



ARTIGO DE REVISÃO

POLIMORFISMO DO GENE DE RECEPTOR DA LEPTINA E A OBESIDADE**LEPTIN RECEPTOR GENE POLYMORPHISM AND THE OBESITY**

Natasha dos Santos Bezerra¹
Wellington Mota Gama²
Andrea Monteiro Tarragô³
Fernanda Figuerôa Sanchez⁴
Roberta Lins Gonçalves⁵
Elisa Brosina de Leon⁶

RESUMO

Introdução: A obesidade consiste em um complexo conjunto de fatores comportamentais, ambientais e genéticos que se relacionam e se potencializam. Acredita-se que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) possuam relação com a obesidade e que estejam hiperexpressos nesta condição. **Objetivo:** Revisar a relação da presença de polimorfismos no gene LEPR com a obesidade em crianças e adolescentes, buscando evidenciar condições e/ou fatores ambientais relacionados. **Métodos:** Trata-se de um artigo de atualização sobre o tema polimorfismo do LEPR e a associação com a obesidade. **Resultados:** Os dados levantados mostram a influência de polimorfismos do gene receptor de leptina (LEPR) com o desenvolvimento da obesidade, assim como fatores ambientais, tais como dieta hipercalórica na presença do polimorfismo, potencializam o desenvolvimento dessa condição clínica, resultando em aumento das medidas antropométricas e bioquímicas, na presença da mutação genética.

Descritores: Obesidade. Receptores de leptina. Polimorfismo genético.

ABSTRACT

Introduction: Obesity consists of a complex set of behavioral, environmental and genetic factors that relate to and potentiate. It is believed that single nucleotide polymorphisms (SNPs) have relation with obesity and are hiperexpressos this condition. **Objective:** Review the relationship between the presence of polymorphisms in LEPR gene with obesity in children and adolescents, to disclosing conditions and / or related environmental factors. **Methods:** This is an update article on the topic LEPR polymorphism and the association with obesity. **Results:** The data collected show the influence of polymorphisms of the Leptin receptor gene (LEPR) with the development of obesity as well as environmental factors such as caloric diet in the presence of the polymorphism potentiate the development of this medical condition, resulting in increase of action anthropometric and biochemical in the presence of gene mutation.

¹ Fisioterapeuta. Faculdade de Educação Física e Fisioterapia (FEFF)- Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, AM, Brasil.

² Biomédico. Mestrando na Pós-Graduação em Imunologia. Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Manaus, AM, Brasil.

³ Farmacêutica. Doutoranda na Pós-Graduação em Imunologia. Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas. Manaus, AM, Brasil.

⁴ Fisioterapeuta. Doutora em Clínica Médica (Fisiopatologia) pela Universidade Estadual Paulista Júlio Mesquita Filho. Professora da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia (FEFF) - UFAM. Manaus, AM, Brasil.

⁵ Fisioterapeuta. Doutora em Ciências Biológicas (Fisiologia e Farmacologia) pela Universidade Federal de Minas Gerais. Professora da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia (FEFF) - UFAM. Manaus, AM, Brasil.

⁶ Fisioterapeuta. Doutora em Biotecnologia (Saúde) pela Universidade Federal do Amazonas (UFAM). Professora da Faculdade de Educação Física e Fisioterapia (FEFF) - UFAM. Manaus, AM, Brasil. E-mail: elisadleon@yahoo.com.br.



Key words: Obesity. Leptin receptor. Gene polymorphism.

INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença complexa e multifatorial de proporções epidêmicas ⁽¹⁾. É conceituada como o acúmulo anormal ou excessivo de gordura no organismo ⁽²⁾. A sua etiologia consiste em um complexo conjunto de fatores comportamentais, ambientais e genéticos que se relacionam e se potencializam ⁽³⁾. A projeção para 2025 é que cerca de 2,3 bilhões de adultos estejam com sobrepeso e mais de 700 milhões, obesos ⁽⁵⁾. O número de crianças com sobrepeso e obesidade no mundo pode chegar a 75 milhões nos próximos 10 anos, caso não sejam efetuadas medidas eficazes ⁽⁵⁾. No Brasil, o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA) revelou que 17,1% indivíduos nesta faixa etária estão com sobrepeso e 8,4% com obesidade, sendo mais prevalente na região Sul ⁽⁴⁾.

Apesar da influência sócio comportamental no desenvolvimento dessa doença, o componente genético constitui um fator importante e um elemento de risco para a fisiopatologia ⁽⁶⁾. O aumento da sua prevalência em quase todos os países durante os últimos anos parece indicar que existe uma predisposição ou susceptibilidade genética ao desenvolvimento de sobrepeso/obesidade na população ⁽⁶⁾. Acredita-se que polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) possuam relação com a obesidade ⁽¹⁶⁾ e que estejam hiperexpressos nesta condição ⁽⁸⁾.

Sahin et al. (2013) ao investigarem a contribuição dos polimorfismos LEPR e do gene da leptina (LEP) na fisiopatologia da obesidade, reforçam que a obesidade pode resultar de ambas as interações: gene-gene e gene-ambiente ⁽³⁷⁾. Contudo, dá-se ênfase a esta última interação, visto que o efeito da interação genótipo-ambiente reflete na resposta de um fenótipo frente a um desafio ambiental, a qual é significativamente influenciada pelo genótipo, como no caso da etiologia da obesidade ⁽⁵¹⁾.

Um dos polimorfismos mais evidentes relacionado à obesidade é no gene do receptor da leptina (LEPR), para o qual se verificou associações positivas entre as variantes genéticas e o aumento de risco para desenvolvimento de sobrepeso/obesidade ^(9, 10, 11). A leptina é um hormônio sintetizado principalmente pelas células do tecido adiposo branco ^(13, 14, 15) e atua regulando a ingesta alimentar, temperatura corporal, o gasto de energia ^(16, 17, 18) e função cardíaca ^(19, 20) a partir da interação e ativação dos receptores LEPR presentes no hipotálamo ^(21, 22).

Dentre os SNPs no LEPR destacam-se o Gln223Arg (rs1137101), Lys109Arg (rs1137100) e Lys656Asn (rs8179183) ⁽¹⁴⁾. O Gln223Arg foi relacionado ao aumento do índice de massa corporal ⁽²³⁾, hiperleptinemia ⁽²⁴⁾, aumento da glicose em jejum ⁽²⁵⁾ e na predisposição à síndrome metabólica ⁽²⁶⁾. O



Lys109Arg foi associado ao aumento nas concentrações de colesterol e triglicerídeos ⁽¹⁴⁾, além de alterações no peso, índice de massa corporal (IMC) e circunferências de cintura e quadril ⁽²⁷⁾. Já o Lys656Asn demonstrou maior associação à obesidade, porém há indícios que indivíduos com este genótipo podem ser favorecidos com mudanças comportamentais como, por exemplo, o consumo de uma dieta com baixo teor de gordura ⁽¹⁶⁾. Dado o exposto, esta revisão aborda a relação da presença de polimorfismos no gene LEPR com a obesidade em crianças e adolescentes, buscando evidenciar condições e/ou fatores ambientais relacionados.

MÉTODO

Foi realizada uma busca bibliográfica nas seguintes bases de dados: *PubMed* e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), utilizando como descritores as palavras-chave “receptor da leptina” e “obesidade” e seus correlatos em inglês *leptin receptor AND obesity*. Utilizou-se como filtro artigos publicados nos últimos 5 anos, em humanos, com limite máximo de idade até 18 anos. Foram encontrados 19 artigos na base *PubMed* e 2 artigos na *SCIELO*. Destes, 17 foram selecionados por corresponderem aos objetivos do artigo.

RELAÇÃO ENTRE O POLIMORFISMO DO GENE LEPR E OS MECANISMOS DE DESENVOLVIMENTO DE OBESIDADE

Os genes são as estruturas básicas que portam as informações de um organismo e garantem a sua hereditariedade ⁽⁷⁾. A soma de todos os genes é denominada genótipo, enquanto fenótipo é o termo utilizado para designar características morfológicas e fisiológicas que podem ser influenciadas pela interação entre o genótipo e o ambiente ⁽⁷⁾. O genótipo por sua vez, pode ser homocigoto, quando possui um par de alelos idênticos, ou heterocigoto, no qual os alelos do par diferem ⁽⁷⁾. Os alelos representam as formas alternativas de um gene que ocupa um *locus* cromossômico, os quais podem ser dominante (tal como Y maiúsculo) ou recessivo (y minúsculo) ⁽⁷⁾. Um indivíduo ainda pode ser classificado como homocigoto dominante (tal como YY), heterocigoto (Yy) ou homocigoto recessivo (yy) ⁽⁷⁾.

A apresentação padrão de uma determinada característica é denominada: tipo selvagem e às variações (mutações) chamamos de: mutantes, sendo que a heterogeneidade alélica pode ser uma importante causa dessas variações entre indivíduos portadores de uma mesma doença ⁽⁷⁾. Um tipo de mutação, denominada polimorfismo, surge quando há uma mudança na sequência de ácido



desoxirribonucléico (DNA), tornando-se comum e apresentando-se em cerca de 1% em uma população⁽²⁸⁾. Essas mutações são responsáveis não apenas por traços relacionados à nossa fisiologia, psicologia e comportamento, mas também pela suscetibilidade a diversos distúrbios os quais podem influenciar na manifestação de doenças⁽²⁹⁾.

Vários polimorfismos do LEPR têm sido analisados em busca de variações que possam explicar a etiologia da obesidade humana. O gene LEPR pertence à família das citocinas, está localizado no cromossomo 1p31 e possui seis isoformas⁽¹²⁾. É constituído de três partes funcionais: (A) extracelular que interage com a leptina e que é idêntica em todas as isoformas; (B) intracelular que, quando ativada, estimula os eventos celulares determinando a ação da leptina sob a célula alvo e (C) transmembrânico, que serve para acoplar o receptor à membrana celular⁽³⁰⁾, conforme demonstrado na Figura 1.

A leptina é um hormônio derivado de adipócitos⁽¹⁴⁾, produto do gene *ob* encontrado no cromossomo 7q31.3 nos humanos⁽⁹⁾. Desde 1994, a descoberta de que uma mutação no gene da leptina causava obesidade grave em roedores sugeriu que a função fisiológica da leptina seria a de evitar o ganho de peso durante o consumo excessivo de alimentos⁽⁹⁾. Ela age através de receptores do hipotálamo para inibir a alimentação e aumentar a termogênese, resultando na diminuição do peso corporal. A capacidade reduzida de leptina para regular o apetite e o ganho de peso é conhecido como resistência à leptina, podendo levar a fenótipos relacionados com a obesidade⁽³¹⁾.

Esse hormônio atua por meio de um ciclo de retro regulação (Figura 2) e interage com um receptor específico, o LEPR⁽³²⁾. Defeitos de sinalização do LEPR, devido ao polimorfismo do gene, ou das vias neurais envolvidos na regulação da homeostase são alguns dos mecanismos envolvidos na resistência à leptina e que consequentemente funcionam como marcadores metabólicos relacionados com a obesidade⁽⁵⁰⁾. Mutações no gene do receptor podem modificar sua função e afetar os níveis de leptina na população⁽⁵⁰⁾. A mutação no LEPR resulta em um processamento chamado *splicing* anormal de ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) que gera um receptor sem domínios intracelular e transmembrânico. Assim, o receptor mutante circula em alta concentração no soro, ligado à leptina⁽³³⁾. A concentração deste hormônio é elevada em obesos, demonstrando uma possível resistência à leptina associado ao desenvolvimento da obesidade⁽³⁴⁾, possivelmente causada por mutações ou polimorfismos no receptor⁽³¹⁾.

Três polimorfismos no gene do receptor da leptina têm recebido maior destaque: Gln223Arg (resultado da substituição da base glicina por uma arginina na posição 223 no éxon 6 do gene LEPR), Lys109Arg (resultado de uma substituição de uma lisina por uma arginina na posição 109 no éxon 4



do gene LEPR) e o Lys656Asn (resultado da substituição de uma lisina por uma asparagina na posição 656 no éxon 14 do gene LEPR) ⁽³⁵⁾.

Evidências já apontam uma maior susceptibilidade à obesidade em indivíduos que possuem o polimorfismo Gln223Arg, mesmo em populações distintas. Um estudo envolvendo 264 crianças romenas, distribuídas em dois grupos, I (crianças saudáveis, n=143) e II (crianças obesas, n=121), buscou esclarecer a contribuição de polimorfismos LEPR no desenvolvimento da obesidade, correlacionando-os ainda com medidas antropométricas e marcadores bioquímicos. Os autores observaram que a presença do genótipo mutante (heterozigoto AG) em portadores do polimorfismo Gln223Arg, confere maior risco ao desenvolvimento de obesidade, além de demonstrarem que medidas como circunferência braquial, espessura tricípital e IMC, além de valores de leptina, são maiores em indivíduos obesos com genótipo mutante (homozigoto GG) para este polimorfismo ⁽³⁶⁾.

Neste mesmo estudo a adiponectina, um hormônio que atua em distúrbios metabólicos por melhorar a sensibilidade insulínica e apresentar propriedades anti-inflamatórias e anti-aterogênicas, apresentou maiores valores em indivíduos obesos com genótipo selvagem (homozigoto AA). Também foi demonstrada a relação de Gln223Arg com o estado inflamatório, considerando-se que indivíduos com genótipo mutante (heterozigoto AG) apresentaram altas concentrações do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e da interleucina-8 (IL-8), as quais são citocinas pró-inflamatórias ⁽³⁶⁾.

Na população brasileira também já foi reportada a participação deste polimorfismo sobre o desencadeamento da obesidade e seus fatores de risco. Queiroz et al. (2015) ao estudar a associação de SNPs em diversos genes, dentre eles no LEPR, com a obesidade ou fenótipos de risco relacionados com a obesidade em crianças e adolescentes brasileiros com sobrepeso da cidade de Ouro Preto no estado de Minas Gerais, demonstraram que a variante Gln223Arg possui relação com níveis elevados de *Low Density Lipoprotein* (Colesterol-LDL), bem como maior risco de níveis alterados de insulina e do índice de avaliação de resistência insulínica *Homeostatic Model Assessment* (HOMA-IR), que constituem grandes fatores de risco à obesidade ⁽³⁸⁾.

Em acréscimo aos achados anteriormente descritos, Zandoná et al. (2013), também em uma população de 325 crianças brasileiras da cidade de Porto Alegre, acompanhadas desde o nascimento até aos 4 anos de idade, foi demonstrado que Gln223Arg possui relação maior ingesta de energia por dia (maior consumo de alimentos), sugerindo que as influências genéticas sobre o comportamento alimentar são altamente ativas ainda na infância. Embora não encontrada a associação da Gln223Arg com o IMC e outros parâmetros de adiposidade em crianças, os autores indicam que a influência deste SNP deve aparecer progressivamente com a idade, como resultado de sua interação com fatores ⁽²⁵⁾.



Tais resultados sustentam o papel potencial deste polimorfismo no desenvolvimento de alterações metabólicas que configuram risco à obesidade, mesmo em idades menos avançadas.

Analisando outra variante em LEPR, a Lys109Arg, como fator de associação à obesidade, Tabassum et al. (2012) foi quem primeiro descreveram associação deste polimorfismo com aumento da susceptibilidade à obesidade e medidas de adiposidade em crianças. Os achados dos autores apresentaram relação desta variante com alterações nos valores de peso, IMC e circunferências de cintura e quadril, potenciais fatores de risco à obesidade em 3.168 crianças indianas, com idade entre 11 e 17 anos, incluindo 2.261 normopesos e 907 obesos⁽²⁷⁾. Em divergência a estes resultados, Yakko et al. (2011) demonstraram em uma população negra de crianças sul-africanas, que este polimorfismo foi associado com uma redução no IMC, circunferência de cintura e perímetro braquial. Tal achado sugere que este polimorfismo pode agir como um fator de proteção a fenótipos e marcadores de obesidade nesta população em questão⁽³⁹⁾.

Por sua vez, o polimorfismo Lys656Asn foi associado com maior índice de massa gorda e adiposidade em 823 adolescentes com média de idade de 14,8 anos em 10 cidades da Europa: Atenas e Heraklion (Grécia), Dortmund (Alemanha), Ghent (Bélgica), Lille (França), Pecs (Hungria), Roma (Itália), Estocolmo (Suécia), Viena (Áustria) e Zaragoza (Espanha)⁽⁴⁰⁾. Recentemente, outros polimorfismos também têm sido reportados em LEPR. O Pro1019Pro, por exemplo, recentemente associado com aumento de medidas antropométricas, como as circunferências abdominal e de quadril e aumento dos níveis de marcadores inflamatórios como TNF- α e IL-6⁽³⁶⁾. Novos polimorfismos também foram descritos, dentre eles os Cys604Ser e Ala559Thr, reportadas como importantes ao desenvolvimento e fisiopatologia de quadros de obesidade grave, além de demonstrarem associação com marcadores fenotípicos, antropométricos e bioquímicos relacionados à obesidade^(41,42,43). O SNP rs17407594, foi mais recentemente identificado como um fator predisponente para a glicose plasmática em jejum em crianças⁽⁴⁹⁾.

POLIMORFISMOS LEPR E OS HÁBITOS COMPORTAMENTAIS

Polimorfismos no LEPR e suas influências na fisiopatologia da obesidade vêm sendo estudados com resultados que variam de acordo com a população estudada, a variante genética, o grau de obesidade, o comportamento alimentar e níveis de atividade física⁽⁴⁴⁾.

A literatura já aponta que o comportamento alimentar, relacionado ao consumo e escolha dos alimentos, recebe influência de fatores genéticos e que esta relação pode ser modulada por polimorfismos genéticos⁽⁴⁵⁾. Os achados de Valladares et al. (2015) obtidos a partir da associação



entre polimorfismos LEP e LEPR com a obesidade e comportamento alimentar em crianças obesas chilenas, caracterizaram uma relação significativa entre polimorfismos do LEPR: Gln223Arg, Lys109Arg e Lys656Asn, com diversos aspectos relacionados ao comportamento alimentar, tais como a resposta à saciedade, lentidão para comer, degustação dos alimentos e descontrole alimentar ⁽⁴⁵⁾. Os achados corroboram com o efeito que a leptina exerce em certos centros cerebrais homeostáticos e não-homeostáticos relacionados à saciedade, devido a ação direta da leptina sobre os centros de dopamina no cérebro.

Ainda seguindo esta linha, outro estudo que determinou a interação da ingesta de gordura e polimorfismos LEPR, visando a evidenciar sua relação com a obesidade e dislipidemia em jovens entre 18 e 25 anos, observou que indivíduos que consumiam alimentos ricos em ácidos graxos saturados e com alto teor de gordura tinham maior risco de desenvolverem obesidade e aumento das concentrações de colesterol (hipercolesterolemia) e triglicerídeos (hipertrigliceridemia) na presença do genótipo mutante do polimorfismo Gln233Arg ⁽⁴⁶⁾, tais resultados sugerem que a ingestão de gordura na dieta pode modificar o efeito do polimorfismo no desencadeamento de obesidade, dislipidemia e distúrbios metabólicos. Por sua vez, a variante Lys109Arg foi também associada a padrões de comportamento alimentar, como a preferência por alimentos doces, em um estudo realizado no Chile, ao observar a associação de variantes LEPR e LEP com o comportamento alimentar em crianças obesas ⁽⁴⁵⁾.

Como vimos, diversas observações sustentam os fatos de que polimorfismos LEPR podem desempenhar um papel na regulação da ingesta de alimentos e saciedade, podendo refletir diretamente na perda ou ganho de peso ⁽⁴⁷⁾, e também na associação desses polimorfismos com a diminuição do gasto energético. Já são reportadas evidências que corroboram com esta hipótese, como as observações de Répásy et al. (2014) ao investigar a associação de Gln223Arg com indicadores de gasto energético. O autor demonstrou uma queda significativa do quociente respiratório (indicador de gasto energético) pós-absorção e pós-prandial em crianças obesas húngaras mutantes (homozigotas GG), portadoras do polimorfismo Gln233Arg ⁽⁴⁸⁾.

Tal evidência sugere que a oxidação de gordura dessa população pode ter aumentado antes e depois ao consumo de alimentos, fato que se faz importante no planejamento dietético desses indivíduos. Além disso, Zandoná et al. (2013) associou esta mesma variante com uma maior ingestão energética diária em crianças do Sul do Brasil, indicando maior consumo de alimentos. Esses resultados permitiram aos autores demonstrar as influências dessas variantes genéticas sobre a susceptibilidade ao excesso de peso nessa população ⁽²⁵⁾.



CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como demonstrado, diversos estudos comprovam a associação dos polimorfismos presentes no LEPR com o desenvolvimento de obesidade infantil. A presença destes polimorfismos pode induzir a modificações nas medidas antropométricas, alterações de marcadores bioquímicos e de adiposidade, influenciar o comportamento alimentar, regulando a saciedade e ingestão alimentar, aumentar o risco à obesidade mediante uma dieta rica em gordura e ainda alterar o gasto de energia. Parâmetros estes que em conjunto ou individualmente, quando alterados, configuram potenciais fatores de risco para a obesidade.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos às colegas Bianca Maria Schneider Pereira Garcia, Rosiely Libertino de Menezes, Nadja Pinto Garcia e Luciana Brosina de Leon pelas considerações realizadas durante a fase de elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guidelines for the Management of Overweight and obesity in adults. *Obesity*, v. 22, 2014.
2. Barbieri, A. Mello, R. As causas da obesidade: uma análise sob a perspectiva materialista histórica. *Revista da Faculdade de Educação Física da UNICAMP, São Paulo*, v.10, n.1, p.133-153, 2012.
3. Toral, N. Slater, B. Silva, M. Consumo alimentar e excesso de peso de adolescentes de Piracicaba, São Paulo. *Revista de Nutrição de Campinas, São Paulo*, v.20, p.449-459, 2006.
4. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschner MCC, Abreu GAA, Barufaldi LA, Veiga GV, Schaan B, Silva TLN et al. ERICA: prevalências de hipertensão arterial e obesidade em adolescentes brasileiros. *Rev Saúde Pública*, v. 50(supl 1):9s, 2016.
5. ABESO. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica [acesso em Setembro de 2016]. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/>.
6. Marques-Lopes, I. Martínez, A. Moreno-Aliaga, M. Martínez, A. Aspectos genéticos da obesidade. *Revista Nutrição, Campinas*, v. 17, n. 3, p. 327-338, 2004.
7. Griffiths AJF, Wessler SR, Lewontin RC, Carroll SB. *Introdução à genética*. 10ª Ed. Rio de Janeiro: Guanarabara Koogan, 2013.
8. Fernandes, A. E. Fujiwara, C. T. H.; De Melo, M. E. Genética: Causa Comum de Obesidade. *Revista Abeso*, v. 54, n. 11, 2011.
9. Alves, L; Nogueira, S. Costa, I. Godoy, S. Leptina, hipertensão arterial e obesidade: importância das ações de enfermagem. *Acta Paulista de Enfermagem, São Paulo*, v.23, p.286-290,2010.



10. Bender N, Allemann N, Marek D, Vollenweider P, Waeber G, Mooser V, Egger M, Bochud M. Association between Variants of the Leptin Receptor Gene (LEPR) and Overweight: A Systematic Review and an Analysis of the CoLaus Study. *PLoS ONE*, v. 6, n. 10, p. 1-14, 2011.
11. Mizuta E, Kokubo Y, Yamanaka I, Miyamoto Y, Okayama A, Yoshimasa Y, Tomoike H, Morisaki H, Morisaki T. Leptin Gene and Leptin Receptor Gene Polymorphisms Are Associated with Sweet Preference and Obesity. *Hypertens Res*, v. 31, n. 6, p. 1069-1077, 2008.
12. Abd El-Aziz TA¹, Mohamed RH, Mohamed RH, Pasha HF. Leptin, leptin gene and leptin receptor gene polymorphism in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Vessels*, v. 27, p. 271-279, 2012.
13. Dias NF, Fernandes AE, Melo ME, Reinhardt HL, Cercato C, Villares SM, Halpern A, Mancini MC. Lack of mutations in the leptin receptor gene in severely obese children. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 56, n. 3, p. 178-183, 2012.
14. Oliveira Rd, Cerda A, Genvigir FD, Sampaio MF, Armaganijan D, Bernik MM, Dorea EL, Hirata MH, Hinuy HM, Hirata RD. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 57, n. 9, p. 677-684, 2013.
15. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism Clinical and Experimental*, v. 64, p. 13 – 23, 2015.
16. Steemburgo T, Azevedo MJ, Martínez JA. Gene-nutrient interaction and its association with obesity and *diabetes mellitus*. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 53, n. 5, p. 497-508, 2009.
17. Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie*, v. 94, n.10, p. 2111-5, 2012.
18. Chavarria-Avila E, Vázquez-Del Mercado M, Gomez-Bañuelos E, Ruiz-Quezada SI, Castro-Albarran J, Sánchez-López L, Martín-Marquez BT, Navarro-Hernández RE. The Impact of LEP G-2548A and LEPR Gln223Arg Polymorphisms on Adiposity, Leptin, and Leptin-Receptor Serum Levels in a Mexican Mestizo Population. *BioMed Research International*, v. 2015, p. 1-10, 2015.
19. Omezzine A, Rejeb J, Rebhi L, Ouedrani A, Ben Rejeb N, Nabli N, Ben Abdelaziz A, Bouslama A. Relationship Between Leptin G2548A and Leptin Receptor Q223R Gene Polymorphisms and Obesity and Metabolic Syndrome Risk in Tunisian Volunteers. *Genet Test Mol Biomarkers*, v. 16, n. 7, 726–733, 2012.
20. Hu D, Xu T, Li J, Wang W, Lu X. Advances in the relationship between leptin and hypertensive-left ventricular hypertrophy. *J Cent South Univ (Med Sci)*, v. 40, n.7, p. 811-815, 2015.
21. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M, Sienkiewicz E, Dardeno TA, Kim SY, Hamnvik OP, Koniaris A. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v. 301, p. E567-84, 2011.
22. Fan SH, Say YH. Leptin and leptin receptor gene polymorphisms and their association with plasma leptin levels and obesity in a multi-ethnic Malaysian suburban population. *J Physiol Anthropol*, v. 33, n. 1, p. 1- 15, 2014.
23. Angeli CB¹, Kimura L, Auricchio MT, Vicente JP, Mattevi VS, Zembrzuski VM, Hutz MH, Pereira AC, Pereira TV, Mingroni-Netto RC. Multilocus analyses of seven candidate genes suggest interacting pathways for obesity-related traits in Brazilian populations. *Obesity (Silver Spring)*, v. 19, p. 1244-51, 2011.



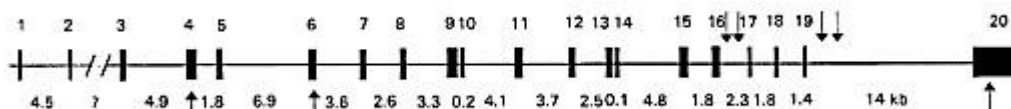
24. Furusawa T, Naka I, Yamauchi T, Natsuhara K, Kimura R, Nakazawa M, Ishida T, Nishida N, Eddie R, Ohtsuka R, Ohashi J. The serum leptin level and body mass index in Melanesian and Micronesian Solomon Islanders: focus on genetic factors and urbanization. *Am J Hum Biol*, v. 23, p. 435-44, 2011.
25. Zandoná MR, Rodrigues RO, Albiero G, Campagnolo PD, Vitolo MR, Almeida S, Mattevi VS. Polymorphisms in LEPR, PPARG and APM1 genes: associations with energy intake and metabolic traits in young children. *Arq Bras Endocrinol Metab*, v. 57, n. 8, 2013.
26. Suriyaprom K, Tungtrongchitr R, Thawnasom K. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, v. 6, n. 6, p. 1-9. 2014.
27. Tabassum R, Mahendran Y, Dwivedi OP, Chauhan G, Ghosh S, Marwaha RK, Tandon N, Bharadwaj D. Common variants of IL6, LEPR, and PBEF1 are associated with obesity in Indian children. *Diabetes*, v. 61, p. 626-31, 2012.
28. Schuch JB, Voigt F, Maluf SW, Andrade M. Nutrigenética: a interação entre hábitos alimentares e o perfil genético individual. *R. bras. Bioci.*, v. 8, n. 1, p. 73-84, 2010.
29. Genellhu VA, Celoria BMJ, Pimentel MMG, Duarte SFP, Cabello PH, Francischetti EA. Association of a Common Variant of the Leptin Gene With Blood Pressure in an Obese Brazilian Population. *American Journal of Hypertension*, v. 22, n. 5, p. 577-580, 2009.
30. Thompson, DB; Ravussin, E; Benett, PH; Bogardus C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum Mol Genet*. v.6, p. 675-679, 1997.
31. Jequier, E. Leptin signaling, adiposity and energy balance. *Ann New York Academy of Science*. v.967, p.379-388, 2002.
32. Collares, R. Salgado, W. Tirapelli, D. Santos, J. The expression of LEP, LEPR, IGF1 and IL10 in obesity and the relationship with microRNAs. *Plos one*, São Paulo, v.09, 2014.
33. Wauters, M. Merters, I. Chagnon, T. et al. Polymorphism in the leptin receptor gene, body composition and fat distribution in over weight and obese women. *International Journal of Obesity*. v.25, p.714-720, 2001.
34. Van Rossum, C. Hoebee, B. Van Baak, M. Mars, M. Saris, W. Seidell, J. Genetic variation in the leptin receptor gene, leptin and weight gain in Young Dutch adults. *Obesity Research*, v.11, p.377-386, 2003.
35. Ramachandrapa S, Farooqi IS. Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest*. v. 121, p. 2080-6, 2011.
36. Mărginean CO, Mărginean C, Voidăzan S, Meliț L, Crauciuc A, Duicu C, Bănescu C. Correlations Between Leptin Gene Polymorphisms 223 A/G, 1019 G/A, 492 G/C, 976 C/A, and Anthropometrical and Biochemical Parameters in Children With Obesity: A Prospective Case-Control Study in a Romanian Population-The Nutrichild Study. *Medicine (Baltimore)*, v. 95, n. 12, p.e3115, 2016.
37. Şahin S, Rüstemoğlu A, Tekcan A, Taşliyurt T, Güven H, Yiğit S. Investigation of associations between obesity and LEP G2548A and LEPR 668A/G polymorphisms in a Turkish population. *Dis Markers*, v. 35, n. 6, p. 673-7, 2013.



38. Queiroz EM, Cândido AP, Castro IM, Bastos AQ, Machado-Coelho GL, Freitas RN. IGF2, LEPR, POMC, PPARG, and PPARGC1 gene variants are associated with obesity-related risk phenotypes in Brazilian children and adolescents. *Braz J Med Biol Res*, v. 48, n. 7, p. 595-602, 2015.
39. Yako YY, Fanampe BL, Hassan MS, Erasmus RT, van der Merwe L, van Rensburg SJ, Matsha TE. Association of cocaine- and amphetamine-related transcript, leptin and leptin receptor gene polymorphisms with anthropometric obesity phenotype indicators in South African learners. *J Nutrigenet Nutrigenomics*, v. 4, n. 4, p. 210-21, 2011.
40. Labayen I, Ruiz JR, Moreno LA, Ortega FB, Beghin L, DeHenauw S, Benito PJ, Diaz LE, Ferrari M, Moschonis G, Kafatos A, Molnar D, Widhalm K, Dallongeville J, Meirhaeghe A, Gottrand F; HELENA study group. The effect of ponderal index at birth on the relationships between common LEP and LEPR polymorphisms and adiposity in adolescents. *Obesity (Silver Spring)*, v. 10, n. 10, p. 2038-45, 2011.
41. Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Shabir F, Ayesha H, Philippe J, Durand E, Crouch H, Sand O, Ali M, Butt T, Rathore AW, Falchi M, Arslan M, Froguel P. Genetic variants in LEP, LEPR, and MC4R explain 30% of severe obesity in children from a consanguineous population. *Obesity (Silver Spring)*, v. 23, n. 8, p. 1687-95, 2015.
42. Saeed S, Bonnefond A, Manzoor J, Philippe J, Durand E, Arshad M, Sand O, Butt TA, Falchi M, Arslan M, Froguel P. Novel LEPR mutations in obese Pakistani children identified by PCR-based enrichment and next generation sequencing. *Obesity (Silver Spring)*, v. 22, n. 4, p. 1112-7, 2014.
43. Gill R, Cheung YH, Shen Y, Lanzano P, Mirza NM, Ten S, Maclaren NK, Motaghedi R, Han JC, Yanovski JA, Leibel RL, Chung WK. Whole-exome sequencing identifies novel LEPR mutations in individuals with severe early onset obesity. *Obesity (Silver Spring)*, v. 22, n. 2, p. 576-84, 2014.
44. Wauters M, Mertens I, Rankeinen T, Chasnou M, Bouchard C, Van Gaal L. Leptin receptor gene polymorphism are associated with insulin in obese women with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 86, n. 7, p. 3227-32, 2001.
45. Valladares M, Obregón AM, Weisstaub G, Burrows R, Patiño A, Ho-Urriola J, Santos JL. Association between feeding behavior, and genetic polymorphism of leptin and its receptor in obese Chilean children. *Nutr Hosp*, v. 31, n. 3, p. 1044-51, 2014.
46. Domínguez-Reyes T, Astudillo-López CC, Salgado-Goytia L, Muñoz-Valle JF, Salgado-Bernabé AB, Guzmán-Guzmán IP, Castro-Alarcón N, Moreno-Godínez ME, Parra-Rojas I. *Lipids Health Dis*, v. 13, n. 14, p. 106, 2015.
47. Dougkas A, Yaqoob P, Givens DI, Reynolds CK, Minihane AM. The impact of obesity-related SNP on appetite and energy intake. *Br J Nutr*, v. 110, n. 6, p. 1151-6, 2013.
48. Répásy J, Bokor S, Erhardt É, Molnár D. Association of Gln223Arg polymorphism of the leptin receptor gene with indicators of energy expenditure in obese children. *Nutrition*, v. 30, n. 7-8, p. 837-40, 2014.
49. Go MJ, Hwang JY, Jang HB, Heo L, Park TJ, Lee HJ, Park KH, Kang JH, Lee J, Han BG, Song J, Kim BJ. A genome-wide association study identifies a LEPR gene as a novel predisposing factor for childhood fasting plasma glucose. *Genomics*, v. 104, n. 6 Pt B, p. 594-8, 2014.
50. Clavijo MM, Garcés CFC. Obesidad y la resistencia a la leptina. *Gaceta Médica Boliviana*, v. 33, n. 1, p. 62-67, 2010.
51. Bouchard C. Gene-Environment Interactions in the Etiology of Obesity: Defining the Fundamentals. *Obesity*, v. 16, n. 3, p. S5-S10, 2008.

FIGURAS

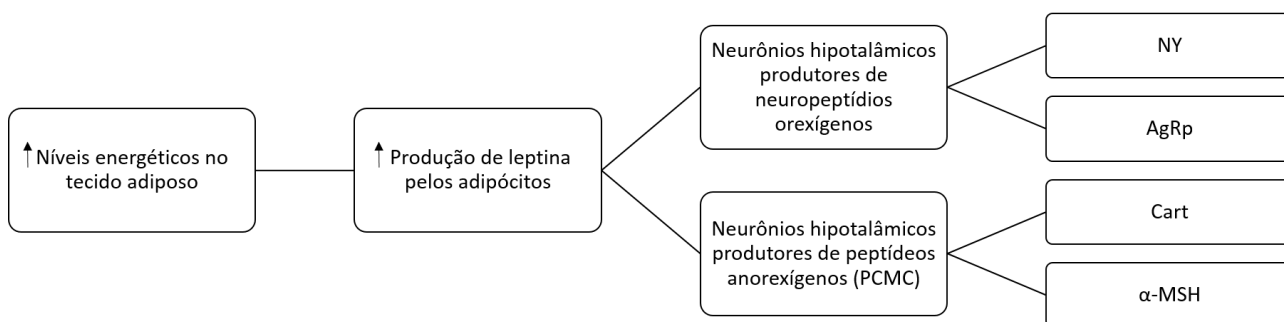
Figura 1. Representação do gene receptor de leptina.



Fonte: (Thompson, 1997).⁽¹⁷⁾

Legenda figura 1- O gene LEPR possui 3 domínios: o extracelular codificado pelos éxons 3 a 17, o transmembrânico pelo éxon 18 e o intracelular pelos éxons 19 e 20. São conhecidos três polimorfismos (mutações) no gene receptor de leptina até o momento: Gln223Arg no éxon 6, Lys109Arg no éxon 4, e Lys656Asn no éxon 14. A mutação no LEPR resulta em um processamento chamado *splicing* anormal de mRNA (ácido ribonucleico mensageiro) que gera um receptor sem domínios intracelular e transmembrânico.

Figura 2. Mecanismos de ação da leptina



Legenda figura 2. Mecanismos de ação da leptina. (A) um sensor monitora o nível de estoques de energia no tecido adiposo, regulando a produção de leptina; (B) centros hipotalâmicos recebem e integram a intensidade do sinal de leptina através de receptores; (C) a leptina se liga a receptores em duas populações de neurônios hipotalâmicos: os que sintetizam e liberam neuropeptídeos orexígenos e anabolizantes, como neuropeptídeo Y (NY) e o peptídeo agouti-relacionado (AgRP); e os que codificam os peptídeos anorexígenos hormônio estimulante α -melanócito derivado da pró-opiomelancortina (PCMC), como o transcrito regulado por cocaína e anfetamina (CART) e peptídeo - melanocortinas, tais como estimulante de melanócito alfa-hormona (alfa-MSH). O NY é um neurotransmissor que age como redutor de apetite, aumentando a termogênese pela ativação do sistema nervoso simpático. A deficiência de leptina (mutação do gene da leptina) ou a resistência à ação da leptina (mutação do LEPR) resulta em aumento do NY no hipotálamo. Quando a leptina é ineficaz para reduzir a produção de NY, um círculo vicioso se estabelecerá, originando um fenótipo marcado pela deposição de gordura ou obesidade, dependente da ingestão alimentar⁽²⁷⁾.