são fundamentais para determinar essa característica, visto que, pares de gêmeos monozigóticos que foram adotados separadamente apresentaram graus de sobrepeso e obesidade semelhantes (MARQUES-LOPES et al., 2004). Então, mesmo quando em cenários diferentes, indivíduos com a similaridade genética de alto grau, mantiveram sobrepeso. Em 2007, um estudo amplo envolvendo indivíduos obesos identificou uma variação (mutação) no gene *fat mass and obesity-associated* - FTO deles (SCUTERI et al., 2007). Antes da associação entre a variante de risco de FTO e a obesidade, pouco se conhecia sobre o gene. O gene FTO parece desempenhar um papel central no controle do comportamento alimentar e do gasto energético, é expresso diferencialmente em tecidos variados e chega a afetar genes que localizam-se em regiões genômicas adjacentes (genes vizinhos) (LOOS; YEO, 2022). Diante disso, considerando a importância epidemiológica da obesidade e sua etiologia relacionada a fatores genéticos, o presente trabalho propõe revisar os principais aspectos envolvendo o gene FTO combinando informações disponíveis em bases de dados biológicas usados para análises em bioinformática e ciência de dados.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Apresentar os principais aspectos moleculares, funcionais e metabólicos do gene FTO, explorando suas associações metabólicas normais e na obesidade, tanto em adultos quanto em crianças. A fim de apresentar uma revisão sobre o gene FTO, este trabalho combina informações da literatura científica junto com dados obtidas nas principais bases de dados biológicos sobre as características do gene FTO

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- Apresentar os aspectos moleculares fundamentais do gene FTO (tamanho, anatomia gênica, posição genômica e expressão)
- Descrever as associações entre o gene FTO e a obesidade
- Apresentar os principais pontos de associação entre o gene FTO e a obesidade infantil

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A revisão bibliográfica narrativa foi realizada por meio de buscas em bibliotecas virtuais e abertas, como a Pubmed, Scielo e Google Acadêmico. Utilizando-se as palavras chaves como: obesidade ou *obesity*, genética ou *genetic*, gene FTO ou *FTO gene*, obesidade infantil ou *child obesity*, foram selecionados em torno de 55 artigos cuja data de publicação compreende os anos de 1994 até 2023. Destes, 42 artigos e um livro foram incluídos no presente estudo, sendo que a maioria foi publicada nos anos 2000. Dois artigos da década de 1990 foram incluídos nessa revisão devido à sua importância sobre a identificação do gene FTO.

Adicionalmente, foram consultadas bases de dados Genbank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>) do NCBI - *National Center for Biotechnology Information* para obter parâmetros moleculares do gene FTO, apresentados como gráficos e ilustrações.

4. DESENVOLVIMENTO

4.1 OBESIDADE: DEFINIÇÃO, EPIDEMIOLOGIA E PATOGÊNESE

A obesidade tem sido considerada uma doença, com complicações bem definidas, há aproximadamente um século. Durante grande parte da história humana, a corpulência foi considerada um sinal de boa saúde e a gordura uma vantagem. O impacto da obesidade na qualidade de vida começou a ser levado em conta no final do século XVIII e nos problemas de saúde em meados do século XIX, mas foi apenas nas primeiras décadas do século XX que as complicações mórbidas e o aumento da mortalidade da obesidade começaram a ser documentado pela indústria de seguros. O que tornou o problema alarmante foi o aumento exponencial da prevalência e incidência da obesidade nas últimas décadas (EKNOYAN, 2008). Este aumento levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a declarar a obesidade uma epidemia global e uma crise de saúde pública mundial.

O sobrepeso e a obesidade são geralmente definidos através do índice de massa corporal (IMC), tanto na prática clínica quanto em estudos epidemiológicos. A necessidade de um índice que descrevesse a magnitude do sobrepeso e obesidade (ou adiposidade) foi originalmente gerada em 1832 por um matemático, estatístico e astrônomo belga chamado Quetelet, que usou a razão entre o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros. Este índice foi validado por Ancel Keys em 1972, nomeando-o índice de massa corporal (EKNOYAN, 2008). A Organização Mundial da Saúde define sobrepeso e obesidade como adiposidade corporal anormal ou excessiva que pode prejudicar a saúde, ressaltando que o IMC pode não refletir o grau de percentual de gordura entre diferentes indivíduos (WHO, 2021). Portanto, é essencial incluir parâmetros adicionais para definir corretamente o sobrepeso e a obesidade, como um traço que reflete a soma da adiposidade, como as circunferências da cintura e do quadril e, quando viável, avaliações do percentual de gordura/músculo através da análise da composição corporal (SIMATI et al., 2023).

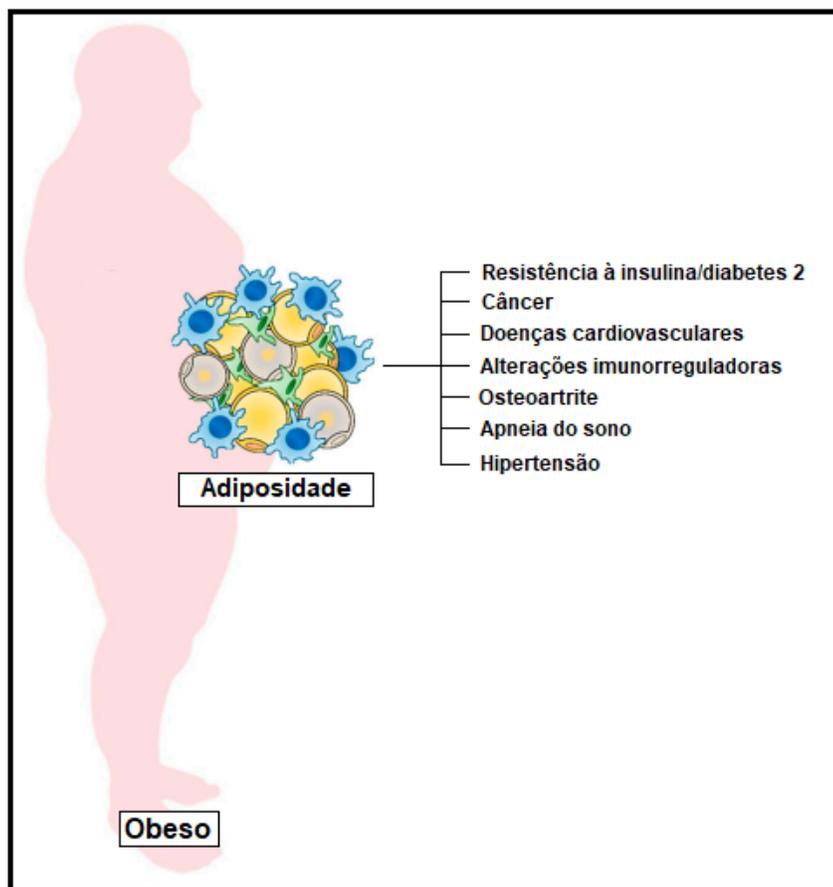
Em adultos, a OMS define “excesso de peso” como um IMC de 25,0 a 29,9 e “obesidade” como um IMC $\geq 30,0$. No entanto, existem grandes diferenças individuais na percentagem de gordura corporal para um determinado valor de IMC, que pode ser

atribuída ao sexo, etnia e idade. A deposição excessiva de gordura na região abdominal é denominada “obesidade abdominal” e está associada a riscos consideráveis à saúde (WHO, 2021).

A prevalência de pessoas com excesso de peso duplicou em todo o mundo desde 1980. Um terço da população global é considerada obesa ou com excesso de peso. A taxa de obesidade aumentou dramaticamente tanto em homens como em mulheres, e em todas as idades, com prevalência proporcionalmente mais elevada em pessoas idosas e mulheres. Embora tal tendência esteja presente a nível mundial, as taxas de prevalência variam entre regiões, países e etnias. A prevalência da obesidade também varia de acordo com o nível socioeconômico, com taxas mais lentas de aumento do IMC em países cuja maioria da população possui renda alta ou mesmo em países de maioria de renda média. Apesar de a obesidade já ter sido considerada um problema dos países de alta renda, as taxas de incidência de crianças obesas ou com sobrepeso em países de alta renda, incluindo os Estados Unidos, a Suécia, a Dinamarca, a Noruega, a França, a Austrália e o Japão, diminuíram ou estabilizaram desde o início dos anos 2000. Nos países de baixa e média renda, as taxas de excesso de peso e de obesidade estão avançando, especialmente nas zonas urbanas. Na China, um estudo de longo prazo com mais de doze mil voluntários revelou que a prevalência da obesidade aumentou de 2,15% para 13,99% em ambos os sexos, passando de 2,78% para 13,22% no sexo feminino e de 1,46% para 14,99% no masculino. A taxa de excesso de peso das crianças africanas com menos de 5 anos aumentou 24% desde 2000. Em 2019, quase metade das crianças asiáticas com menos de 5 anos eram obesas ou tinham excesso de peso (LIN; LI, 2021). Os maiores percentuais de pessoas com sobrepeso ou obesidade foram registrados no continente americano (sobrepeso 62% em ambos os sexos, e 26% de obesos) e os mais baixos na Região do Sudeste da Ásia (sobrepeso 14% em ambos os sexos, e obesidade 3% (JARDIM; SOUZA, 2017).

A principal preocupação que envolve a obesidade são as doenças associadas a ela, que são responsáveis por um grande número de mortes, como a resistência à insulina e diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares e hipertensão, por exemplo (Figura 1). Adicionalmente, o número de casos de câncer em indivíduos obesos é bastante elevado. Fato que aponta mais uma doença associada à obesidade.

Figura 1 – Obesidade e doenças relacionadas.



Fonte: ARTASENSI et al., 2023

Um fator em comum na patogênese das comorbidades da obesidade é a presença de um processo inflamatório ativo em tecidos importantes para o metabolismo, como tecido adiposo, fígado, músculo e endotélio. O estado constante pró-inflamatório presente na obesidade é o principal fator capaz de agravar a doença do coronavírus 19 (COVID-19). Em obesos, o tecido adiposo promove secreção de citocinas pró-inflamatórias que podem promover a manutenção de um ciclo vicioso entre as respostas metabólicas e imunológicas, resultando em um quadro inflamatório crônico ativo (LOPES, 2021).

As citocinas pró-inflamatórias expressas na gordura pelos adipócitos e também por células como os macrófagos infiltrantes ou células do estroma. Além disso, citocinas específicas, denominadas coletivamente adipocinas, são produzidas a partir dos adipócitos. A leptina é produzida pelo tecido adiposo e está envolvida na regulação da homeostase energética. A principal função da leptina é sinalizar o estado energético do

organismo atuando através de receptores específicos expressos em diversos tecidos além do adiposo. A obesidade é caracterizada pela resistência à leptina. Pelo fato de a leptina também possuir propriedades imunomoduladoras de impacto sistêmico, a resistência a este hormônio em obesos contribui diretamente para o desenvolvimento de um estado inflamatório. Os níveis circulantes de adipocinas em humanos refletem o grau de sua adiposidade. Propriedades imunomoduladoras, pró ou antiinflamatórias foram descritas para adipocinas, embora não esteja claro como essas alterações na expressão estão relacionadas ao desenvolvimento da inflamação da obesidade (ROCHA; LIBBY, 2009).

Os níveis de adipocinas produzidos em larga escala por indivíduos obesos podem resultar no aumento do número de macrófagos infiltrados, potencializando o processo inflamatório. Concomitantemente, a elevação de adipocinas pode levar a uma disfunção do endotélio local, aumentando a adesão de macrófagos às células endoteliais. Nesse contexto, os macrófagos diferenciam-se em “*foam cells*” ou células espumosas, que contribuem para a remodelação da parede endotelial, podendo causar complicações cardiovasculares, especialmente a aterosclerose (GUSTAFSON, 2010).

4.2. OBESIDADE INFANTIL

A infância é o período da vida com as maiores taxas de ganho de peso, tanto em termos absolutos (aproximadamente 6 kg no primeiro ano) quanto em relação ao tamanho corporal (o tamanho médio da criança triplica durante o primeiro ano). O ganho de peso mais rápido na infância está consistentemente associado a um risco aumentado de obesidade infantil e adulta. Evidências apontam que a má nutrição infantil e o ganho de peso na obesidade impactarão no surgimento de doenças relacionadas à obesidade (LAKSHMAN; ELKS; ONG, 2012). Se a obesidade ocorrer durante a infância, especialmente na adolescência, é mais provável que permaneça obeso quando o indivíduo se tornar adulto, além de aumentar o risco de morbidade e mortalidade em adultos. Portanto, o excesso de peso/obesidade na infância não só influencia a saúde e o bem-estar durante a infância e a adolescência, mas também tem potenciais

consequências para a saúde a longo prazo para doenças crônicas posteriores na idade adulta (LIU; MOU; CAI, 2013).

Uma série de fatores de risco infantis a obesidade, que envolvem estilo de vida em nível individual, afetam o equilíbrio entre consumo e gasto energético, como por exemplo: a ingestão de bebidas açucaradas, gordura alimentar, densidade energética alimentar, atividade física, comportamentos sedentários e curta duração do sono (LAKSHMAN; ELKS; ONG, 2012).

Embora a obesidade seja um distúrbio com definição e parâmetros bem estabelecidos em adultos, há pouco consenso quanto à melhor forma de operacionalizar sua definição em crianças. O Ministério da Saúde do Brasil define a obesidade infantil com base em critérios de IMC para crianças e adolescentes. A obesidade infantil é geralmente classificada de acordo com curvas de percentil que levam em consideração a idade e o sexo da criança. As categorias de IMC para crianças e adolescentes geralmente são definidas da seguinte forma:

- Abaixo do peso: IMC abaixo do percentil 5 para idade e sexo.
- Peso normal: IMC entre o percentil 5 e o percentil 85 para idade e sexo.
- Sobrepeso: IMC entre o percentil 85 e o percentil 95 para idade e sexo.
- Obesidade: IMC igual ou superior ao percentil 95 para idade e sexo.

Assim como no Brasil, outros países, incluindo os Estados Unidos, a obesidade infantil é definida como um IMC acima do percentil 95 para idade e sexo (e acima do percentil 85 para excesso de peso). No entanto, atualmente, existem poucos dados sobre a verdadeira forma da associação entre o IMC infantil e quaisquer resultados importantes de saúde infantil para informar os limiares de previsão ideais.

A caracterização de mutações genéticas raras em indivíduos e famílias com obesidade extrema, permitiu que tal associação fosse extrapolada para crianças. Esse conhecimento mostra que, logo no início da vida, intervenções possam ser feitas a fim de prevenir a obesidade.

Avanços na compreensão da base gênica da obesidade vêm ocorrendo a cada ano por meio de estudos de associação de todo o genoma em população de grande escala. Tais estudos identificaram várias variantes genéticas comuns que estão fortemente associadas ao IMC elevado e à obesidade em adultos. O primeiro gene

associado a IMC elevados foi o FTO, seguido pelo MC4R. Em seguida, uma série de outros genes foram identificados: TMEM18, SH2B1, KCTD15, MTCH2, NEGR1, BDNF, SEC16B, GNPDA2 e ETV5. Embora esses achados tenham sido feitos sobre a obesidade em populações adultas, muitos resultados mostraram que variantes dos genes supracitados estavam associados com alterações significativas de IMC infantil. Estudos recentes relataram que a maioria destas variantes têm tamanhos de efeito comparáveis em crianças e adolescentes em comparação com adultos (SRIVASTAVA; SRIVASTAVA; MITTAL, 2016).

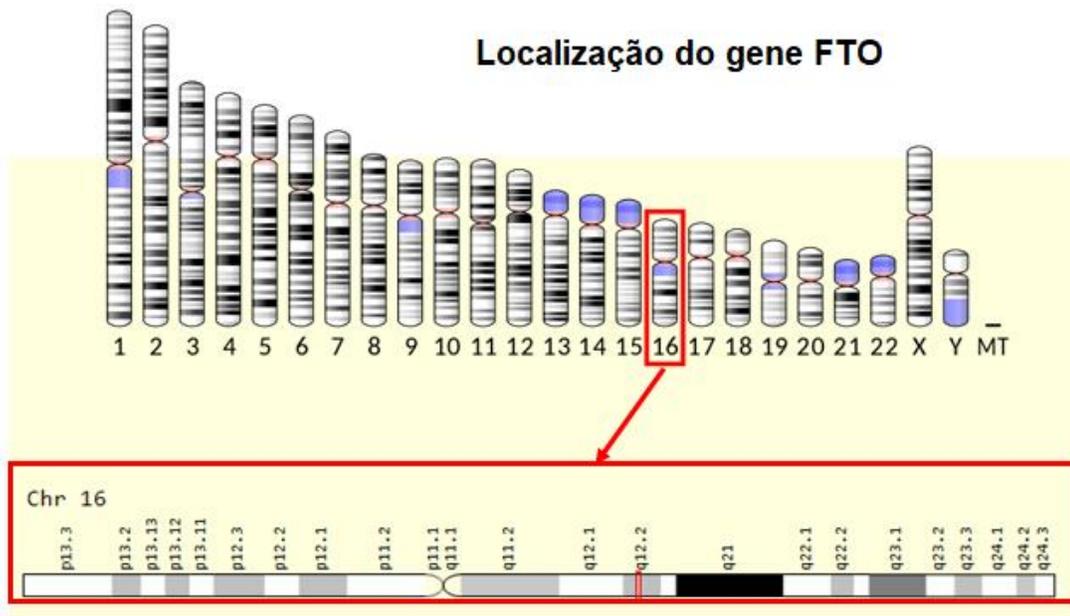
4.3. O GENE FTO E SUA ASSOCIAÇÃO COM A OBESIDADE

O gene *fat mass and obesity-associated* (FTO) codifica uma proteína de 502 resíduos de aminoácidos (PETERS; AUSMEIER; RÜTHER, 1999). Este gene é composto por nove éxons e oito íntrons, abrigando 410 kilobases (kb) em sua totalidade, sendo localizado no braço q do cromossomo 16 humano, na região 12.2 (16q12.2), conforme apresentado na Figura 2. O gene FTO codifica uma proteína com ação enzimática de desmetilase. A proteína FTO foi a primeira RNA N6-metiladenosina (m6A) desmetilase relatada em células eucarióticas (JIA et al., 2011). m6A é considerada a modificação de mRNA mais abundante e que modula vários processos celulares, incluindo *splicing* alternativo, estabilidade e expressão gênica (AZZAM; ALSAFAR; SAJINI, 2022).

Em 1999, o gene FTO foi inicialmente reconhecido em camundongos mutantes que apresentavam sindactilia (dedos fendidos) na parte do membro anterior, chamados em inglês de "*fused toe*" (Ft). Por isso, naquele momento, o gene ficou conhecido como FT. O gene FTO foi localizado no cromossomo 8 de camundongos, sendo o cromossomo 16 o homólogo em humanos. Inicialmente, a função do gene FTO foi reconhecida por orientar aspectos simétricos durante a embriogênese, além do desenvolvimento límbico e craniofacial. Adicionalmente, foi atribuído ao gene FTO papel no processo de morte celular programada (PETERS; AUSMEIER; RÜTHER, 1999), considerando que os cientistas observaram que camundongos mutantes para esse gene desenvolviam além da sindactilia, hiperplasia do timo também (HOEVEN et al., 1994). Porém, os camundongos *fused toes* apresentam uma deleção de 1.6-Mb no cromossomo 8.

Verificou-se que essa deleção compreendia não apenas o gene FTO, mas mais dois genes de função desconhecida (FTS e FTM) e outros três genes da família Iroquois (IRX3, IRX5 e IRX6) (ANSELME et al., 2007). Esse fato dificulta identificar aspectos funcionais para cada um dos genes.

Figura 2: Representação esquemática da localização do gene FTO no cromossomo humano 16.



Fonte: GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>).

Somente em 2007, por meio de um estudo de associação genômica ampla (GWAS; do inglês *genomic wide association study*), o gene FTO foi associado à obesidade devido a um grupo de variantes polimórficas únicas (SNPs – *single nucleotide polymorphisms*) encontradas em seu primeiro íntron. A variante rs9939609 tem sido amplamente descrita como associada à obesidade. A tabela 1 reúne os SNPs do gene FTO que estão associados com o sobre peso e obesidade (CHAMA-AVILÉS et al., 2023). O número de variantes de FTO relacionadas a obesidade ilustra a importância deste gene e sua relação à obesidade, sugerindo um papel do FTO na regulação da lipólise, bem como na gordura corporal total, e não nos padrões de distribuição de gordura (ZABENA et al., 2009). Muitas das variantes foram reconhecidas em populações diferentes. Embora, a maioria das variantes tenha sido encontrada em população europeia e norte americana, a associação de algumas dessas variantes com a obesidade foi confirmada

por diferentes grupos em outras populações, incluindo asiáticos, africanos, hispânicos e nativos americanos, demonstrando uma forte associação entre os SNPs de FTO no íntron 1 (rs9939609, rs17817449, rs3751812, rs1421085, rs9930506 e rs7202116) e sobrepeso ou obesidade (CHAMA-AVILÉS et al., 2023; DENG et al., 2018; SCUTERI et al., 2007).

Tabela 1 - Associação de variantes de FTO e sobrepeso/obesidade

	Aumento da % de gordura	Aumento da ingestão calórica	Obesidade	Aumento do TG
SNPs de FTO	rs1421091, rs4389136	rs9939973, rs9940128	rs10852523	rs4389136
	rs12232391, rs7200972	rs1421085, rs3751812	rs61743972	
	rs12931859, rs7194243	rs9936385, rs11075990	rs3826169	
	rs8043785, rs35510800	rs9939609, rs7202116	rs7203572	
	rs6499662, rs12931859	rs7185735, rs9941349	rs9939609	
	rs16945088, rs17817449	rs17817964, rs9922619		
	rs8043757, rs12931859	rs12149832, rs9929152		
	rs7194243, rs4389136			
	rs8043785, rs12232391			
	rs7194243			

Fonte: CHAMA-AVILÉS et al., 2023

A variante de FTO contendo o SNP rs9939609 tem sido amplamente associada à obesidade, desde o primeiro estudo envolvendo análise por GWAS em indivíduos obesos. Além da obesidade de forma geral, essa variante está correlacionada com aumento da circunferência abdominal e aumento da ingestão calórica, inclusive em crianças de 8-11 anos (YIN et al., 2023; ZABENA et al., 2009). O adulto portador de uma cópia da variante rs9939609 do gene FTO, ou seja, um heterozigoto, têm aumentado o risco de adquirir 1,2kg de peso, em relação ao indivíduo não portador. Embora seja modesto o efeito dessa variante em adultos, em homozigose o portador apresenta um risco aumentado de obesidade. Já em crianças, o risco de obesidade em heterozigotos é significativamente alto, e ainda mais alto em homozigotos (FRAYLING et al., 2007).

O gene FTO atua diferenciando as células pré-adipócitos em adipócitos, por meio da atividade de desmetilação. Os pré-adipócitos são os precursores dos adipócitos, que são células que compõem o tecido adiposo branco. A regulação do equilíbrio entre a proliferação e a diferenciação dessas células determinará a quantidade e o tamanho dos adipócitos diferenciados. Conseqüentemente, a desregulação da proliferação e da diferenciação nos pré-adipócitos contribui para o aparecimento da obesidade. Dessa forma, o FTO regula a adipogênese através do aumento do número de células adiposas

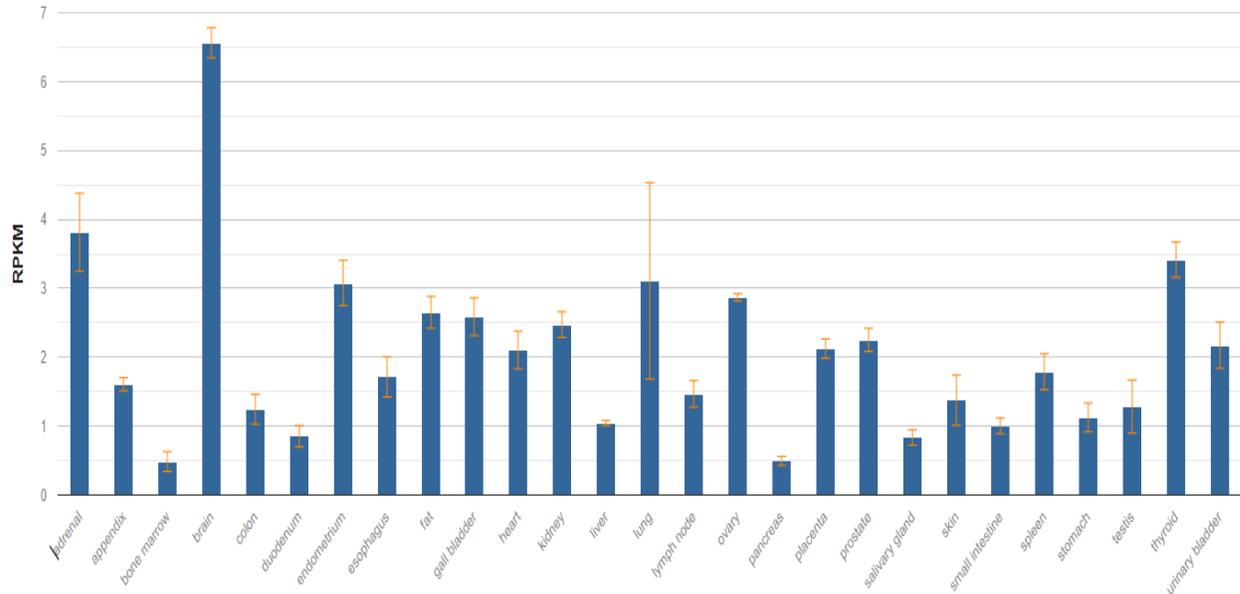
durante a expansão clonal mitótica necessária para a diferenciação do adipócito (JIAO et al., 2016).

Quando o gene FTO sofre *knockdown*, técnica para reduzir a expressão de um gene, a proliferação de adipócitos diminui significativamente (JIAO et al., 2016). Por outro lado, quando o FTO é superexpresso é possível identificar maior quantidade de triglicerídeos na célula (CHURCH et al., 2010). Além do processo de acúmulo celular de gordura nas células, a superexpressão de FTO leva também ao aumento da ingestão calórica, em comparação à expressão regular de FTO (CHURCH et al., 2010). A expressão elevada promove, inicialmente, a hipertrofia de células adiposas, garantindo maior armazenamento de gordura, durante ingesta altamente calórica. Subsequentemente, o gene FTO induz a hiperplasia de células adiposas que, conseqüentemente, favorecerá a obesidade (MERKESTEIN et al., 2015).

Enquanto a expressão de FTO é elevada em tecido adiposo de obesos, a expressão de FTO em indivíduos não-obesos é reduzida (ZABENA et al., 2009). De acordo com o Genbank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>), a expressão do gene FTO acontece em praticamente todos os tecidos e órgãos humanos, mas ocorre de modo mais elevado no cérebro (Figura 3). O gene FTO é expresso em diversas áreas cerebrais. Em particular, há expressão abundante em núcleos específicos do tronco cerebral e em estruturas hipotalâmicas. As regiões cerebrais nas quais o FTO é frequentemente expresso estão associadas à regulação da ingestão alimentar. Dessa forma, o envolvimento do FTO afeta o controle do peso corporal, influenciando as regiões cerebrais que governam a alimentação (FREDRIKSSON et al., 2008).

Indivíduos homozigotos portadores do genótipo FTO rs9939609 sofrem impacto significativo da responsividade neural aos sinais alimentares nas regiões do cérebro que controlam a homeostase energética e a sensação de recompensa e incentivo. A expressão elevada de FTO nesses indivíduos favorece o aumento dos níveis circulantes de grelina. A grelina é um peptídeo produzido principalmente no estômago e no pâncreas, que atua como hormônio, e que possui um importante papel importante na regulação do apetite e do metabolismo. Assim, anormalidades fisiológicas e neurobiológicas podem estar subjacentes aos efeitos da variante rs9939609 sobre o risco de obesidade em humanos (ALI; SHKURAT; ABBAS, 2021; KARRA et al., 2013).

Figura 3: Gráfico apresentando a expressão do gene FTO. A medida de transcritos é apresentada por RPKM (Reads Per Kilobase Million) em diversos genes do organismo. As análises de expressão são realizadas em tecidos de pessoas saudáveis, ou não-doentes.



Fonte: GenBank (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>).

Em camundongos, o gene FTO é expresso com a mesma amplitude em relação aos humanos. Considerando que o gene FTO é conservado entre mamíferos, o camundongo tem sido utilizado como um bom modelo de estudo (www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/79068/ortholog). Por isso, nesses animais, o gene FTO está diretamente envolvido na regulação da ingestão de energia e do metabolismo em camundongos, e a expressão aumentada do FTO induz ao aumento da ingestão alimentar e à obesidade, assim como ocorre em humanos (CHURCH et al., 2010).

4.4. CARACTERIZAÇÃO DO GENE FTO

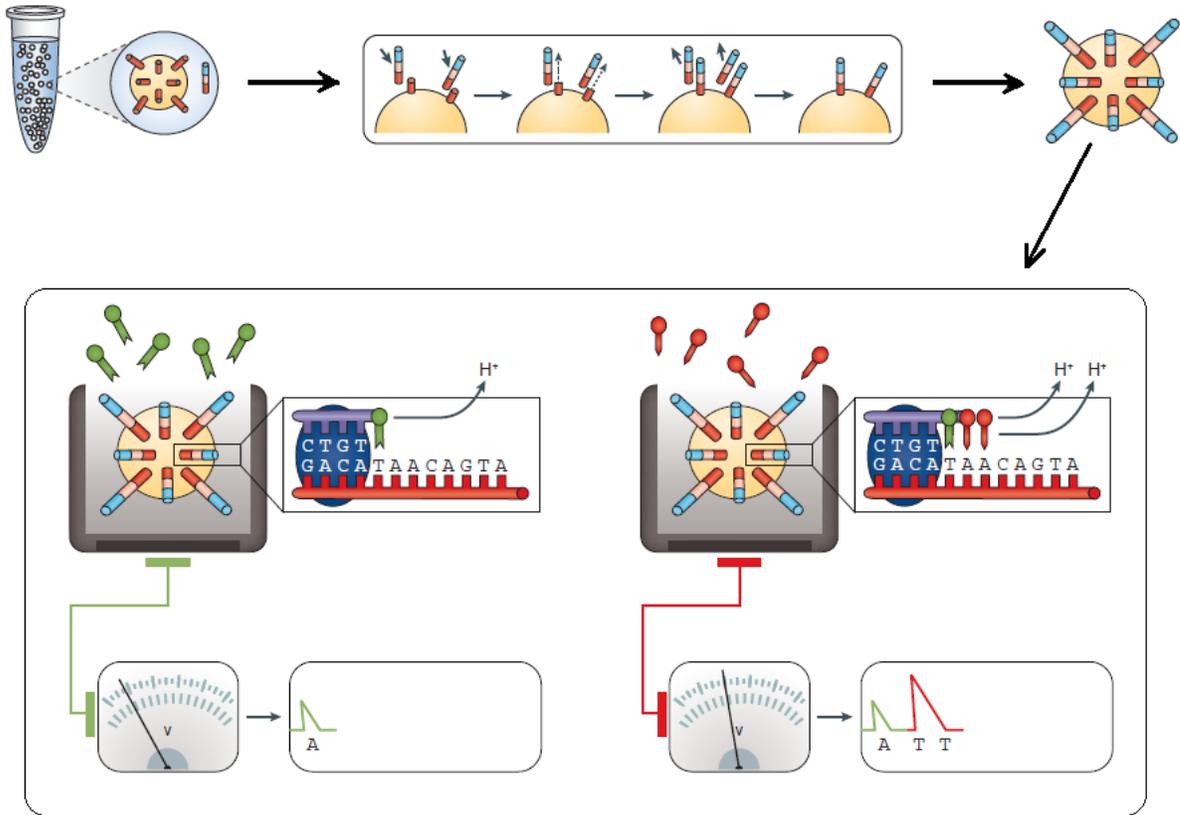
O primeiro estudo a realizar a associação entre o gene FTO com a obesidade utilizou uma abordagem, naquela época bastante moderna - o sequenciamento de nova geração (*next generation sequencing* - NGS). O sequenciamento de nova geração (NGS)

é uma abordagem de alto rendimento que permite a análise de sequências de DNA e RNA de maneira eficiente e em larga escala. Diferente do método tradicional de sequenciamento (método de Sanger), o NGS é conhecido por sequenciar milhões de fragmentos de DNA ou RNA simultaneamente. Isso torna o NGS particularmente valioso em situações de diagnóstico de doenças raras ou não diagnosticadas, onde nenhum gene candidato é conhecido. Essa abordagem ampliada permite a busca por mutações em genes com associações menos estabelecidas com doenças, o que pode ser crucial para identificar variantes genéticas raras ou complexas que contribuem para condições de saúde. (GRADA; WEINBRECHT, 2013).

O processo de NGS que permitiu a associação entre o gene FTO e a obesidade foi baseado na metodologia de Ion Torrent (SCUTERI et al., 2007). Este método inicia-se com a preparação da amostra, na qual o material genético é extraído e fragmentado em pequenos pedaços. Dessa forma, os autores do estudo extraíram DNA de amostras de indivíduos obesos e não-obesos. A etapa seguinte permite que adaptadores de sequência sejam ligados a esses fragmentos, fornecendo informações de identificação e permitindo que os fragmentos se liguem a uma superfície sólida (Figura 4). Considerando o método utilizado por Scuteri e seus colegas, os pesquisadores escolheram *beads* (microesferas) como fase sólida para a ligação de adaptadores (SCUTERI et al., 2007). Em seguida, os fragmentos adaptados são ligados a esferas de DNA, criando microrreagentes. Cada microrreagente carrega múltiplas cópias do mesmo fragmento de DNA. O sequenciamento real começa por meio da detecção de íons liberados durante a incorporação de nucleotídeos. Quando um nucleotídeo é incorporado à cadeia em crescimento, um íon de hidrogênio é liberado e detectado. Os dados de sequenciamento são processados e analisados, resultando na obtenção da sequência final e na identificação de variantes genéticas, mutações e outros eventos de interesse (GRADA; WEINBRECHT, 2013).

No entanto, antes de identificar as variantes presentes em um genoma, *pipelines* de bioinformática são usados para reconstruir uma sequência do genoma a partir das leituras sequenciadas. Após a montagem da sequência do genoma, é possível identificar variantes no genoma – que são pontos específicos presentes no genoma sequenciado que variam quando comparados a um genoma de referência.

Figura 4 - Método de sequenciamento de DNA. Representação das etapas de sequenciamento de *next generation sequencing* - NGS.



Fonte: GOODWIN; MCPHERSON; MCCOMBIE, 2016

O NGS engloba várias metodologias que compartilham o princípio fundamental de gerar sequências de DNA ou RNA em larga escala. Algumas das principais metodologias de NGS incluem o sequenciamento por síntese, como a Illumina, que utiliza amplificação em clusters e incorporação de bases fluoradas; o sequenciamento por ligações, como a o método Roche 454, que liga fragmentos de DNA a esferas contendo sequências específicas de nucleotídeos; o sequenciamento por detecção de pH, como a Ion Torrent, que mede a liberação de íons de hidrogênio durante a síntese de DNA; o sequenciamento por nanoporos, como a MinION da Oxford Nanopore Technologies, que passa as moléculas de DNA através de poros para leitura; e o sequenciamento por matriz espacial, como a tecnologia Spatial Transcriptomics, que permite a leitura das sequências de RNA diretamente em tecidos biológicos. Cada uma dessas metodologias tem suas vantagens

e desvantagens, tornando-as adequadas para diferentes aplicações, desde estudos genômicos de alta resolução até análises de expressão gênica e epigenômica (GOODWIN; MCPHERSON; MCCOMBIE, 2016) .

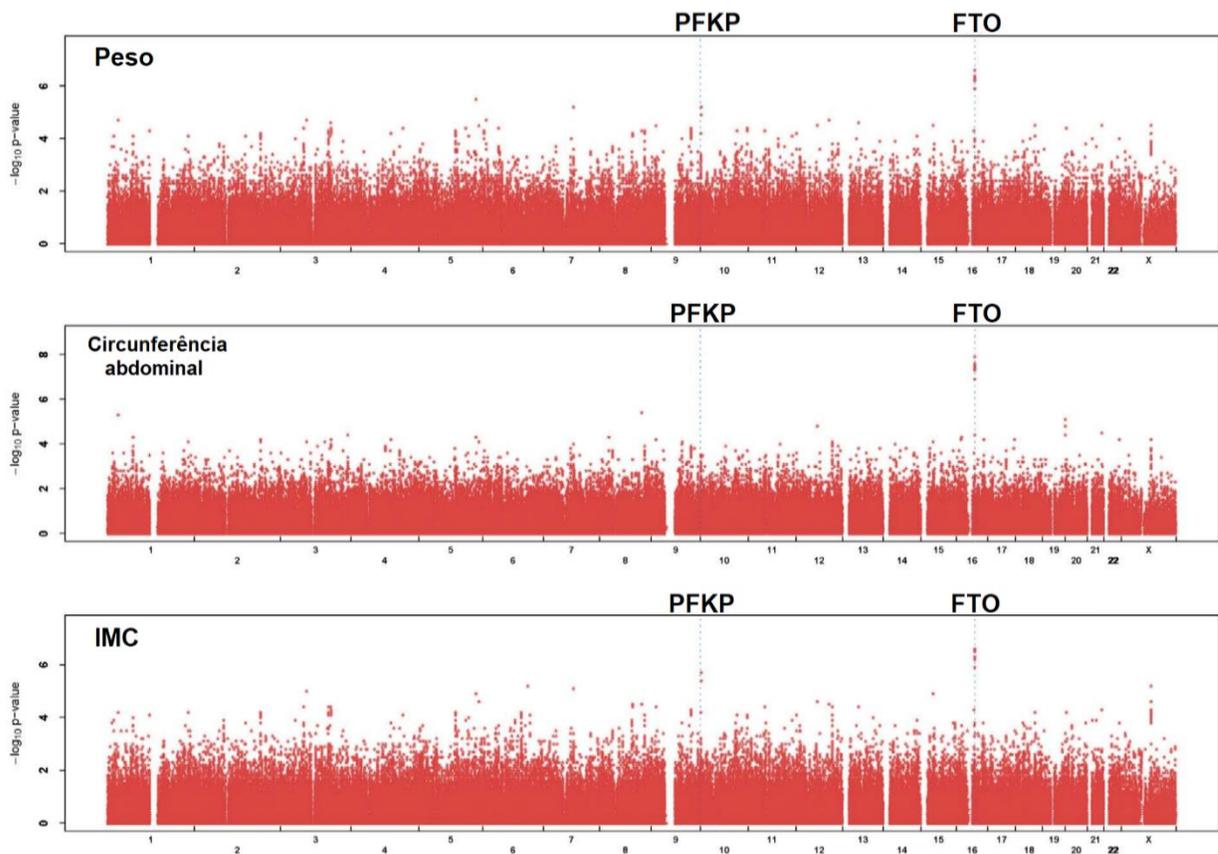
Tendo sequenciado os genes de interesse dos indivíduos, é possível comparar se há variantes presentes entre os obesos, diferentemente daqueles indivíduos que não são obesos. Foi justamente o que Scuteri e seus colegas apresentaram. Os pesquisadores recrutaram mais de 3 mil indivíduos e, ao sequenciar um conjunto grande genes, eles mostraram que, pessoas com sobrepeso/obesos e com circunferência abdominal aumentada eram portadores de variantes específicas nos genes FTO e PFKP (Figura 5). Os indivíduos envolvidos no estudo eram norte-americanos descendentes de europeus ou de hispânicos.

Além das análises de sequenciamento do gene, pesquisas relacionadas à expressão dos transcritos do gene FTO foram amplamente adotadas. A quantidade de transcritos de um gene, ou seja, de RNA mensageiro (mRNA), é um forte indicativo de quanto o produto desse gene é requerido em determinada situação em determinado órgão ou tecido. No caso do gene FTO, havia grande expectativa de que o gene fosse preferencialmente expresso em tecido adiposo. No entanto, a maior concentração de transcritos do gene FTO foi detectada no tecido nervoso.

A quantificação de transcritos é realizada pela técnica de RNA-seq (Sequenciamento de RNA). Esta é uma técnica da biologia molecular que permite a quantificação precisa e a análise detalhada do RNA presente em uma amostra biológica, como tecidos ou fluidos, por exemplo. O método de RNA-seq é iniciado pelo processo de extração de RNA total da amostra de interesse. O RNA é então convertido em uma biblioteca de sequenciamento, geralmente por meio de uma etapa de amplificação reversa (RT-PCR) para gerar uma molécula de cDNA (DNA complementar ao RNA mensageiro). Em seguida, a biblioteca de cDNA é preparada para sequenciamento em larga escala. A partir daí utiliza-se o método de NGS para sequenciar os fragmentos de cDNA. A análise de dados do RNA-seq inclui a quantificação da expressão gênica, identificação de isoformas alternativas, detecção de variantes de RNA e análise de vias de sinalização. Além disso, o RNA-seq pode revelar a presença de RNAs não

codificadores e microRNAs, que desempenham papéis importantes na regulação gênica (HRDLICKOVA; TOLOUE; TIAN, 2017).

Figura 5 – Estudo aponta associação entre o gene FTO e obesidade. Resultado do estudo de associação genômica ampla (GWAS; do inglês *genomic wide association study*) em pacientes com sobrepeso/obesos e com circunferência abdominal aumentada. As variantes dos genes PFKP e FTO foram associadas com peso, circunferência abdominal e IMC. Os pontos que se destacam desses dois genes representam resultados mais significativos em comparação às demais posições genéticas.



Fonte: SCUTERI et al., 2007.

4.5. O GENE FTO E SUA RELAÇÃO COM A OBESIDADE INFANTIL

Embora haja um conhecimento significativo sobre o gene FTO, os mecanismos biológicos que envolvem as variantes de FTO associadas à obesidade são, em grande parte, desconhecidos. Experimentos utilizando modelos animais apontaram que o gene FTO desempenha um papel importante na homeostase energética, no metabolismo e na adipogênese. O gene FTO contribui para o ganho de peso principalmente pelo aumento da ingestão de energia e pela diminuição da sensação de saciedade. Variantes do gene FTO, ou seja, versões mutadas, possuem maior potencial adipogênico, influenciam uma maior ingestão de alimentos calóricos e reduzem ainda mais a sensação de saciedade. Além disso, portadores com alelo de alto risco para o gene FTO são mais resistentes aos efeitos da insulina do que aqueles com alelo de variante genética sem risco. Crianças portadoras do gene FTO mutado, variante de risco para a obesidade, sofrem influência sobre a regulação da ingestão alimentar, já que elas tendem a escolher alimentos mais energéticos e mais gordurosos (LIU; MOU; CAI, 2013).

Assim como é visto em adultos, a variante rs9939609 do gene FTO está significativamente associada ao risco de sobrepeso/obesidade em crianças e adolescentes. O efeito dessa variante parece ocorrer de forma ampla entre crianças e adolescentes de diferentes etnias - europeus, americanos, hispânicos e asiáticos - exceto em africanos (ZHAO et al., 2019). No entanto, O genótipo de FTO não está associado ao crescimento fetal porque as crianças com diferentes genótipos de FTO não diferiram entre si no peso ao nascer (HAKANEN et al., 2009). Crianças entre 1 a 3 anos de idade, portadoras e não-portadoras da variante rs9939609, não apresentaram diferença significativa de peso. Evidências apontam que os efeitos do gene FTO ocorrem em crianças portadoras da variante rs9939609 a partir dos 7 anos de idade. Uma das explicações seria o aumento da adiposidade, que ocorre de forma gradual entre 3 a 7 anos (HAKANEN et al., 2009).

Apesar de a genotipagem do FTO na infância poder ser eficaz na identificação de indivíduos geneticamente predispostos à obesidade, os fatores de estilo de vida também devem ser considerados. Mesmo assim, estudos mostraram que crianças portadoras de variantes de FTO associadas à obesidade, cujos pais foram submetidos à programa de

aconselhamento nutricional e de estilo de vida, não sofreram impacto significativo da intervenção. Dessa forma, embora as crianças tiveram reduzido o acesso ao ambiente e ao comportamento de risco para obesidade, não houve impacto relacionado ao ganho de peso e IMC. Vale ressaltar que a intervenção teve certo sucesso já que crianças assistidas ingeriram menor quantidade de alimentos com gordura insaturada e seus índices de colesterol decaíram (NIINIKOSKI et al., 2007). No entanto, adolescentes portadores de variantes de FTO associada à obesidade que praticaram ao menos uma hora de atividade física moderada a intensa não tiveram impacto significativo na expressão de FTO de risco (CHAUHDARY; REHMAN; AKASH, 2021).

A literatura tem identificado diferenças claras na ingestão de energia e nos comportamentos alimentares atribuídos a variantes de risco do gene FTO (DASTGHEIB et al., 2021). No entanto, em crianças, a perda de peso é possível quando são implementadas mudanças agudas na dieta concomitantemente à prática de exercícios físicos (CHAUHDARY; REHMAN; AKASH, 2021).

4.6. O GENE FTO COMO ALVO TERAPÊUTICO

Considerando a associação do gene FTO em relação à obesidade, ele se tornou um alvo em potencial para terapias para conter o sobrepeso e a obesidade. O produto natural Rhein foi descrito como um agente capaz de inibir a atividade de desmetilase da proteína FTO, ligando-se ao sítio catalítico do FTO competitivamente. Antes disso, o Rhein já era estimado como um agente que prevenia ou mesmo revertia o ganho de peso e a obesidade causados por dietas ricas em gordura. Além disso, descobriu-se a catequina EGCG, um composto natural encontrado em chá verde, desempenha funções anti-obesidade e anti-adipogênese. Além desses dois compostos, um novo inibidor foi identificado, o Entacapone. Ele mostrou-se capaz de reduzir o peso e diminuir a glicemia, por seu conhecido efeito na inibição da gliconeogênese e na adipogênese no fígado de camundongos (LAN et al., 2020). O gene FTO é um importante alvo de medicamentos, considerando que o gene tem sido associado também a outras doenças, como o câncer, por exemplo (DENG et al., 2018).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As pesquisas sobre o gene FTO e sua relação com a obesidade têm avançado ao longo dos anos e mostram uma grande complexidade envolvendo este gene. Mesmo após descobertas significativas, há mais perguntas do que respostas sobre o gene FTO. Os estudos envolvendo o gene aproximam-se da terceira década. Desde os estudos com camundongos “*fused toes*”, passando pela descoberta do gene FTO, até sua associação com a obesidade em uma análise genômica, se passaram 14 anos. Por isso, não se pode desprezar a literatura científica que deu base para o entendimento deste. A partir de estudos de associação do gene FTO, que apontaram a variante rs9939609 como um importante fator responsável pela obesidade, a influência do gene FTO passou a ser progressivamente elucidada. Tal feito se deu principalmente pois houve um avanço no desenvolvimento das técnicas de biologia molecular – como técnicas e sequenciamento gênico e quantificação de transcritos (expressão gênica).

Devido ao reconhecimento do envolvimento de variantes do gene FTO com a obesidade, estudos confirmaram uma maior expressão de variantes de risco em tecido adiposo de indivíduos obesos em comparação a indivíduos não-obesos. Confirma-se que o gene possui efeito na diferenciação, proliferação e distribuição de células adiposas, além de alterar níveis séricos de lipídeos e promover a resistência à insulina, seja na obesidade em adultos ou infantil. Intrigantemente, a ação do gene FTO favorece a ingestão altamente calórica, atuando em eixos nervosos responsáveis pela saciedade. Tais ações também ocorrem tanto em adultos quanto em crianças. Técnicas avançadas de biologia molecular permitem que variantes de FTO associadas ao risco de obesidade possam ser identificadas, contribuindo para que haja intervenção para prevenir o sobrepeso ou a obesidade. Porém, as crianças portadoras da versão de risco do gene FTO passam a responder melhor à intervenção somente após os sete anos de idade.

Considerando que a obesidade, sobrepeso, elevação do IMC e aumento da circunferência abdominal em adultos e crianças acarreta em graves problemas de saúde e risco de morte, entender seus aspectos fisiopatológicos e genéticos é fundamental. Embora a descoberta sobre a associação entre o gene FTO e a obesidade tenha dado luz à causa da obesidade adulta e infantil, ainda é necessário que haja esforços para que a identificação de variantes de risco seja ampla, para que indivíduos sob risco genético

não se tornem obesos ou atinjam o estado de sobrepeso. Ademais, é preciso que pesquisas biomédicas avancem para que sejam desenvolvidos meios, farmacológicos ou moleculares, para mitigar a atuação das variantes de risco do gene FTO sobre a obesidade, especialmente quando intervenções por meio de mudanças de hábitos não minimizam condições envolvendo a obesidade.

6. REFERÊNCIAS

- ABARCA-GÓMEZ, L. et al. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. **The Lancet**, v. 390, n. 10113, p. 2627–2642, 16 dez. 2017. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- ALI, A. H. A.; SHKURAT, T. P.; ABBAS, A. H. Association analysis of FTO gene polymorphisms rs9939609 and obesity risk among the adults: A systematic review and meta-analysis. **Meta Gene**, v. 27, p. 100832, 1 fev. 2021. DOI: 10.1016/j.gendis.2017.06.002.
- ANSELME, I. et al. Defects in brain patterning and head morphogenesis in the mouse mutant Fused toes. **Developmental Biology**, v. 304, n. 1, p. 208–220, 1 abr. 2007. DOI: 10.1016/j.ydbio.2006.12.025.
- ARTASENSI, A. et al. Obesity and Type 2 Diabetes: Adiposopathy as a Triggering Factor and Therapeutic Options. **Molecules**, v. 28, n. 7, p. 3094, 30 mar. 2023. DOI: 10.3390/molecules28073094.
- AZZAM, S. K.; ALSAFAR, H.; SAJINI, A. A. FTO m6A Demethylase in Obesity and Cancer: Implications and Underlying Molecular Mechanisms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, p. 3800, jan. 2022. DOI: 10.3390/ijms23073800.
- CHAMA-AVILÉS, A. et al. Identification and Association of Single Nucleotide Polymorphisms of the FTO Gene with Indicators of Overweight and Obesity in a Young Mexican Population. **Genes**, v. 14, n. 1, p. 159, 6 jan. 2023. DOI: 10.3390/genes14010159
- 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. DOI: 10.1111/1440-1681.13498.
- 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, dez. 2010. DOI: 10.1038/ng.713.
- DASTGHEIB, S. A. et al. Evidence from a meta-analysis for association of MC4R rs17782313 and FTO rs9939609 polymorphisms with susceptibility to obesity in children. **Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews**, v. 15, n. 5, p. 102234, 1 set. 2021. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102234.
- DENG, X. et al. Critical Enzymatic Functions of FTO in Obesity and Cancer. **Frontiers in Endocrinology**, v. 9, 2018. DOI: 10.3389/fendo.2018.00396.
- EKNOYAN, G. Adolphe Quetelet (1796–1874)—the average man and indices of obesity. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 23, n. 1, p. 47–51, 1 jan. 2008. DOI: 10.1093/ndt/gfm517.

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, 11 maio 2007. DOI: 10.1126/science.1141634.

FREDRIKSSON, R. et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. **Endocrinology**, v. 149, n. 5, p. 2062–2071, maio 2008. DOI: 10.1210/en.2007-1457.

GOODWIN, S.; MCPHERSON, J. D.; MCCOMBIE, W. R. Coming of age: ten years of next-generation sequencing technologies. **Nature Reviews Genetics**, v. 17, n. 6, p. 333–351, jun. 2016. DOI: 10.1038/nrg.2016.49.

GRADA, A.; WEINBRECHT, K. Next-generation sequencing: methodology and application. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 133, n. 8, p. e11, ago. 2013. DOI: 10.1038/jid.2013.248.

GUSTAFSON, B. Adipose Tissue, Inflammation and Atherosclerosis. **Journal of Atherosclerosis and Thrombosis**, v. 17, n. 4, p. 332–341, 2010. DOI: 10.5551/jat.3939.

HAKANEN, M. et al. FTO Genotype Is Associated with Body Mass Index after the Age of Seven Years But Not with Energy Intake or Leisure-Time Physical Activity. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 4, p. 1281–1287, 1 abr. 2009. DOI: 10.1210/jc.2008-1199. DOI: 10.1210/jc.2008-1199.

HOEVEN, F. VAN DER et al. Programmed cell death is affected in the novel mouse mutant Fused toes (Ft). **Development**, v. 120, n. 9, p. 2601–2607, 1 set. 1994. DOI: 10.1242/dev.120.9.2601.

HRDLICKOVA, R.; TOLOUE, M.; TIAN, B. RNA-Seq methods for transcriptome analysis. **WIREs RNA**, v. 8, n. 1, p. e1364, 2017. DOI: 10.1002/wrna.1364.

JARDIM, J. B.; SOUZA, I. L. DE. Obesidade infantil no Brasil: uma revisão integrativa. **JMPHC | Journal of Management & Primary Health Care | ISSN 2179-6750**, v. 8, n. 1, p. 66–90, 20 ago. 2017. DOI: 10.14295/jmphc.v8i1.275.

JIA, G. et al. N6-Methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. **Nature Chemical Biology**, v. 7, n. 12, p. 885–887, dez. 2011. DOI: 10.1038/nchembio.687.

JIAO, Y. et al. The Fto Gene Regulates the Proliferation and Differentiation of Pre-Adipocytes in Vitro. **Nutrients**, v. 8, n. 2, p. 102, fev. 2016. DOI: 10.3390/nu8020102.

KARRA, E. et al. A link between FTO, ghrelin, and impaired brain food-cue responsivity. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 123, n. 8, p. 3539–3551, 1 ago. 2013. DOI: 10.1172/JCI44403.

LAKSHMAN, R.; ELKS, C. E.; ONG, K. K. Childhood Obesity. **Circulation**, v. 126, n. 14, p. 1770–1779, 2 out. 2012. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.047738.

LAN, N. et al. FTO – A Common Genetic Basis for Obesity and Cancer. **Frontiers in Genetics**, v. 11, p. 559138, 16 nov. 2020. DOI: 10.3389/fgene.2020.559138.

LIN, X.; LI, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. **Frontiers in Endocrinology**, v. 12, 2021. DOI: 10.3389/fendo.2021.706978.

LIU, C.; MOU, S.; CAI, Y. FTO Gene Variant and Risk of Overweight and Obesity among Children and Adolescents: a Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 8, n. 11, p. e82133, 22 nov. 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0082133.

LOOS, R. J. F.; YEO, G. S. H. The genetics of obesity: from discovery to biology. **Nature Reviews Genetics**, v. 23, n. 2, p. 120–133, fev. 2022. DOI: 10.1038/s41576-021-00414-z.

LOPES, L. R. Functional and tissue enrichment analyses suggest that SARS-CoV-2 infection affects host metabolism and catabolism mediated by interference on host proteins. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 3, p. 1151–1159, 1 set. 2021. DOI: 10.1007/s42770-021-00497-0.

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

MERKESTEIN, M. et al. FTO influences adipogenesis by regulating mitotic clonal expansion. **Nature Communications**, v. 6, p. 6792, 17 abr. 2015. DOI 10.1038/ncomms7792.

NIINIKOSKI, H. et al. Impact of repeated dietary counseling between infancy and 14 years of age on dietary intakes and serum lipids and lipoproteins: the STRIP study. **Circulation**, v. 116, n. 9, p. 1032–1040, 28 ago. 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699447

PETERS, T.; AUSMEIER, K.; RÜTHER, U. Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the Fused toes (Ft) mouse mutation. **Mammalian Genome**, v. 10, n. 10, p. 983–986, 1 out. 1999. DOI: 10.1007/s003359901144.

ROCHA, V. Z.; LIBBY, P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. **Nature Reviews. Cardiology**, v. 6, n. 6, p. 399–409, jun. 2009. DOI: 10.1038/nrcardio.2009.55.

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, jul. 2007. DOI: 10.1371/journal.pgen.0030115.

SILVA, G. M. DA et al. Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, p. eAPE02321, 15 mar. 2021. DOI: 10.37689/acta-ape/2021AR02321.

SIMATI, S. et al. Obesity Paradox: Fact or Fiction? **Current Obesity Reports**, v. 12, n. 2, p. 75–85, 1 jun. 2023. DOI: 10.1007/s13679-023-00497-1.

SRIVASTAVA, A.; SRIVASTAVA, N.; MITTAL, B. Genetics of Obesity. **Indian Journal of Clinical Biochemistry**, v. 31, n. 4, p. 361–371, out. 2016. DOI: 10.1007/s12291-015-0541-x.

WHO. **Obesity and overweight**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>. Acesso em: 28 set. 2023.

WRAGHAM, R. **Pegando fogo: Por que cozinhar nos tornou humanos**. [s.l.] Editora Schwarcz - Companhia das Letras, 2010.

YIN, D. et al. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases. **British Journal of Nutrition**, p. 1–8, 21 mar. 2023. DOI: 10.1017/S0007114523000764.

ZABENA, C. et al. The FTO Obesity Gene. Genotyping and Gene Expression Analysis in Morbidly Obese Patients. **Obesity Surgery**, v. 19, n. 1, p. 87–95, 1 jan. 2009. DOI: 10.1007/s11695-008-9727-0.

ZHAO, N.-N. et al. FTO gene polymorphisms and obesity risk in Chinese population: a meta-analysis. **World Journal of Pediatrics**, v. 15, n. 4, p. 382–389, 1 ago. 2019. DOI: 10.1007/s12519-019-00254-2.