

## Frequência de polimorfismos do gene *TMEM18* numa população de crianças participantes de um estudo de coorte em Salvador, BA

### *Polymorphism frequency of TMEM18 gene in a population of children participating in a cohort study in Salvador, BA*

Maria Eduarda Villar<sup>1</sup>, Fabiane Tavares Carrijo<sup>2</sup>, Helton Estrela Ramos<sup>3</sup>, Camila Alexandrina Viana de Figueiredo<sup>4\*</sup>, Maurício Lima Barreto<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Mestranda em Processos Interativos de Órgãos e sistemas, Universidade Federal da Bahia.

<sup>2</sup>Mestranda em Processos Interativos de Órgãos e Sistemas.;<sup>3</sup> PhD, Professor Adjunto do Departamento de Biorregulação e do Programa de Pós-Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas UFBA.;<sup>4</sup> Doutora em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas. Pós-Doutora pela Johns Hopkins University.;<sup>5</sup> Professor Titular do Instituto de Ciências Coletiva da Universidade Federal da Bahia. Doutor em Epidemiologia pela Universidade de Londres

#### Resumo

**Introdução:** o *TMEM18* é um gene localizado no cromossomo 2p25.3. A recente ligação deste gene à obesidade tem sido replicada em diversos estudos de associação genômica para algumas variantes alélicas. O presente artigo analisou as frequências alélicas e genotípicas de polimorfismos no gene *TMEM18* numa amostra da população de Salvador – BA, e a diferença das MAFs encontradas em relação às principais populações que respondem pela composição étnica do Brasil – ameríndios, africanos e europeus. **Metodologia:** participaram deste estudo 1308 crianças com idade entre 4 a 11 anos, integrantes de um estudo de coorte do projeto *Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America* (SCAALA). Para a genotipagem dos indivíduos foi utilizado o painel comercial Illumina Human Omni 2, com aproximadamente 2.5 milhões de marcadores. Utilizamos os softwares PLINK (PURCELL et al., 2007) e Haploview (BROAD Institute) para controle de qualidade dos SNPs e análise de agregação de haplótipos (Linkage Disequilibrium – LD>4.2%), respectivamente. **Resultados:** as variantes do gene *TMEM18* encontradas localizam-se na região 3'UTR (rs17729501, rs17042334, rs3187671) e intrônica (rs73153245, rs73153246, rs4241323, rs12990777, e rs2293084). Todos os polimorfismos estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg. As frequências dos alelos menos frequentes (MAFs) observadas (9% e 9,3%) foram para os SNPs rs17729501 e rs17042334, respectivamente. Os polimorfismos com as menores MAFs – rs17729501 (9%) e rs17729501 (9,3%) – apresentaram, simultaneamente, as menores frequências genotípicas para homocigose, 0,5% (C/C) e 0,8% (T/T), respectivamente. As maiores taxas de heterocigose observadas na população foram de 44% (A/C – rs2293084) e 47,3% (G/A – rs12990777) e correspondem às maiores frequências alélicas (rs2293084 – 34,9%; rs12990777 – 47,3%). Os SNPs rs3187671, rs73153245 e rs73153246 estão em desequilíbrio de ligação. **Conclusão:** as frequências alélicas obtidas para os SNPs, de uma forma geral, diferiram das frequências registradas para populações de referência. O presente trabalho contribuiu com informações sobre a ocorrência de polimorfismos no *TMEM18* na população brasileira, bem como com as frequências alélicas dos SNPs analisadas para os futuros estudos do tipo GWAS.

**Palavras-chave:** Polimorfismo. Obesidade. Frequência.

#### Abstract

**Introduction:** the *TMEM18* is a gene located on chromosome 2p25.3. The recent connection of this gene to obesity has been replicated in several studies of genomic association to some allelic variants. This article analyzed the genotype and allele frequencies of polymorphisms in the *TMEM18* gene in a sample of the population of Salvador, Bahia, and the difference of the MAFs (Minor Allele Frequency) found in relation to the main populations that account for the ethnic composition of Brazil, such as Amerindians, Africans and Europeans. **Methodology:** 1308 children, aged between 4 and 11 years old, participated in this study, members of a cohort study of SCAALA project (*Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America*). For the genotyping of individuals was used the Illumina Human Omni 2 commercial panel, with approximately 2.5 million markers. The Plink (Purcell et al., 2007) and Haploview (Broad Institute) softwares were used for quality control of SNPs and haplotypes aggregation analysis (Linkage Disequilibrium – LD> 4.2%), respectively. **Results:** *TMEM18* gene variants found are located in region 3'UTR (rs17729501, rs17042334, rs3187671) and intron (rs73153245, rs73153246, rs4241323, rs12990777, and rs2293084). All polymorphisms are in Hardy-Weinberg equilibrium. The frequencies of alleles less frequent (MAFs) observed (9% and 9.3%) were for the SNPs (single nucleotide polymorphism) rs17729501 and rs17042334 respectively. Polymorphisms with the smallest MAFs – rs17729501 (9%) and rs17729501 (9.3%) – presented at the same time, the smallest genotype frequencies for homozygous, 0.5% (C/C) and 0.8% (T/T) respectively. The highest rates of heterozygosity observed in the population were 44% (A / C – rs2293084) and 47.3% (G/A – rs12990777), and correspond to the largest allele frequencies (rs2293084 – 34.9% and rs12990777 – 47.3%). The SNPs rs3187671, rs73153245 and rs73153246 are in linkage disequilibrium.

**Conclusion:** the allele frequencies obtained for SNPs, in general, differed of frequencies recorded for reference populations. The present work has contributed with information on the occurrence of polymorphisms in the *TMEM18* in Brazil's population, as well as with the allele frequencies of SNPs analyzed for future studies of the GWAS type.

**Keywords:** Polymorphisms. Obesity. Frequency.

**Correspondente/Corresponding:** – \*Camila Alexandrina Viana de Figueiredo – Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia. – Endereço: Av. Reitor Miguel Calmon s/n, Vale do Canela, Salvador, Ba. CEP: 40.110-100. – Tel: (071) 98870-5227 – E-mail: cavfigueiredo@gmail.com

## INTRODUÇÃO

A variação genética humana entre dois indivíduos é estimada em um par de bases a cada 1000 nucleotídeos, sendo a maior parte destas diferenças classificadas como polimorfismo de base única (do inglês, *single-nucleotide-polymorphism*, *SNP*) em que frequência alélica mínima na população é de 1% (BROOKES, 1999; SACHIDANANDAM et al., 2001; SCHNEIDER et al., 2003). Outros tipos de polimorfismos, tais como diferenças no número de cópias, deleções, inserções, duplicações e rearranjos ocorrem com menor frequência (BORGES-OSÓRIO; ROBINSON, 2013). Os SNPs são gerados por substituição de uma única base e caracterizam-se por apresentarem-se majoritariamente na forma bialélica (CASCI, 2010). Tais polimorfismos constituem, portanto, importantes marcadores moleculares autossômicos que permitem discernir entre pequenas diferenças individuais, tanto dentro da população quanto entre populações distintas (CHOUDHURY et al., 2014; HEAP et al., 2009; SHASTRY, 2009).

As consequências funcionais dos polimorfismos estão relacionadas à sua localização ao longo do cromossomo, bem como ao tipo de alteração (sinônima ou não sinônima). Polimorfismos não funcionais podem ocorrer em regiões codificantes e não codificantes, ao passo que os ditos funcionais sucedem nas porções codificantes e reguladoras do DNA (região promotora; 5'UTR, 3'UTR, regiões de splicing, introns) (VIGNAL et al., 2002).

A variação genética, nomeadamente do tipo SNP, pode modular a expressão de um gene, desempenhando, assim, um importante papel na variação fenotípica do indivíduo e na sua susceptibilidade a determinadas doenças (PASTINEN; GE; HUDSON, 2006).

Diversos SNPs, através de estudo de associação ampla do genoma (GWAS), vem sendo associados a doenças complexas, como diabetes, hipertensão e obesidade (FRANSEN et al., 2010; HEAP et al., 2009; SHASTRY, 2009). O consórcio GIANT (WILLER et al., 2009) genotipou importantes variantes associadas à obesidade em dois *loci* já descritos para os genes *FTO* e *MC4R*, tendo proposto pela primeira o gene *TMEM18* como um importante *locus* relacionado à doença. Os resultados da metanálise apresentaram forte associação do SNP rs6548238, localizado próximo ao gene *TMEM18*, com o aumento do Índice de Massa Corporal (IMC) e peso corporal.

O *TMEM18* é um gene localizado no cromossomo 2p25.3 que codifica uma proteína transmembrana envolvida na resposta migratória de células precursoras neurais para as células da glia (JURVANSUU et al., 2008). É expresso ubiquamente em muitos tecidos e, predominantemente, nas células neurais e principais regiões do cérebro (ALMÉN et al., 2010; WIEMERSLAGE et al., 2016). A recente ligação do gene *TMEM18* à obesidade tem sido corroborada tanto para o SNP rs6548238, quanto para outros polimorfismos localizados nas proximidades do *TMEM18* (ALMÉN et al., 2010; HOTTA et al., 2009; LIU et al., 2014; ZHAO et al., 2009). A tabela 1 apresenta os resultados replicados em outras populações para o SNP

rs6548238, bem como algumas variantes adicionais através de estudos do tipo GWAS, genes candidatos e estudos de sequenciamento.

No Brasil, os inquéritos nacionais realizados nas últimas décadas (IBGE, 2010) revelam aumento da ocorrência do sobrepeso e da obesidade em crianças e adolescentes, indicando a tendência epidêmica do problema. Fatores genéticos e ambientais podem estar associados à ocorrência de excesso de peso (ALBERGA et al., 2012), entretanto, possivelmente a interação entre ambos os fatores possa explicar tamanha prevalência desta condição nos dias de hoje.

Mais de 800 SNPs já estão descritos para o gene *TMEM18* em humanos, no banco de dados do NCBI e, até a presente data, não existem dados sobre os tipos e as frequências destes polimorfismos na população brasileira. O presente artigo analisou as frequências alélicas e genotípicas de polimorfismos no gene *TMEM18* numa população de crianças participantes de um estudo de coorte em Salvador – BA.

**Tabela 1 – Polimorfismos associados à obesidade – *TMEM18***

SNPs	Variável	Tipo de estudo	População estudada	Referência
rs6548238, rs756131	Privação alimentar, aumento peso corporal	Gene candidato	Europeia	(ALMÉN et al., 2010)
rs2867125, rs6548238, rs4854344, rs7561317	Triglicérides, colesterol total, HDL, glicose, IMC, Pressão sanguínea,	Gene candidato	Asiática (nipônica)	(HOTTA et al., 2009)
rs186019316, rs7596758	IMC	Sequenciamento	Europeia	(LIU et al., 2014)
rs2867125, rs7561317, rs4854344	IMC, peso corporal	GWAS	Norte-americanos com ancestralidade europeia	(ZHAO et al., 2009)
rs4854344, rs6548238, rs286712	IMC	Associação	Europeia	(ROSSET et al., 2016)

**Abreviações:** HDL, lipoproteína de alta densidade; IMC, índice de massa corporal.

## METODOLOGIA

Foram incluídas neste estudo 1308 crianças com idade entre 4 a 11 anos, residentes na cidade de Salvador no ano de 2005. Os participantes da pesquisa integraram um estudo de coorte do projeto *Social Changes, Asthma and Allergy in Latin America* (SCAALA). Para maiores informações sobre esta coorte, consultar Barreto et al. (2006).

Durante este período foram coletadas amostras de sangue periférico para análise de varredura genômica e aplicado um questionário contendo fatores demográficos (sexo, idade), fatores maternos, pré-natais e nutricionais (características da dieta, acompanhamento pré-natal, amamentação, peso ao nascer e IMC).

A extração do DNA a partir do sangue periférico, foi realizada conforme descrito por Figueiredo et al. (2013).

Para a genotipagem dos indivíduos foi utilizado o painel comercial IlluminaHumanOmni2.5-8 Kit BeadChip (www.illumina.com) com aproximadamente 2.5 milhões de marcadores. Os dados fazem parte do Consórcio EPIGEN-Brasil (KEHDY et al., 2015).

A partir do banco de dados da genotipagem, selecionamos o gene *TMEM18*, originalmente apresentando treze polimorfismos. Utilizamos o software PLINK (PURCELL et al., 2007) para controle de qualidade dos SNPs, com os seguintes parâmetros: taxa de chamada da genotipagem (*call rate*) inferior a 0,98; desvio do equilíbrio de *Hardy-Weinberg* com valor de *p* inferior a  $10^{-3}$  (para excluir possíveis alelos mutantes e determinar as frequências genotípicas); valor de *p* para o alelo de menor frequência (*MinorAlleleFrequency*, MAF) < 0,05, *Mind* = 0.1 e *Geno* = 0.1.

Para o estudo de agregação dos haplótipos, foi utilizado o programa *Haploview* (BROAD Institute), com valor de *Linkage Disequilibrium* – LD > 4.2%. Tendo em vista uma estimativa menos tendenciosa do desequilíbrio de ligação (DL) superestimada por pares de SNPs com baixa

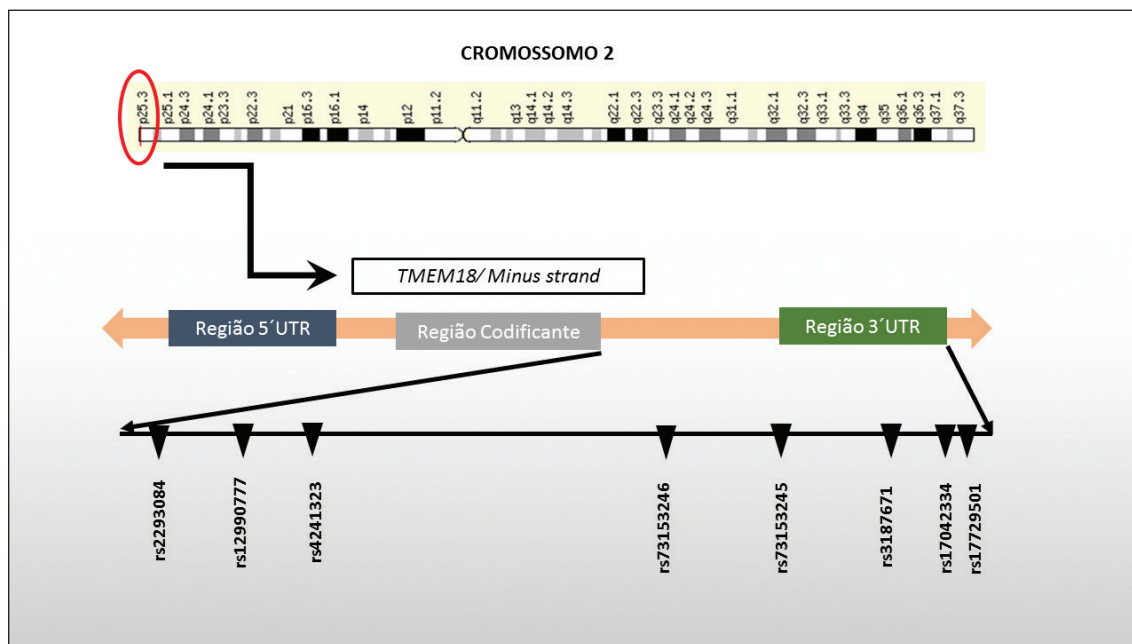
frequência de alelos, foi usado o *r2* a fim de avaliar o efeito das MAFs sobre o cálculo do coeficiente de desequilíbrio.

## RESULTADOS

A tabela 2 apresenta a distribuição alélica dos oito polimorfismos de nucleotídeo único encontrados na população estudada. De acordo com a base de dados da plataforma dbSNP (*Short Genetic Variation*) do NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/), as variações observadas localizam-se na região 3' UTR (rs17729501, rs17042334, rs3187671) e intrônica do gene *TMEM18* (rs73153245, rs73153246, rs4241323, rs12990777, e rs2293084 – 2KB a montante), conforme ilustradas na figura 1.

As frequências dos alelos menos frequentes (MAFs) observadas (9% e 9,3%) foram para os polimorfismos rs17729501 e rs17042334, respectivamente. Os SNPs rs4241323, rs2293084 e rs12990777 apresentaram os maiores MAFs dentro da amostra populacional, com os respectivos percentuais de 21,2%, 34,9% e 39,4%.

Figura 1 – Representação esquemática da localização dos polimorfismos do gene *TMEM18*



As frequências genotípicas dos SNPs estão apresentadas na tabela 3. Todos os polimorfismos estão em equilíbrio de Hardy-Weinberg. O SNP rs4241323 apresentou a maior frequência de homocigotos para o alelo alternativo da população (A/A 49,1%). O menor número de homocigotos (C/C 0,5%) descrito foi para o SNP rs17729501. Os homocigotos dos alelos com as maiores frequências da variação nucleotídica – SNPs rs229308 (34,9%) e rs12990777 (39,4%) – apresentaram as respectivas taxas intermédias de homocigose de 12,9% e 15,8%. Os poli-

morfismos com as menores MAFs – rs17729501 (9%) e rs17729501 (9,3%) – apresentaram, simultaneamente, as menores frequências genotípicas para homocigose, 0,5% (C/C) e 0,8% (T/T), respectivamente. As maiores taxas de heterocigose observadas na população foram de 44% (A/C – rs2293084) e 47,3% (G/A -rs12990777). Tais SNPs apresentaram as maiores frequências alélicas (rs2293084 – 34,9%; rs12990777 – 47,3%).

Como mostrado na figura 2, apenas três SNPs (rs3187671, rs73153245 e rs73153246) estão em dese-

quilíbrio de ligação, apresentando alto grau de associação não aleatória entre os alelos. Os SNPs rs73153245 e rs73153246 apresentam o maior DL, 99%.

Figura 2 – Haplótipo da região 2p25.3 na população estudada

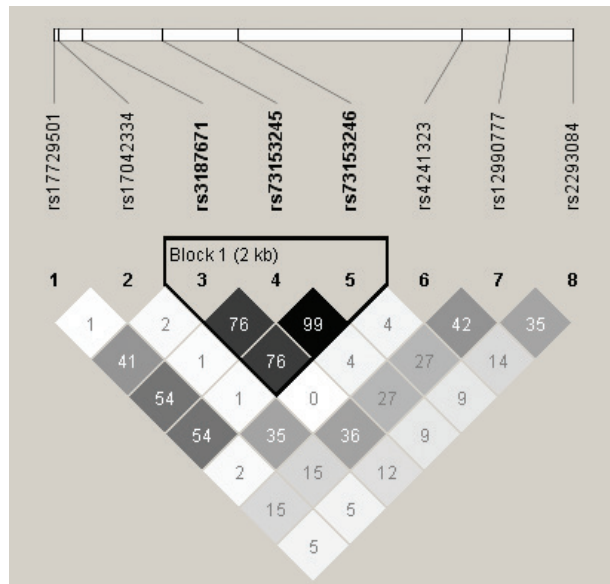


Tabela 2 – Frequência alélica dos polimorfismos no gene TMEM18

SNP	Posição cromossomo	A1	A2	MAF	Região gênica
rs17729501	668618	C	T	0.090	Região 3'UTR
rs17042334	668685	T	C	0.093	Região 3'UTR
rs3187671	669023	T	C	0.192	Região 3'UTR
rs73153245	670125	T	C	0.154	Intron
rs73153246	671180	G	A	0.153	Intron
rs4241323	674297	A	G	0.212	Intron
rs12990777	674963	G	A	0.394	Intron
rs2293084	675831	A	C	0.349	Intron, 2KB a montante

Abreviações: A1, Alelo alternativo; A2, Alelo ancestral; MAF, frequência do menor alelo; CHR, cromossomo.

Tabela 3 – Distribuição genotípica dos polimorfismos no gene TMEM18, MAF e p value o equilíbrio de Hardy-Weinberg

SNP	Frequência genotípica	MAF	p value
rs17729501	C/C 0,5% (2)	9%	0.309
	C/T 17% (222)		
	T/T 82,5% (1079)		
rs17042334	T/T 0,8% (10)	9,3%	0.745
	T/C 17% (224)		
	C/C 82,2% (1075)		
rs3187671	T/T 4,3% (56)	19,2%	0.181
	T/C 29,9% (391)		
	C/C 65,8% (860)		
rs73153245	T/T 2,8% (37)	15,4%	0.203
	T/C 25,1% (329)		
	C/C 72,1% (942)		

SNP	Frequência genotípica	MAF	p value
rs73153246	G/G 2,8% (37)	15,4%	0.166
	G/A 24,9% (326)		
	A/A 72,3% (943)		
rs4241323	A/A 49,1% (63)	21,2%	0.405
	A/G 3,8% (420)		
	G/G 63,1% (799)		
rs12990777	G/G 15,8% (207)	39,4%	0.728
	G/A 47,3% (619)		
	A/A 36,9% (482)		
rs2293084	A/A 12,9% (169)	34,9%	0.248
	A/C 44% (576)		
	C/C 43,1% (564)		

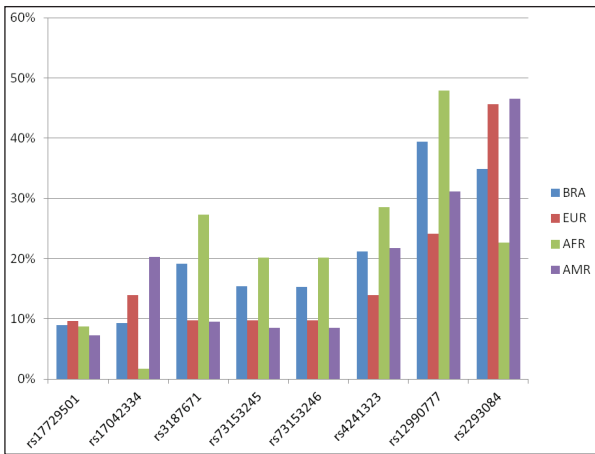
A tabela 4 compara as frequências do menor alelo (MAF) da população brasileira, mediante dados da amostra genotipada neste estudo, em relação aos principais grupos raciais que respondem pela composição étnica do Brasil – ameríndios, africanos e europeus. As frequências dos menores alelos para cada população de referência foram obtidas no site do projeto 1000 Genomas (<http://www.1000genomes.org/>).

A figura 3 mostra a comparação das frequências do menor alelo para as populações, ressaltando a semelhança da amostra estudada com as três populações formadoras para o SNP rs17729501. Os polimorfismos rs73153245 e rs73153246 apresentaram basicamente as mesmas MAFs para a população estudada e as de referência, com valores semelhantes aos do SNP rs318767. Todas as frequências alélicas das variantes do gene TMEM18 genotipadas apresentaram valores médios em relação às MAFs globais. O menor alelo encontrado nos polimorfismos descritos na população estudada é o mesmo para as populações europeia, africana e ameríndia, exceto para o SNP rs12990777, cujo alelo alternativo difere na população africana em relação às demais.

Tabela 4 – Valores de MAF da população estudada comparados com caucasianos, africanos e ameríndios

SNP	BRA (Genótipo) (MAF)	EUR (Genótipo) (MAF)	AFR (Genótipo) (MAF)	AMR (Genótipo) (MAF)
rs17729501	C/T	C/T	C/T	C/T
	C=9%	C=9,7%	C=8,7%	C=7,3%
rs17042334	T/C	T/C	T/C	C/T
	T=9,3%	T=14%	T=1,7%	T=20,3%
rs3187671	T/C	A/G	A/G	A/G
	T=19,2%	A=9,8%	A=27,3%	A=9,5%
rs73153245	T/C	C/T	C/T	C/T
	T=15,4%	T=9,8%	T=20,2%	T=8,5%
rs73153246	G/A	A/G	A/G	A/G
	G=15,4%	G=9,8%	G=20,2%	G=8,5%
rs4241323	A/G	A/G	A/G	A/G
	A=21,2%	A=14%	A=28,6%	A=21,8%
rs12990777	G/A	A/G	A/G	A/G
	G=39,4%	G=24,1%	A=47,9%	G=31,1%
rs2293084	A/C	A/C	A/C	A/C
	A=34,9%	A=45,6%	A=22,7%	A=46,5%

**Figura 3** – Distribuição genotípica dos SNPs da população estudada comparando com as populações do banco de dados (dados retirados do Projeto 1000 Genomas)



## DISCUSSÃO

Tendo em conta a elevada miscigenação na população brasileira, o presente estudo analisou as frequências alélicas e genotípicas de polimorfismos no gene *TMEM18* e a diferença das MAFs encontradas em relação às principais populações que respondem pela composição étnica do Brasil – ameríndios, africanos e europeus. Todas as variantes encontradas estão em regiões reguladoras do cromossomo (intron e 3’UTR), não tendo sido ainda classificadas quanto à significância clínica de acordo com o banco de dados do dbSNP (*Short Genetic Variation*) do NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>).

Estudos do tipo GWAS e, posteriormente, de expressão gênica, se fazem necessários, a fim de verificar seus possíveis efeitos biológicos. A exemplo do gene *TNFR2*, cuja variante alélica na região 3’UTR, previamente associada à obesidade e resistência à insulina (FERNÁNDEZ-REAL et al., 2000) teve sua relação com a enfermidade corroborada após ensaios de clonagem de expressão (PUGA et al., 2005). O referido trabalho demonstrou que o aumento da desestabilização do mRNA e o consequente decaimento de sua taxa são devidos à presença destes haplótipos. Ademais, por ocorrerem em regiões não codificadoras do gene, estes polimorfismos são menos afetados por processos de seleção natural refletindo com mais acurácia a história evolutiva humana (ALVES; FORTUNA; TORALLES, 2008).

As maiores MAFs respondem pelas maiores distribuições genotípicas numa dada população. Excetuando-se os genótipos homocigotos das variantes menos frequentes (rs17729501, C/C e rs17042334, T/T), os demais SNPs, cujos valores de MAFs estão entre 15,3 % e 39,4%, representam alelos que favorecem estudos de associação genética. Análises de GWAS podem ainda detectar associações significativas devido ao DL com possíveis mutações causais que afetem características de interesse (MEUWISSEN; HAYES; GODDARD, 2001). As frequên-

cias alélicas e genotípicas das variantes rs73153245 e rs73153246 são idênticas (tabela 3) e bastante semelhantes ao SNP rs318767, corroborando a formação do bloco haplotípico pelos referidos SNPs (figura 2). O elevado DL entre as variantes permitirá a avaliação de apenas um dos SNPs em estudos de genes candidatos, com posteriores inferências às outras duas variantes em *tagSNP*.

O Brasil tem sido um modelo clássico para estudos de genética de populações no tocante às misturas étnicas (FREIRE-MAIA, 1967). A população brasileira é caracterizada por *background* genético de três populações parentais (caucasianos, africanos e ameríndios) com diversos padrões de mistura e diferentes graus de influência em cada região do país (KEHDY et al., 2015; PARRA et al., 2003).

Embora as frequências da maioria dos alelos da população brasileira genotipada apresente certa heterogeneidade em relação à população global de referência (tabela 3), observa-se que as MAFs encontradas para os SNPs estudados são valores intermédios das três populações que estão na gênese do *pool* genético da população brasileira atual. Em um estudo que avaliou o efeito das variações genéticas na região cromossômica 17q21, mostrou-se haver pouca influência da população indígena nativa – Katiriana e Suruí – na ancestralidade brasileira, sendo a maior parte do contributo da carga genética nacional oriunda das populações europeia e africana (COSTA, 2014). Contudo, é preciso ressaltar o insuficiente conhecimento genético acerca das populações indígenas brasileiras e a ausência de ferramentas analíticas que sejam representativas destas populações. No Brasil, existem restrições legais (Lei N.6.001/73), as quais dispõem sobre o Estatuto do Índio para a pesquisa com estas etnias, o que constitui um importante fator limitante na construção de um banco de dados com vistas a uma análise genética mais incisiva da ascendência ameríndia nativa da população brasileira.

As diferenças do impacto da ascendência genética são decorrentes de *loci* genéticos com frequências alélicas diferenciadas entre africanos, europeus e nativos americanos, bem como às ondas de imigração heterogêneas de várias partes da África e da Europa, com consequente declínio das populações nativas mais expostas aos imigrantes e uma mistura variável entre os grupos (RUIZ-LINARES et al., 2014). Vale ressaltar que a grande extensão territorial do Brasil, onde as constantes emigrações levam a uma heterogeneidade filogeográfica dentro do país, os resultados para a região nordeste podem não ser replicados para outras regiões do território nacional, tal como verificado para outros polimorfismos (AMADOR et al., 2016).

## CONCLUSÕES

As frequências alélicas obtidas para os SNPs de uma forma geral diferiram das frequências registradas das populações ancestrais de referência, apresentando valores intermédios ou mistos em relação a estas.

À medida que estas variantes comuns são responsáveis pela maior heterozigosidade na população, será

importante realizar estudos do tipo GWAS a fim de avaliar o impacto potencial sobre a variação da característica fenotípica relativos à obesidade na população estudada. A distribuição genotípica se mostrou em equilíbrio de Hardy-Weinberg para todos os SNPs, sendo, portanto, bons marcadores para tais estudos de associação. O presente trabalho contribuiu com novas informações acerca de dados genéticos da população brasileira, bem como com as frequências alélicas dos SNPs analisados para os futuros estudos do tipo GWAS.

É de referir ainda a peculiar diversidade na formação histórica da população do Nordeste, cuja ascendência africana é de 50,8%, em oposição a 42,8% e 6,4% de ancestralidades europeia e ameríndia, respectivamente (ALEXANDER; NOVEMBRE; LANGE, 2009; KEHDY et al., 2015). Além disso, deve-se levar em consideração as diversas variáveis que compõem o estilo de vida e que parecem ter o poder, em alguns casos, de minimizar a ação do fator genético.

## REFERÊNCIAS

1. ALBERGA, A. S. et al. Overweight and obese teenagers: why is adolescence a critical period? *Pediatr. Obes.*, Oxford, v. 7, n. 4, p. 261-273, Aug., 2012.
2. ALEXANDER, D. H.; NOVEMBRE, J.; LANGE, K. Fast model-based estimation of ancestry in unrelated individuals. *Genome Res.*, New York, v. 19, p. 1655-1666, 31 July, 2009.
3. ALMÉN, M. S. et al. The obesity gene, TMEM18, is of ancient origin, found in majority of neuronal cells in all major brain regions and associated with obesity in severely obese children. *BMC med. genet.*, London, v. 11, p. 58, 2010.
4. ALVES, C.; FORTUNA, C. M. M.; TORALLES, M. B. P. A Aplicação e o Conceito de Raça em Saúde Pública: Definições, Controvérsias e Sugestões para Uniformizar sua Utilização nas Pesquisas Biomédicas e na Prática Clínica. *Gaz. Méd. Bahia*, v. 74, n. 1, p. 92-115, 9 out., 2008.
5. AMADOR, M. A. T. et al. Distribution of allelic and genotypic frequencies of IL1A, IL4, NFKB1 and PAR1 variants in Native American, African, European and Brazilian populations. *BMC Res. Notes*, London, v. 9, n. 101, p. 2-8, 16 Feb., 2016.
6. BARRETO, M. L. et al. Risk factors and immunological pathways for asthma and other allergic diseases in children: background and methodology of a longitudinal study in a large urban center in Northeastern Brazil (Salvador-SCAALA study). *BMC Pulm. Med.*, London, v. 6, p. 15, 23 June, 2006.
7. BORGES-OSÓRIO, M. R.; ROBINSON, W. M. *Genética Humana*. 3.ed. [s.l.]: Artmed, 2013.
8. BROOKES, A. J. The essence of SNPs. *Gene*, Amsterdam, v. 234, n. 2, p. 177-186, 8 July, 1999.
9. CASCI, T. Population genetics: SNPs that come in threes. *Nat. Rev. Genet.*, London, v. 11, n. 1, p. 8, Jan., 2010.
10. CHOUDHURY, A. et al. Population-specific common SNPs reflect demographic histories and highlight regions of genomic plasticity with functional relevance. *BMC Genomics*, London, v. 15, n. 437, p. 2-20, 2014.
11. COSTA, G. N. O. *Epidemiologia genética dos sintomas de asma e atopia em crianças de um centro urbano da América Latina*. 2014. 109 f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador-BA, 2014.
12. FERNÁNDEZ-REAL, J. M. et al. Polymorphism of the tumor necrosis factor-alpha receptor 2 gene is associated with obesity, leptin levels, and insulin resistance in young subjects and diet-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, Alexandria, v. 23, n. 6, p. 831-837, June, 2000.
13. FIGUEIREDO, C. A. et al. Environmental conditions, immunologic phenotypes, atopy, and asthma: new evidence of how the hygiene hypothesis operates in Latin America. *J. Allergy Clin. Immunol.*, St. Louis, v. 131, n. 4, p. 1064-1068, Apr., 2013.
14. FRANSEN, K. et al. Analysis of SNPs with an effect on gene expression identifies UBE2L3 and BCL3 as potential new risk genes for Crohn's disease. *Hum. Mol. Genet.*, Oxford, v. 19, n. 17, p. 3482-3488, 1 Sept., 2010.
15. FREIRE-MAIA, N. *Populações Brasileiras: aspectos demográficos, genéticos e antropológicos* [por] F. M. Salzano E N. Freire-Maia. [s.l.: s.n., s.d.].
16. HEAP, G. A. et al. Complex nature of SNP genotype effects on gene expression in primary human leucocytes. *BMC Med. Genomics*, Oklahoma, v. 2, n. 1, p. 1-13, 2009.
17. HOTTA, K. et al. Association between obesity and polymorphisms in SEC16B, TMEM18, GNPDA2, BDNF, FAIM2 and MC4R in a Japanese population. *J. Hum. Genet.*, Tokyo, v. 54, n. 12, p. 727-731, Dec. 2009.
18. IBGE. *Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil*. Pesquisa de Orçamento Familiar – POF 2008-2009. Rio de Janeiro, 2010.
19. JURVANSUU, J. et al. Transmembrane Protein 18 Enhances the Tropism of Neural Stem Cells for Glioma Cells. *Cancer Res.*, Baltimore, v. 68, n. 12, p. 4614-4622, 15 June, 2008.
20. KEHDY, F. S. G. et al. Origin and dynamics of admixture in Brazilians and its effect on the pattern of deleterious mutations. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Washington, v. 112, n. 28, p. 8696-8701, 14 July, 2015.
21. LIU, C. T. et al. Sequence variation in TMEM18 in association with body mass index: Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium Targeted Sequencing Study. *Circ. Cardiovasc. Genet.*, v. 7, n. 3, p. 344-349, June, 2014.
22. MEUWISSEN, T. H. E.; HAYES, B. J.; GODDARD, M. E. Prediction of Total Genetic Value Using Genome-Wide Dense Marker Maps. *Genetics*, Austin, v. 157, n. 4, p. 1819-1829, Apr., 2001.
23. PARRA, F. C. et al. Color and genomic ancestry in Brazilians. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, Washington, v. 100, n. 1, p. 177-182, Jan., 2003.
24. PASTINEN, T.; GE, B.; HUDSON, T. J. Influence of human genome polymorphism on gene expression. *Hum. Mol. Genet.*, Oxford, v. 15, Spec n. 1, p. R9-16, Apr., 2006.
25. ROSSET, I. et al. Association of FTO and TMEM18 polymorphisms with overweight and obesity in the population of Polish children. *Anthropological Review*, v. 79, n. 1, p. 17-33, 2016.
26. PUGA, I. et al. A polymorphism in the 3' untranslated region of the gene for tumor necrosis factor receptor 2 modulates reporter gene expression. *Endocrinology*, Baltimore, v. 146, n. 5, p. 2210-2220, May, 2005.
27. RUIZ-LINARES, A. et al. Admixture in Latin America: Geographic Structure, Phenotypic Diversity and Self-Perception of Ancestry Based on 7,342 Individuals. *PLOS Genet.*, San Francisco, v. 10, n. 9, p. e1004572, Sept., 2014.
28. PURCELL, S. et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am. J. Hum. Genet.*, Chicago, v. 81, n. 3, p. 559-575, Sept., 2007.
29. SACHIDANANDAM, R. et al. A map of human genome sequence

variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. **Nature**, London, v. 409, n. 6822, p. 928-933, Fev., 2001.

30. SCHNEIDER, J. A. et al. DNA variability of human genes. **Mech. Ageing Dev.**, Limerick, v. 124, n. 1, p. 17-25, Jan., 2003.

31. SHASTRY, B. SNPs: Impact on Gene Function and Phenotype. In: KOMAR, A. A. (Ed.). **Single Nucleotide Polymorphisms: Methods in Molecular Biology™**. [s.l.] Humana Press, 2009.

32. VIGNAL, A. et al. A review on SNP and other types of molecular markers and their use in animal genetics. **Genet. sel. evol.**, v. 34, n. 3, p. 275-305, June, 2002.

33. WIEMERSLAGE, L. et al. The Drosophila ortholog of TMEM18 regulates insulin and glucagon-like signaling. **J. Endocrinol.**, London, v. 229, n. 3, p. 233-243, Jan., 2016.

34. WILLER, C. J. et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. **Nat. genet.**, New York, v. 41, n. 1, p. 25-34, Jan., 2009.

35. ZHAO, J. et al. The role of obesity-associated loci identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI. **Obesity (Silver Spring)**, Silver Spring, v. 17, n. 12, p. 2254-2257, Dec., 2009.

---

**Submetido em:** 07/10/2016

**Aceito em:** 05/11/2016