

O gene receptor da leptina (LEPR), seu mecanismo de ação, polimorfismos e associações clínicas obesogênicas

The leptin receptor gene, its action mechanism, polymorphisms and obesogenic clinical associations

DOI:10.34119/bjhrv6n3-077

Recebimento dos originais: 10/04/2023

Aceitação para publicação: 10/05/2023

Amanda Sihnel Cortez da Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Morães, 4282, Centro, Umuarama - PR, CEP: 87502-210

E-mail: amanda.cortez@edu.unipar.br

Maria Luiza Marchi Silva

Graduanda em Medicina

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Morães, 4282, Centro, Umuarama - PR, CEP: 87502-210

E-mail: maria.marchi@edu.unipar.br

Luciano Seraphim Gasques

Doutor em Biologia das Interações Orgânicas

Instituição: Universidade Paranaense (UNIPAR)

Endereço: Praça Mascarenhas de Morães, 4282, Centro, Umuarama - PR, CEP: 87502-210

E-mail: lsgasques@prof.unipar.br

RESUMO

Com o aumento significativo de casos de obesidade em todo o mundo, há também o crescimento de pesquisas para compreender suas causas. Sabido que os fatores predisponentes podem ser ambientais e/ou genéticos, o estudo focou no gene do Receptor da Leptina (LEPR), sua ação na saciedade e a fisiopatologia quando da presença de polimorfismos, assim como a interação destes com comorbidades que podem estar diretamente relacionadas à obesidade e ao aumento do tecido adiposo. Ademais, foram salientados os motivadores que influenciam em uma maior ou menor produção e ação da leptina, sua via pelo sistema nervoso central e como esse mecanismo envia as informações do estoque de lipídios no corpo, regulando assim, o metabolismo energético do organismo. A principal resultante da mutação pelo gene LEPR é a resistência à leptina, o que conseqüentemente leva o indivíduo a não ter uma adequada percepção da saciedade e estoques de gordura corporal, sendo o seu principal efeito a hiperfagia.

Palavras-chave: obesidade, genética, comorbidades, gene LEPR, polimorfismos.

ABSTRACT

With the significant increase in obesity cases worldwide, there is also an increase in research to understand its causes. Known that the predisposing factors may be environmental and / or genetic, the study focused on the Leptin Receptor (LEPR) gene, its action on satiety and the pathophysiology when the presence of polymorphisms, as well as their interaction with comorbidities that are directly related to obesity and increased adipose tissue. In addition, the

motivators that influence a greater or lesser production and action of leptin, its pathway through the central nervous system and how this mechanism sends information on the body's lipid stock, thus regulating the body's energy metabolism, were highlighted. The main result of the LEPR gene mutation is leptin resistance, which consequently leads the individual to not have an adequate perception of satiety and body fat stores, the main effect of which is hyperphagia.

Keywords: obesity, genetics, comorbidities, LEPR gene, polymorphisms.

1 INTRODUÇÃO

Em matéria concernente à bioestatística, tem-se que o número de indivíduos obesos ascende gradativamente, atingindo níveis epidêmicos, base essa validada pela *NCD Risk Factor Collaboration* (NCD-RisC, 2017), organização responsável por uma rede de cientistas globais dedicados a prover dados rigorosos e oportunos sobre fatores de risco para DCNTs em 200 países e territórios diferentes. Dessarte, dentre 1975 a 2016 a prevalência da obesidade aumentou de 69 milhões para 390 milhões no sexo feminino e de 31 milhões para 281 milhões no sexo masculino. Ainda, a OMS (2020) acrescenta o assunto versando que desde o ano de 2000 houve um agravamento de 1,5 vezes no número de casos da doença.

A etiologia da obesidade é de caráter multifatorial, sendo mormente elencados dois principais fatores: as condições genéticas e ambientais. A literatura contextualiza os genes como pilares da intervenção e equilíbrio da gordura corporal, sendo que sua atuação sucede mediante controle de vias eferentes e aferentes, além de mecanismos centrais. Isto posto, vale ressaltar que o balanço energético é regulado aproximadamente 40% por intermédio de herança genética, principalmente através de genes do Sistema Nervoso Central (SNC) (MARQUES-LOPES, *et al.*, 2004).

Referente a genética como fator notadamente interveniente da regulação do peso corporal, Machado, Monteiro e Pinto (2015) revisam que um dos genes em destaque é o da leptina (LEP) e o do receptor da leptina (LEPR), que têm por escopo regular a ingestão alimentar, além da temperatura corporal, o gasto de energia e a função cardíaca. A relação da leptina - etimologia advinda do grego "*leptos*", que significa magro - com a obesidade foi descoberta em 1974, sendo assim descrito como o "hormônio da saciedade", visto que trata de um peptídeo (semelhante às citocinas, sendo composto por 167 aminoácidos) que sinaliza o balanço energético e é o sinal periférico mais importante para a homeostase energética.

Nesse contexto, o paralelismo entre obesidade e os genes LEP/LEPR também se dissemina em outras esferas da área da saúde, fomentando discussões tangentes aos ônus acarretados por essa interação. Essas associações clínicas suscitadas pelos polimorfismos

obesogênicos são decorrentes de seu forte fator de risco implicado em outras patologias, são as comorbidades, como bem sintetizam Lima, Glaner e Taylor (2010).

Diante do exposto, o estudo tem por intuito aclarar o sistema que se perfaz o mecanismo de ação do gene do LEPR, estabelecendo um vínculo entre seus polimorfismos e a fisiopatologia obesa, além de expor os liames que podem repercutir dessa relação obesidade-LEPR. Para mais, o estudo intenta indicar potenciais tratamentos utilizados para o caso obesogênico.

2 DESENVOLVIMENTO

Segundo Fernandes, Fujiwara e Melo (2011), não obstante a causa substancial da obesidade esteja associada a aspectos ambientais, a manifestação decorrerá principalmente naqueles geneticamente predispostos. Faz-se pertinente aclarar que a hereditariedade fenotípica é apresentada mediante certa quantia de genes e sua variação. Com efeito, Serrasqueiro (2018) revela que dentre os genes mais conhecidos e estudados estão o FTO, o LEP e o LEPR, o BDNF, o MC4R, o MC3R o PCSK1, o SH2B1, o POMC e o ADRB3.

Porquanto o tema seja amplo e haja uma variedade extensa de genes, pesquisas e identificação de variantes genéticas conexas à obesidade têm sido concretizadas, tendo por objetivo, basicamente, identificar os mecanismos de ação e os polimorfismos de nucleotídeo único (*Single Nucleotide Polymorphisms*, SNPs) associados à patologia em comento.

Em linhas gerais, Dagogo-Jack (2015) preconiza que a história de pesquisa obesogênica iniciou a ter merecida atenção em 1949, nos Estados Unidos, em estudos implementados pelo laboratório Jackson (organização independente e sem fins lucrativos de investigação biomédica), quando da observação de ratos já acima do peso ainda no início de vida, mas com posterior desenvolvimento obeso. Experimentos em reprodução revelaram que a síndrome foi causada por um único gene autossômico recessivo (representado pelo símbolo de gene “*ob*”), localizado no cromossomo 6. Insta prescrever que anos depois, em 1965, no mesmo experimento, outro gene foi identificado no laboratório: tratava-se de uma mutação herdada como um gene autossômico recessivo, localizado no cromossomo 4. Este foi chamado de genes do diabetes, representado pelo símbolo “*db*”. Em ambos os casos gênicos, os camundongos manifestaram infertilidade, hiperfagia e obesidade de início precoce.

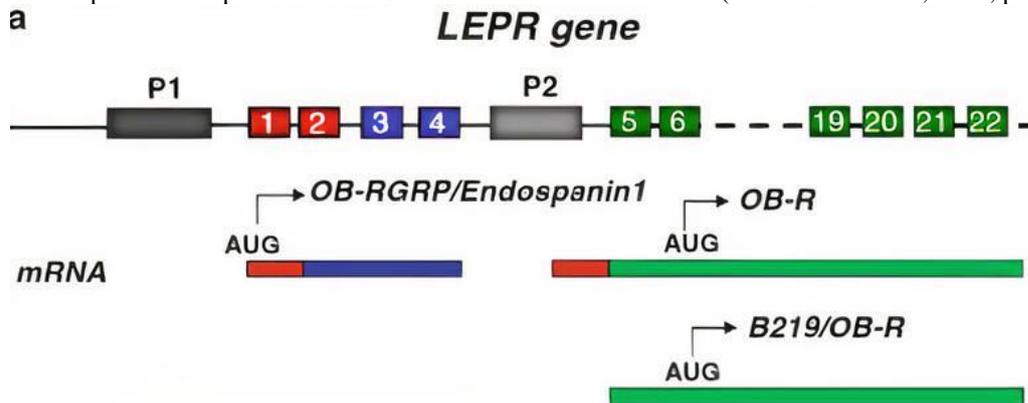
Entrementes, Dagogo-Jack (2015) se compromete a salientar que pós descoberta do gene *ob*, uma longa jornada científica foi trilhada e seu clímax se perfez com a descoberta da leptina por Douglas L. Coleman, pesquisador do laboratório Jackson. Nesse diapasão, Coleman propôs que enquanto os genes *db* produziam uma excessiva saciedade, mas não conseguiam

responder a isso, os genes *ob* reconheciam e respondiam a saciedade, mas não a conseguiam produzir. Anos perpassados e com o avanço da biologia molecular, o estudioso se provou correto quando houve a possibilidade de clonagem da leptina e a percepção de seu receptor, a LEPR, que também apresentou mutações nos ratos avaliados. Não obstante a vasta gama de informações tocante a estrutura e funcionamento do LEPR, seus mecanismos moleculares de resistência a leptina ainda são um tanto quanto incertos.

Atinente a arquitetura básica do receptor da leptina, Machado, Monteiro e Pinto (2015), certificam que o gene é composto três partes funcionais: 1. Extracelular: que realiza as interações; 2. Intracelular: se ativada, estimula eventos celulares, determinando a ação da leptina sobre as células alvo e; 3. Transmembrânica: liga receptor à membrana celular. Já quanto sua localização, Dias, *et. al.* (2012), definem que o LEPR está instalado no braço curto do cromossomo 1, em posição 1p31, e é composto por 18 exons e 17 íntrons.

Seguindo os ensinamentos de Dagogo-Jack (2015), imprescindível abordar sobre a organização genômica do receptor da leptina, que é estruturada quando do início da atividade de um promotor (região do DNA que inicia a transcrição do gene), que produz duas transcrições diferentes através de um *splicing* alternativo (processo em que éxons de um primeiro transcrito são clivados em diferentes locais no RNA recém sintetizado), originando proteínas distintas sem homologia na sequência de aminoácidos. É importante para a discussão do estudo a isoforma OB-R (também designada de Ob-Rb), que passa a ser nomeada de LEPR. Atenta-se que além dessa, outras cinco isoformas são originadas durante o *splicing*, sendo todas idênticas no meio extracelular, diferindo, no entanto, no tamanho e sequência. Todavia, como bem orientado por Negrão e Licínio (2000), apenas a variante OB-R domina a capacidade de transmitir o sinal para introduzir a leptina na célula. A formulação desse gene pode ser apresentada como sugere a Figura 1.

Figura 1: Esquema representativo do gene LEPR. A expressão do LEPR é controlada por dois promotores: o P1 e o P2. O primeiro destes origina duas transcrições divergentes através de um splicing alternativo: o LEPROT e o LEPR. Isso gera duas proteínas distintas sem homologia na sequência de aminoácidos: o OB-RGRP/endospanin-1 e o LEPR em suas isoformas curtas e longas. Por seu turno, o segundo promotor (P2) permite a expressão do B219 OBR em sua isoforma curta. (DAGOGO-JACK, 2015, p. 16)



O mecanismo pelo qual o receptor da leptina é ativado ocorre no momento em que esta se liga a LEP, na superfície celular. Nesse prisma, Dagogo-Jack (2015) advoga que a ligação do LEPR ao LEP é mediada por dois domínios: 1. Um dos receptores de citocinas alocados na extremidade da cadeia polipeptídica (chamada de n-terminal), o qual é denominado CRH2.; 2. Uma imunoglobulina conhecida como Ig, que tem por função separar os receptores de citocinas CRH2 e CRH1. Dessa maneira, o CRH2 e o Ig se ligam à LEP, sendo requisitadas também em sua ativação. A consequência dessa interação é percebida após ligação de duas moléculas de leptina ao LEPR, quando é desencadeada uma alteração conformacional no meio extracelular, fazendo com que dímeros sejam agrupados e um complexo hexamérico seja formado. A composição desse complexo resulta, portanto, em duas moléculas de leptina e quatro promotores da LEPR. Cada molécula de leptina se liga às moléculas de LEPR através dos sítios de ligação, com quem possuem afinidade, seja alta ou baixa. Para maior esclarecimento, traz-se a Figura 2, que representa essa sucessão de eventos:

Figura 2: Complexo hexamérico formado pela ligação LEP-LEPR. Trata de composto com duas moléculas de LEP e quatro promotores da LEPR. Cada LEP se liga a LEPR através do sítio de ligação: o sítio de ligação II se conecta ao CHR2, com quem possui alta afinidade; o sítio de ligação I também se relaciona com o CRH2, mas possui baixa afinidade; por fim, o sítio de ligação III se associa ao domínio IG, sendo que interação é igualmente de baixa afinidade (DAGOGO-JACK, 2015, p. 18)



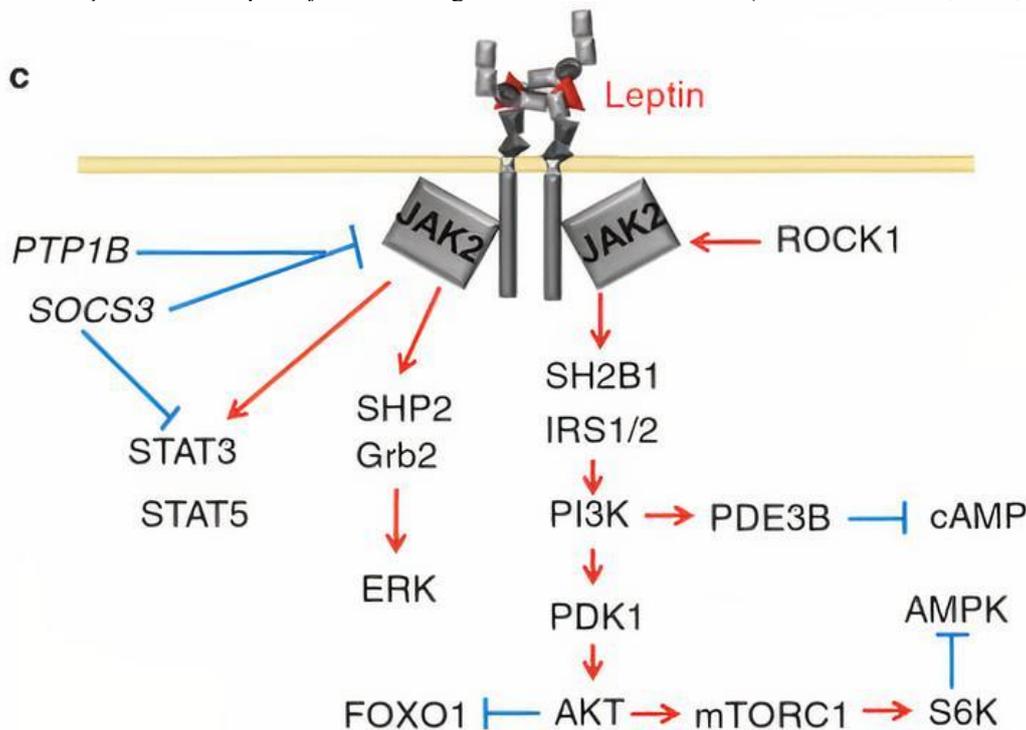
No que diz respeito ao acionamento da leptina, sua ativação resulta quando um dos sítios de ligação (designado como sítio II) da LEP interage com o receptor de citocinas CRH2. Ponto interessante a relevar é que existem outros dois sítios de ligação da LEP: o I e o III.

Outro quesito a ser assinalado referente ao mecanismo de ação da LEPR é seu sistema de sinalização, que transcorre após sua ativação junto à leptina. Tendo que a LEPR carece de atividade enzimática intrínseca, sua sinalização depende de uma tirosina quinase intitulada JAK2. Esse composto, ativado pela proteína quinase 1 (ROCK1) associado a RhoA, tem por encargo a fosforilação de resíduos de tirosina no citoplasma, o que resulta em um recrutamento de proteínas de sinalização e ativadoras de transcrição, nomeadas STATs.

Essencial atenção é dada a via de sinalização efetuada pela STAT3, tido que esta influi diretamente nos efeitos da leptina sob a saciedade e peso corporal. À vista disso, tão logo a STAT3 é recrutada, sofre fosforilação pelo JAK2, o que provoca a dimerização e translocação do núcleo para mediar a transcrição gênica. Adicionalmente, outros caminhos de sinalização desprendidos pela LEPR incluem, no meio intracelular, a via da proteína tirosina fosfatase 2 (SHP2) / quinase regulada extracelular (ERK) e a via do substrato do receptor de insulina (IRS) / fosfoinositida 3-quinase (PI3K). Todo esse processo é certificado na Figura 3.

Quando o intuito é interromper a sinalização, a responsabilidade é do supressor de sinalização de citocina 3 (SOCS3), que inibe essa atividade mediante um “loop” de “feedback” negativo. Outros compostos inibitórios são a proteína tirosina fosfatase-1B (PTP1B) e a proteína tirosina fosfatase da célula T (TCPTP).

Figura 3: Vias de sinalização do LEPR. A Leptina se liga à isoforma LEPR-b e ativa a ROCK1 e JAK2. Esta fosforila o LEPR-b, resultando em uma interação com moléculas de sinalização, ativando várias vias. A inibição dessa sinalização é efetuada pelo “feedback” negativo da SOCS3 e PTP1B (DAGOGO-JACK, 2015, p. 18)



Prosseguindo o decurso dessa cadeia, Dagogo-Jack (2015) imprime que a etapa subsequente se consuma mediante via neural, que engloba estímulos sensoriais e autonômicos periféricos, atuantes no SNC, que atravessam a barreira hematoencefálica. Trata de um processo importante de regulação corporal, visto que a obesidade, a guisa de exemplo, pode resultar dessa má regulação homeostática nos circuitos do sistema nervoso central.

A maior hipótese pertinente a regulação do peso corporal pelo SNC está embasada na ideia da sinalização de adiposidade, que enviam informações constantes ao cérebro sobre sua quantia relativa. Os sinais de adiposidade mais significantes para o cérebro, se vislumbrado um longo período de tempo, são a leptina e a insulina. Nesse mesmo tom, Machado, Monteiro e Pinto (2015), complementam indicando que a função primária da leptina é levar ao sistema nervoso central um sinal dos estoques de energia no corpo (tecido adiposo) para que o cérebro faça ajustes necessários para equilibrar o gasto e o consumo energético.

Os autores supra referidos também revisam que embora a leptina fisiologicamente esteja em concentrações dispersas no cérebro, alguns fatores que influem no seu aumento são a insulina, os glicocorticoides e as citocinas pró-inflamatórias, por sua vez, o fatores que influem na sua diminuição são a testosterona, a exposição ao frio e as catecolaminas.

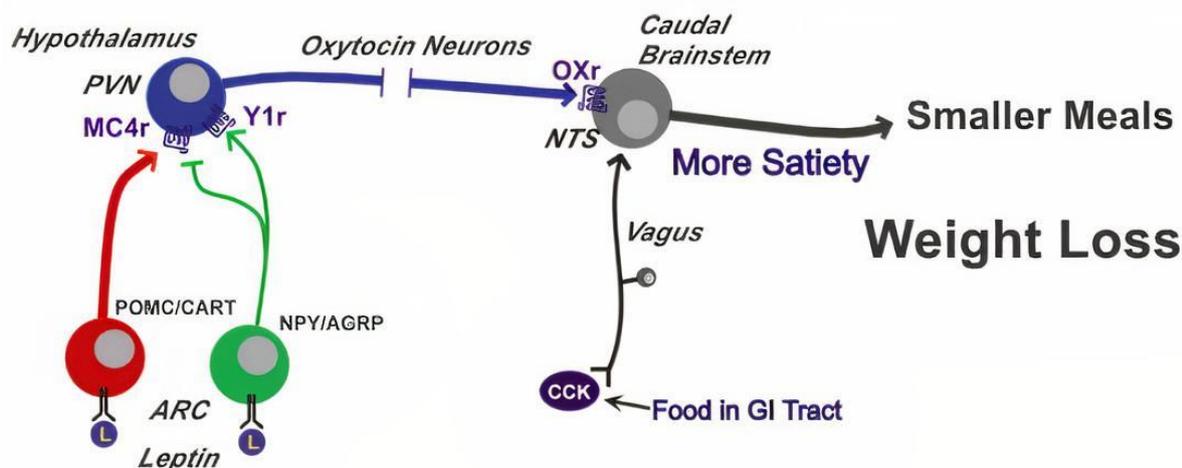
Ademais, sobre as características gerais da LEP, importantes ao contexto, elucida-se que sua fabricação se efetiva por intermédio de células do tecido adiposo branco, além de placenta,

medula óssea, estômago, músculo e cérebro. Para mais, ressalta-se que seu pico de liberação ocorre durante a noite e sua meia-vida plasmática é de aproximadamente trinta minutos (Machado, Monteiro, Pinto, 2015)

Diante dessa conjuntura de fatos, Negrão e Licínio (2000) observam que subsequentemente a produção da leptina pelo tecido adiposo, o hormônio se direciona à corrente sanguínea, atravessando a barreira hematoencefálica, e no cérebro se liga a receptores específicos. Prossegue o raciocínio Dagogo-Jack (2015) ao aditar que os efeitos da leptina nas células neurais são mediados pelos receptores transmembranares de leptina, codificados pelo gene LEPR. Nesse mesmo prisma, vale frisar que a isoforma Ob-Rb, distribuída amplamente na região cerebral, é a única variante funcional encarregada pelo efeito anorexígeno. Por seu turno, os receptores dessa isoforma podem ser captados no hipotálamo, mormente no núcleo arqueado, além do núcleo ventromedial, núcleo dorsomedial, núcleo paraventricular e áreas perifornicais. Negrão e Licínio (2000) registram que a região do núcleo arqueado é a de maior captação, dado que a leptina age em quatro peptídeos produzidos por neurônios nessa região, são eles: o neuropeptídeo Y (NPY), o peptídeo relacionado à cepa agouti (AGRP), a pró-opiomelanocorticotropina (POMC) e o fator de transcrição cocaína-anfetamina dependente (CART).

Assim sendo, Dagogo-Jack (2015) apura que o efeito anorexígeno no cérebro inaugura quando a LEP age sobre o LEPR nos neuropeptídios batizados de ARC / AGRP e de NPY / CART, o que provoca o estímulo dos neurônios POMC / CART (que são anorexígenos) e um desestímulo dos neurônio NPY / AGRP (que são orexígenos, ou seja, possuem a função de incitar a fome). Isto posto, uma substância simbolizada por aMSH é liberado pelos neurônios POMC / CART, ativando os receptores de melanocortina MC4r, que tem por escopo elevar o sinal de oxitocina em neurônios NTS, responsáveis pelos sinais de saciedade. Esse decurso pode ser contemplado conforme valida a Figura 4:

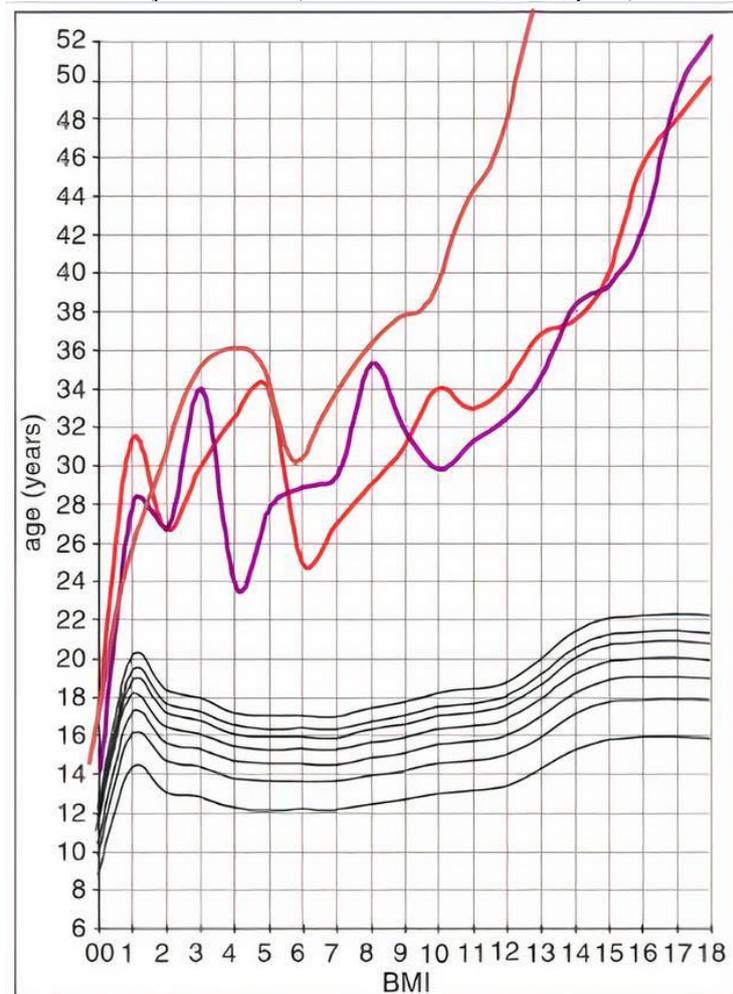
Figura 4: Diagrama sobre a via da leptina no cérebro, modelando o nível de saciedade. (DAGOGO-JACK, 2015, p. 30)



Pertinente ao efeito anorexígeno, Negrão e Licínio (200) acrescentam que seu resultado se justifica fundamentalmente pelo fato de a leptina promover a oxidação de ácidos graxos e triglicérides, possivelmente através de um efeito inibitório sobre a atividade da acetil-CoA carboxilase, uma das enzimas reguladoras da síntese de ácidos graxos.

O histórico fisiopatologia da LEPR correlacionada a obesidade é apurada por Dagogo-Jack (2015), ao consignar que a primeira mutação desse gene foi descrita no ano 1998, anunciando que os indivíduos afetados eram homozigotos para a mutação resultante de um “*splicing*” anormal na transcrição do LEPR, o que gerava um receptor sem domínios (CRH1, CRH2 e Ig) e, conseqüentemente, o fenótipo obeso. Pertinente reparar o gráfico da pesquisa, correspondente a Figura 5, que apresenta uma relação entre o IMC e a idade em pessoas com o gene mutado.

Figura 5: Gráfico referente a primeira pesquisa descrevendo a associação entre mutação do LEPR e obesidade. Ilustra o ganho severo de peso conforme avanço da idade. Os sujeitos com mutação são demonstrados pelos traços em cores (DAGOGO-JACK, 2015, p. 20)



Desde então, detectaram-se várias mutações do LEPR em pessoas extremamente obesas, sendo que em 2007 o gene foi sequenciado em 300 pacientes com hiperfagia e obesidade, contabilizando-se alta prevalência de mutação patológica.

Nessa direção Dagogo-Jack (2015) aclara que, majoritariamente, o principal mecanismo fisiopatológico obesogênico envolto ao gene LEP / LEPR é a chamada resistência à leptina. Quando esse mecanismo é descartado, outros mecanismos menos comuns são a produção insuficiente de leptina ou uma sensibilidade parcial ou total de leptina em seus sítios de ligação. Qualquer seja a situação, a motivação deriva ou de um polimorfismo e / ou de algum embaraço na via neural, ocasionando um déficit na sinalização da leptina e, por conseguinte, a capacidade em regular o apetite é reduzida.

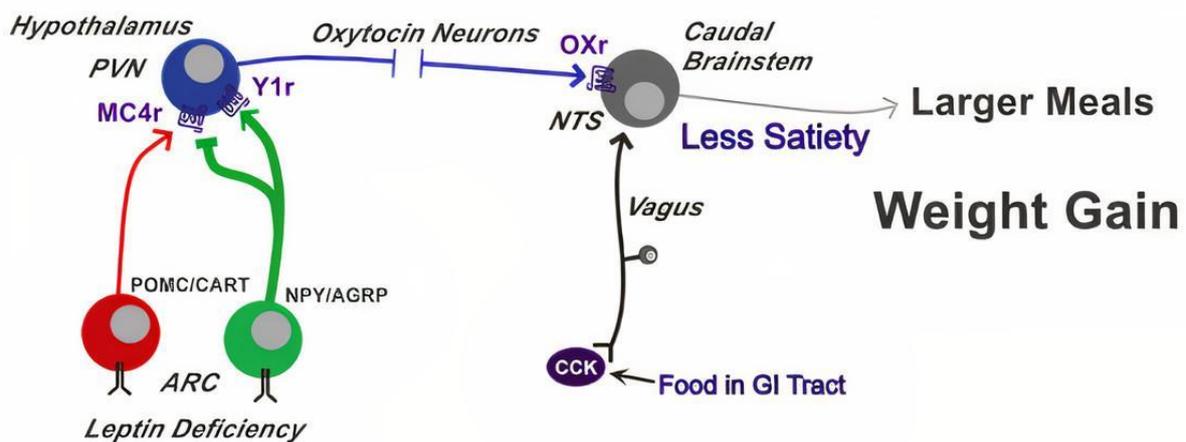
Isto esclarecido, Machado, Monteiro e Pinto (2015) versam que a resistência a leptina intercorre quando altas concentrações plasmáticas da LEPR são incapazes de atuar efetivamente no controle do balanço energético. O principal motivador que desencadeia esse mecanismo

provém do aumento na concentração sérica de triglicerídeos, que podem atuar se ligando diretamente a leptina na circulação sanguínea ou no receptor de leptina localizado na barreira hematoencefálica. Isso impede a conexão entre a leptina e seu receptor. Demais motivadores dessa disfunção podem ser a hiperleptinemia, que diminui a expressão do receptor no músculo esquelético, a deficiência no transporte de leptina para o cérebro, distúrbios no mecanismo de sinalização nos receptores específicos e citocinas, além de falha no circuito hipotalâmico que regula a homeostase energética

A sensibilidade parcial ou total de leptina em seus sítios de ligação surge na ativação do gene LEP por intermédio da LEPR. Assim sendo, caso haja mutação nos sítios de ligação II e III, mas o I esteja intacto, a leptina e seu receptor ainda se ligarão, mas não será possível a ativação do composto.

Outra adversidade, que é predominante em comparação ao caso anterior, pode ser identificada na via neural, quando há mutação na leptina, fazendo com que sua produção funcional seja insuficiente. Nesse caso, os sinais POMC / CART são diminutos e os sinais NPY / AGRP são estimulados. Dessa maneira, os efeitos orexígenos são ativados e os efeitos anorexígenos são bloqueados, visto que o aMSH não recebe incentivo de ativação e, por isso, os receptores MC4r tampouco são incitados a sinalizar para a oxitocina. Adiante, imprime-se a sucessão da eventos na Figura 6:

Figura 6: Diagrama sobre a via da leptina mutada no cérebro, modelando o nível de saciedade. (DAGOGO-JACK, 2015, p. 30)



Machado, Monteiro e Pinto (2015) revisam que, sendo a mutação identificada, deve-se atentar a possibilidade dos polimorfismos mais previstos na síndrome obesogênica por LEP / LEPR. Nesse sentido, os SNPs mais esperados são: o Gln223Arg (rs1137101), o Lys109Arg (rs1137100) e o Lys656sn (rs8179183). O primeiro destes é o mais encontrado, e sua

proveniência advém da substituição da adenina por guanina, resultando na troca do aminoácido glutamina (Gln) pela arginina (Arg) na posição 223. Trata de uma mutação intrinsecamente associada ao aumento do IMC, hiperleptinemia, aumento da glicose em jejum e predisposições à síndrome metabólica. Já o SNP Lys109Arg é fortemente relacionado ao aumento das concentrações de colesterol e triglicérides, alterações no peso; IMC e circunferência de cintura e quadril. Por fim, o SNP Lys656sn possui interação com a obesidade fenotípica e hábitos dietéticos com baixo teor de gordura.

Alusivo às associações clínicas obesogênicas por LEP / LEPR, a primeira menção valorosa concerne a sua relação com o período do sono. Como bem sustentam Negrão e Licínio (2000), a leptina é secretada em pulsos ao longo do dia, sendo seu pico de secreção durante a noite. É preconizado pela ABESO (2016) que a privação do sono provoca diminuição da secreção de leptina e TSH, o aumento dos níveis de grelina (“hormônio da fome”) e a diminuição da tolerância à glicose. Isso se concatena ao prescrito por Carneiro, *et. al.* (2007), ao esclarecerem que pacientes com Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) possuem os níveis de leptina aumentados, tendo em vista que a patologia causa resistência a LEP e sua concentração no meio se eleva, sem no entanto, fazer ligações.

Outra associação clínica da obesidade gênica intrinsecamente associada aos genes do caso em comento é o câncer de mama. Cleveland, *et. al.* (2010) elucidam que, embora não haja relação direta com a mortalidade, há um aumento modesto no risco de desenvolver essa patologia quando da mutação do gene LEP (2548AA e 2548GG), principalmente em mulheres obesas na pós-menopausa.

Adita-se à lista de comorbidades obesogênicas vinculadas à LEP /LEPR as psicopatologias. Pereira e Brandão (2014, p. 152) arguem que “alterações nas cascatas inflamatórias, nas hormonas reguladoras do apetite (leptina, adiponectina e resistina) e no eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal podem constituir mecanismos de correlação entre as patologias psiquiátricas e a obesidade”. Os autores anotam que, devido a insuficiência do hormônio e/ou sua resistência, existe forte possibilidade de a leptina possuir um papel na fisiopatologia da depressão. Isso ocorre, porque a depressão, sendo considerado um estado pró-inflamatório, a LEP tende a alterar o sistema imune, aumentando a resposta mediada por linfócitos e Th1 e suprimindo a resposta Th2, o que aumenta a produção pro-inflamatórias como o TNF α e a IL-6.

Intrínseca relação é vislumbrada também entre a leptina e a Síndrome do Ovário Policístico (PCOS). Nesse passo, conduz raciocínio Lecke (2010) ao declarar que a expressão gênica de leptina no tecido adiposo subcutâneo em mulheres obesas com PCOS se apresenta

em níveis superiores às aquelas de peso normal. Melo (2001) acrescenta que comumente essas mulheres também são insulinoresistentes, hiperinsulinêmicas e /ou inférteis.

Sobre os recursos de intervenção, importa aclarar que, conforme afirma a ABESO (2016) o tratamento com leptina recombinante é efetiva em raros casos de deficiência da leptina. Nos casos de obesidade poligênica, maior parte dos quadros clínicos, o tratamento não exerce efeito. Sua indicação é pertinente somente em crianças e adolescentes com obesidade monogênica nos casos de deficiência da produção. Negrão e Licínio (2000) acrescentam esse entendimento ao versarem sobre a ineficiência da leptina recombinante em casos de resistência à leptina, visto que o nível do hormônio já é elevado. Ademais, complementam esses destaques Dias, *et. al.* (2012), ao aduzirem que existe uma importância em identificar os casos de mutações obesogênica em faixas etárias menores, tido que isso propicia a possibilidade de alterar o curso do tratamento, escolher a terapia mais adequada e permitir aconselhamento genético para famílias afetadas.

Outro modelo de intervenção indicado por Negrão e Licínio (2000) foi a leptina injetada diretamente dentro dos ventrículos cerebrais, que levou à expressão do fator de transcrição STAT3 e ativação neuronal em núcleos do hipotálamo. Entretanto, mais estudos são necessários para conclusão do tratamento adequado.

3 CONCLUSÃO

Os efeitos das mutações genéticas na obesidade podem ser refletidos desde a perda da percepção de saciedade, redução da capacidade do controle de equilíbrio do gasto energético, assim como uma maior tendência às comorbidades, que, por sua vez, podem também influenciar ainda mais no ganho de peso e suas consequências. Também vale ressaltar que a alteração nos genes da leptina ou de seu receptor podem dificultar a perda de peso e gordura, sendo necessária uma intervenção mais detalhada e individual para que haja uma resposta adequada do tratamento.

REFERÊNCIAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA. **Diretrizes brasileiras de obesidade 2016**. 4. ed. São Paulo: ABESO, 2016.

CARNEIRO, G.; et. al. Interações entre Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Resistência à Insulina. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**. V. 51, n. 7, p. 1035 – 1040, 2007.

CLEVELAND, R. J.; et. al. Common Genetic Variations in the LEP And LEPR Genes, Obesity and Breast Cancer Incidence and Survival. **Breast Cancer Research and Treatment**, p. 745–752, 2010.

DAGOGO-JACK, S. **Leptin: Regulation and Clinical Applications**. 1. ed. Cham: Springer International Publishing, 2015.

DIAS, N. F.; et. al. Ausência de Mutação no Gene Receptor de Leptina em Crianças Gravemente Obesas. **Arquivo brasileiro de endocrinologia metabólica**, v. 56, n. 3, p. 178 – 183, 2012.

FERNANDES, A. E.; FUJIWARA, C. T. H.; MELO, M. E. Genética: Causa Comum de Obesidade. **Grupo de Obesidade e Síndrome Metabólica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina - USP - ABESO**, São Paulo, v. 54, dez. 2011.

LIMA, A. W.; GLANER, M. F.; TAYLOR, A. P. Fenótipo da Gordura, Fatores Associados e o Polimorfismo rs9939609 do Gene FTO. **Revista Brasileira de Cineantropometria & Desempenho Humano**, v. 12, n. 2, p.164 - 172, 2010.

LECKE, S. B. **Níveis Séricos e Expressão Gênica de Leptina, Adiponectina e Aromatase em Tecido Adiposo de Mulheres Com a Síndrome dos Ovários Policísticos**. 2010. 99 f. Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2010.

MACHADO, W.; MONTEIRO, E. R. PINTO, V. S. Leptina e Exercício Físico: Mecanismos Para Controle do Peso Corporal. **Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício**, v.9, n. 54, p.471 - 480, 2015.

MARQUES-LOPES, I.; et. al. Aspectos genéticos da obesidade. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 17, n. 3, p. 327-338, 2004.

MELO, M. A. B. Avaliação da Leptina em Pacientes Portadoras da Síndrome dos Ovários Policísticos: Estudo de Suas Relações com a Testosterona, o Estradiol, o FSH e a Insulina. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 23, n. 5, p. 333, 2001.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RisC). 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. **Lancet**, v. 390, p. 2627 – 2642, 2017.

NEGRÃO, A. B.; LICÍNIO, J. Leptina: o diálogo entre adipócitos e neurônios. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia Metabólica**, v. 44, n. 3, p. 205 - 214, 2000.

PEREIRA, C.; BRANDAO, I. Uma Perspectiva da Psicopatologia da Obesidade. **Arquivos de Medicina**, v. 28, n. 5, p. 152-159, 2014.

SERRASQUEIRO, B. A. **A utilização da "Next-Generation Sequencing" no estudo da obesidade monogênica**. 2018. Tese de Doutorado. Instituto Superior de Engenharia de Lisboa-Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity: Preventing And Managing The Global Epidemic**. Genebra: World Health Organization, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Statistics 2020: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals**. Genebra: World Health Organization, 2020.