

Variantes raras do sistema endocanabinoide e o seu impacto na obesidade grave de início precoce

Autores: Kaio Cezar Rodrigues Salum^{1,2}; Ritiele Bastos de Souza¹; Izadora Sthephanie da Silva Assis^{1,3,4}; Laura Wendling Gouvêa^{1,4}; Myrela Ribeiro Teixeira¹; Renan Gonçalves de Vasconcellos^{1,4}; Thais Sili Pereira Huguenin⁴; Lohanna Palhinha³; Mario Campos Junior¹; Verônica Marques Zembrusk¹; Tamara Silva^{4,5}; Patrícia Torres Bozza³; João Regis Ivar Carneiro², Ana Carolina Proença da Fonseca^{1,3,4,5,6} :

Filiação: ¹Laboratório de Genética Humana, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil; ²Hospital Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil; ³Laboratório de Imunofarmacologia, Instituto Oswaldo Cruz, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil; ⁴Laboratório de Genética, Universidade do Grande Rio/AFYA, Rio de Janeiro, Brasil; ⁵Programa de Pós-graduação em Biomedicina Translacional, Universidade do Grande Rio/AFYA, Rio de Janeiro, Brasil; ⁶Departamento de Genética e Biologia Molecular, Universidade Federal do Estado Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil.

E-mail: ana.fonseca@unirio.br

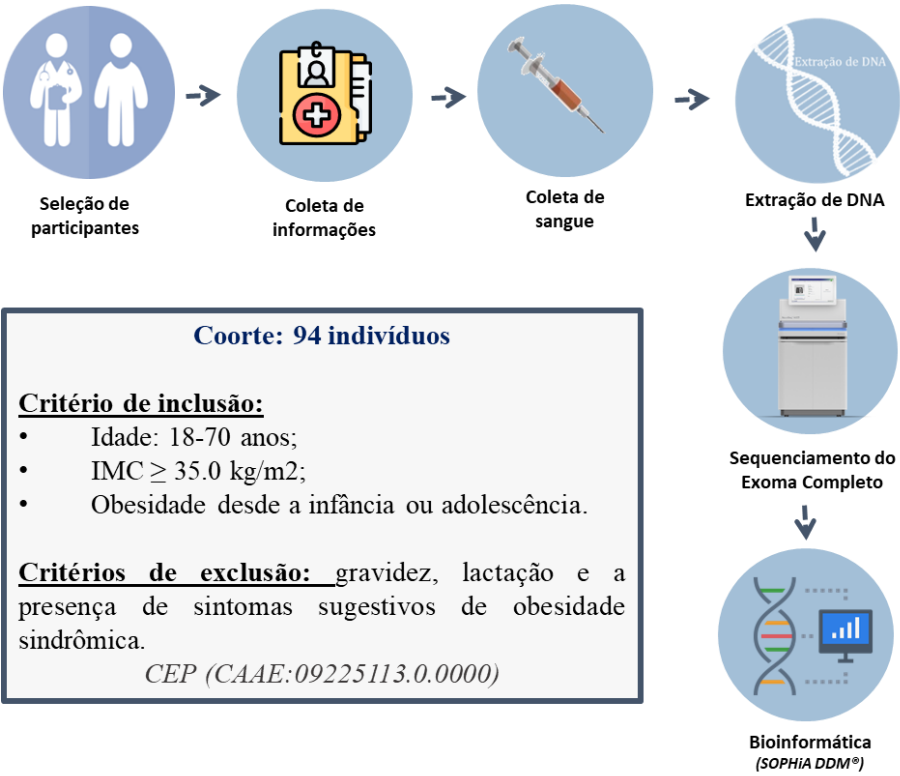
INTRODUÇÃO

- A obesidade é uma condição de saúde complexa e multifatorial que se tornou uma crise de saúde pública global.
- Embora tradicionalmente seja atribuída a fatores de estilo de vida,, avanços recentes revelaram o papel crucial dos sistemas biológicos em seu desenvolvimento
- O sistema endocanabinoide (ECS) regula processos-chave na homeostase energética, mas sua contribuição para a obesidade grave de início de início precoce ainda permanece não elucidada.

OBJETIVO

Este estudo teve como objetivo identificar variantes raras em genes do ECS e avaliar seus potenciais efeitos estruturais e funcionais.

METODOLOGIA



ABHD12, ABHD5, ABHD6, CNR1, CNR2, DAGLA, FAAH, GPR55, MGLL, NAAA, NAPEPLD e TRPV1

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados mostraram a presença de **nove variantes raras** identificadas em doze indivíduos.

Informações das variantes				Preditores			Classificação ACMG
ID	Gene	cDNA	Proteína	AlphaMissense	SpliceAI	REVEL	Franklin
O85	FAAH	c.977G>C	p.(Arg326Pro)	Deletério	Benigno	Deletério	Significado incerto (VUS)
O62	FAAH	c.1637C>T	p.(Pro546Leu)	Incerto	Benigno	Deletério	Significado incerto (VUS)
O116, O121, O228	FAAH	c.-10T>G	N/A	-	Benigno	-	Provavelmente benigno
O361	CNR1	c.679A>G	p.(Ile227Val)	Benigno	Benigno	Incerto	Significado incerto (VUS)
O110, O253	NAAA	c.975G>T	p.(Leu325Phe)	Benigno	Incerto	Incerto	Significado incerto (VUS)
O177	DAGLA	c.2249C>T	p.(Ala750Val)	Benigno	Benigno	Benigno	Provavelmente benigno
O290	TRPV1	c.860C>T	p.(Thr287Met)	Benigno	Benigno	Benigno	Significado incerto (VUS)
O40	TRPV1	c.1313A>G	p.(Asn438Ser)	Benigno	Benigno	Benigno	Significado incerto (VUS)
O224	NAPELD	c.458G>A	p.(Arg153His)	Benigno	Benigno	Incerto	Significado incerto (VUS)

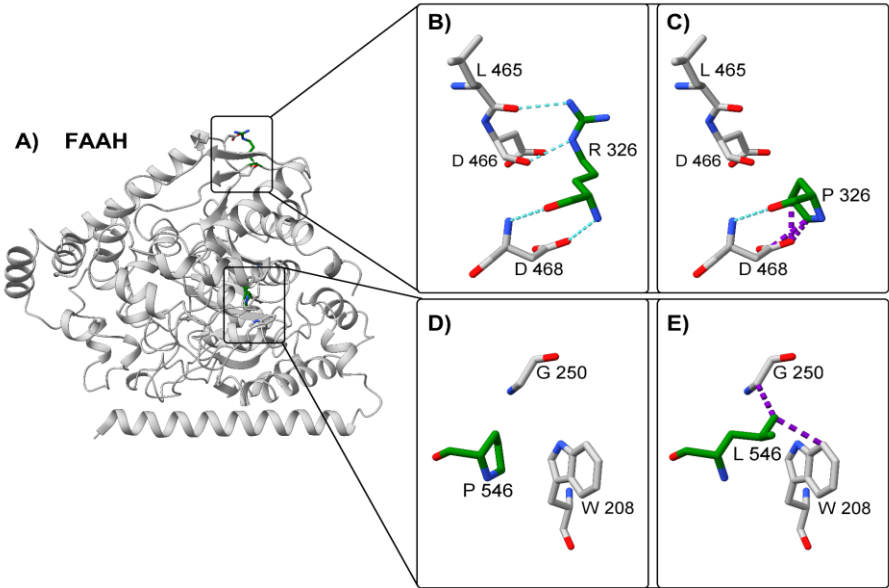


Figure 1. Caracterização estrutural de variantes potencialmente patogênicas em FAAH. (A) Estrutura geral da FAAH com resíduos mutados destacados em verde. (B) A arginina selvagem (R326) forma pontes de hidrogênio (linhas tracejadas azuis) com as cadeias principais de L465 e D466. (C) A mutação Arg326Pro interrompe essas interações estabilizadoras e cria conflitos estéricos (linhas tracejadas roxas) com D468. (D) P546 selvagem na conformação nativa. (E) A mutação Pro546Leu introduz conflitos estéricos com G250 e W208.

CONCLUSÃO

Alterações raras nos genes do ECS, afetando particularmente o FAAH, podem interromper a regulação do balanço energético e contribuir para a obesidade grave de início precoce.