

SERIA O *GDF15* UM BIOMARCADOR EMERGENTE E UM GENE ASSOCIADO COM A OBESIDADE COMUM NO BRASIL?

Laura Wendling Gouvêa^{1,2,3,6}; Izadora Sthephanie da Silva Assis^{1,2,3}; Lohanna Palhinha¹; Kaio Cezar Rodrigues Salum⁵; Tamara Silva^{3,7}; Ritiele Bastos Souza²; Verônica Marques Zembrzusi²; Mário Campos Júnior²; João Regis Ivar Carneiro⁴; Patrícia Torres Bozza Viola¹; Ana Carolina Proença da Fonseca⁷

¹ Laboratório de Imunofarmacologia, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, CEP: 21040-360
² Laboratório de Genética Humana, Fundação Oswaldo Cruz, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil, CEP: 21040-360
³ Laboratório de Genética, Universidade do Grande Rio/AFYA, Rio de Janeiro, Brasil, CEP: 25071-202
⁴ Hospital Universitário Clementino Fraga Filho/UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil, CEP: 21941-617
⁵ Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer, Rio de Janeiro, Brasil, CEP: 20231-092
⁶ Programa de Pós Graduação em Genética, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil, CEP: 21941-902
⁷ Programa de Pós Graduação em Biomedicina Translacional, Universidade do Grande Rio/AFYA, Rio de Janeiro, Brasil, CEP: 25071-202
⁸ Programa de Pós Graduação em Biologia Molecular e Celular, Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Brasil, Rio de Janeiro, CEP: 22290-250

Contato: laurawgouvea@gmail.com

INTRODUÇÃO

- A obesidade comum é uma doença caracterizada pelo excesso de gordura corporal a níveis que geram prejuízo ao indivíduo afetado¹. A manifestação do fenótipo é resultado da interação de múltiplas variantes genéticas de efeito moderado em diferentes genes, sendo estas sempre somadas ao estilo de vida do indivíduo².
- Destes genes, maiores estudos foram direcionados para o *growth differentiation factor 15* (*GDF15*), que codifica uma proteína de mesmo nome e sua via de sinalização leva à diminuição do apetite e a indução da expressão de genes termogênicos, sendo o *Fibronectin type III domain containing 5* (*FNDC5*) um potencial gene candidato³. Fisiologicamente é comumente expresso e circulante em baixas quantidades. Já em condições patológicas, no qual temos um aumento em sua concentração, pode atuar no agravamento de doenças metabólicas e cardiovasculares⁴.
- O rastreio da região codificante desses genes em indivíduos com obesidade realizado por nosso grupo de pesquisa permitiu a identificação de diferentes variantes genéticas. Para o gene *GDF15*, destacam-se rs1059519 e rs1058587, já reportadas na literatura como associadas à níveis séricos da proteína e ao Índice de Massa Corporal (IMC), respectivamente^{5,6}. Com o intuito de elucidar sua possível relação com a ação metabólica do *GDF15* no desenvolvimento da obesidade, as variantes *FNDC5* rs3480 e rs16835198 também foram selecionadas para genotipagem por PCR em Tempo Real.

OBJETIVO

O maior conhecimento a cerca do perfil do gene *GDF15* e a presença destas variantes genéticas na população brasileira fundamenta o objetivo do presente estudo, que é associá-las à doença e, assim, determiná-las como potenciais fatores de risco e biomarcadores para o seu desenvolvimento.

METODOLOGIA

Comitê de ética da Fundação Oswaldo Cruz (CAAE: 09225113.0.0000/ Protocol N°: 346.634) e do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (CAAE no 69137623.2.0000.5257)

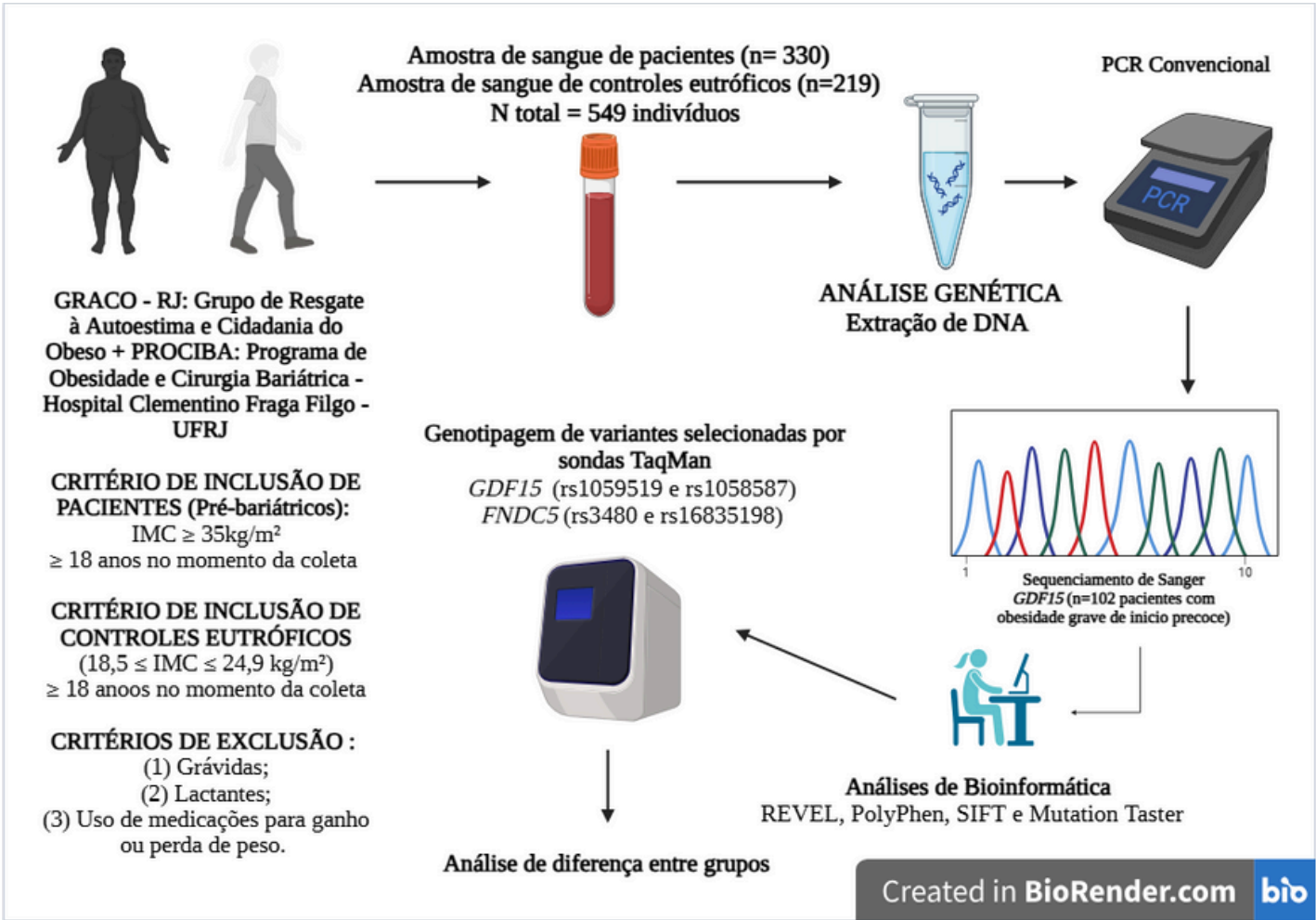


Figura 1: Metodologia do estudo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De todas as variantes selecionadas para o estudo, a variante *GDF15* rs1058587 foi considerada um fator de risco para o desenvolvimento da obesidade grave.

(p= 0,000037)

O estudo de Lin W. e colaboradores em 2020 evidenciou a associação com o IMC. Ao avaliar essa variante genética na coorte estudada, o resultado foi compatível com a literatura⁶. Há relatos na literatura que demonstram que a presença da variante leva à níveis séricos elevados de GDF-15 circulante em indivíduos diagnosticados com doenças cardiometabólicas, categoria em que a obesidade se encaixa⁷.

As variantes rs3480, rs16835198 e rs1059519 serão investigadas quanto à sua influência na suscetibilidade à obesidade e outros fenótipos relacionados para os outros modelos.

CONCLUSÃO

Com isso, nosso estudo demonstra que a variante *GDF15* rs1058587 confere suscetibilidade para o desenvolvimento da obesidade aos seus portadores, tornando-se assim um potencial biomarcador para esta doença.

REFERÊNCIAS

- [1] Obesity. Who.int s. d. <https://www.who.int/health-topics/obesity>
- [2] da Fonseca ACP, Bozza PT, Cabello PH. Genetic profiles in the obese population. Obesity and Diabetes, Cham: Springer International Publishing; 2020, p. 107–25.
- [3] Chrysovergis K, Wang X, Kosak J, Lee S-H, Kim JS, Foley JF, et al. NAG-1/GDF-15 prevents obesity by increasing thermogenesis, lipolysis and oxidative metabolism. Int J Obes (Lond) 2014;38:1555–64. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.27>.
- [4] Assadi A, Zahabi A, Hart RA. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review. Pflügers Arch 2020;472:1535–46. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02459-1>.
- [5] Liu Q, Qin L, Liang Y, Xu M, Zhang J, Mo X, et al. Correlations between growth differentiation factor 15 (GDF-15) serum levels and gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus. Heliyon 2024;10:e33044. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33044>.
- [6] Lin W, Xu H, Yuan Q, Zhang S. Integrative genomic analysis predicts regulatory role of N 6-methyladenosine-associated SNPs for adiposity. Front Cell Dev Biol 2020;8:551. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00551>.
- [7] Karhunen V, Larsson SC, Gill D. Genetically proxied growth-differentiation factor 15 levels and body mass index. Br J Clin Pharmacol 2021;87:4036–9. <https://doi.org/10.1111/bcp.14808>.

AGRADECIMENTOS

