



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOLOGIA**

**DIFERENÇAS COMPORTAMENTAIS, COMPUTACIONAIS E
GENÉTICAS NA EXPLICAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE
E APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO**

Gibson Juliano Weydmann

Tese de Doutorado

Porto Alegre

Junho, 2023

**DIFERENÇAS COMPORTAMENTAIS, COMPUTACIONAIS E
GENÉTICAS NA EXPLICAÇÃO DA RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE
E APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO**

Gibson Juliano Weydmann

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Psicologia da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) como um requisito parcial para o
recebimento do grau de Doutor em Psicologia sob orientação da professora Lisiane Bizarro
Araujo, PhD (UFRGS).

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Instituto de Psicologia
Programa de Pós-Graduação em Psicologia

Porto Alegre

Junho, 2023

AGRADECIMENTOS

O doutorado representa o efeito de uma série de escolhas que fiz, com caminhos e consequências que minha imaginação não era capaz de formular antes de meus 19 anos, quando soube pela primeira vez que era possível escolher o meu futuro. Sou grato pelas escolhas que fiz até aqui e pelo percurso que caminhei, pois conheci pessoas maravilhosas que me ajudaram a finalizar o doutorado, a superar os desafios adjacentes ao processo e a amar a pesquisa.

Começo agradecendo à minha orientadora, professora Dra. Lisiane Bizarro. Por me ensinar a usar o “caderninho” com aprendizados da vida acadêmica e, eventualmente, da vida pessoal. Por abrir portas no campo da pesquisa, sempre com entusiasmo e com confiança no meu trabalho; por vezes confiando mais em mim do que eu mesmo. Agradeço muito pela companhia nas reuniões acadêmicas e nas supervisões durante a pandemia. E deixo claro que o entusiasmo em seguir em frente e a empatia da professora Lisiane diante das adversidades do isolamento social me motivaram a dar o melhor de mim na pesquisa.

A pandemia de Covid-19 foi um tempo difícil e dificultou o andamento da pesquisa de muitos mestrandos e doutorandos no Brasil. Tenho orgulho de dizer que fiz parte do LPNeC por diversas razões, mas destaco aqui a união do grupo como algo central nos últimos anos do meu doutorado. Aos amigos e colegas de pesquisa Ana Clara Nazareth, Antônio Bonfada, Patrice Tavares e Vanessa Oliveira agradeço às piadas, desabafos e debates que tivemos tanto no grupo de pesquisa quanto em conversas privadas. Torço por vocês com o coração. Aos alunos de iniciação científica e agora psicólogos, Eduardo Schmidt, Paulina Alves e Samara Buchmann, agradeço a ajuda essencial que me deram nas coletas e na tabulação dos dados de pesquisa. Agradeço por terem confiado em minhas instruções e por estarem sempre presentes para dar continuidade ao projeto durante a pandemia. Tenho orgulho de cada um de vocês.

No caso da presente tese, a pandemia levou a mudanças significativas na coleta e análise de dados dos estudos empíricos, o que gerou desafios técnicos e pessoais que foram superados

com a ajuda do LPNeC e de parceiros de pesquisa. As mudanças no projeto foram possíveis graças à ajuda do Dr. João Centurion, Dr. Rogério Friedman, e da mestre Joseane Eckhardt. Todos ajudaram pensando juntos em como modificar os procedimentos de pesquisa para a modalidade online. Agradeço muito pela ajuda. Agradeço especialmente aos parceiros Igor Palmieri e Reinaldo Augusto Simões. Ambos foram essenciais para pensar a análise de dados dos estudos empíricos. Os modelos computacionais testados na tese foram amplamente discutidos em reuniões quase semanais, nas quais dedicamos um tempo para atualizar a vida e outro para discutir ciência, sempre com empolgação e espaço para novas ideias. A ajuda de vocês, Igor e Reinaldo, foi maravilhosa e me motivou a estudar sobre tópicos novos que abriram minha mente.

Durante o doutorado tive a grande oportunidade de passar 12 meses em Montréal, no Canadá, trabalhando sob orientação da profa. Dra. Patricia Pelufo Silveira em um doutorado sanduíche. Agradeço imensamente à professora pela acolhida, pelos horários de supervisão e pela confiança no meu trabalho. Ir a outro país para trabalhar com pesquisa foi um desafio, mas foi também uma experiência incrível. Não esquecerei nunca da oportunidade e da paixão com a qual a professora Patricia fala de ciência.

Durante o período sanduíche tive também a oportunidade de rever amigos e de conhecer novas pessoas. Agradeço o apoio constante e a oportunidade de ver novamente os amigos Barbara Barth e Euclídes Mendonça. O acolhimento de vocês antes de minha ida ao Canadá e durante minha estadia me deu confiança para continuar a experiência no exterior. Sempre lembrarei disso com carinho. Durante os 12 meses também tive a maravilhosa oportunidade de conhecer novos amigos, citando aqui Ranjani do Nadarajan, Patricia Miguel, Angela Jaramillo Ospina, Fabio, Marcio Bonesso e Erica Vieceli. Os momentos que passei com vocês, seja conversando no laboratório, passeando por Montréal, tentando tolerar a comida do hospital, ou em shows de bandas de metal, tornou todo o trabalho mais leve. Agradeço pela parceria e por

estarem perto de mim nos últimos meses. Vou lembrar de todos estes encontros com carinho pelo resto da vida.

Conforme mencionado anteriormente, o doutorado representa o efeito de uma série de escolhas que fiz ao longo do percurso. Existem escolhas anteriores ao doutorado que me ajudaram a seguir em frente e finalizar o percurso. Destaco aqui algumas delas. A escolha de seguir o conselho de minha mãe, Maria de Lurdes Pinto, e tornar o estudo uma prioridade. De seguir seus ensinamentos e tratar com humildade e carinho todos que me ajudam. De entender cada ajuda, por mais pequena que seja, como uma demonstração de carinho. A minha mãe, que também foi pai, me abriu as portas do mundo e desejou que eu alcançasse voos maiores. Me orgulho de ser teu filho e de te ver sorrindo.

Outras escolhas centrais em minha vida referem-se às pessoas que quis manter por perto. Os desafios do doutorado pareciam pequenos quando minha companheira de anos, Victória Porcher Simioni, olhava para mim sorrindo, inventava uma brincadeira nova ou me acolhia nos momentos de aflição. Nosso relacionamento me orgulha pelo incentivo que damos um ao outro. Eu sei o quão foi difícil passarmos um ano distante um do outro enquanto nosso doguinho, o Lugh, estava doente e precisando de suporte. Com teu coração enorme, você cuidou dele e de mim. É difícil imaginar maior demonstração de amor.

A presença dos amigos foi imprescindível durante o doutorado. Digo com orgulho que escolhi bem meus amigos. Agradeço à presença constante de Georgius, Giovanna, Roberto e Kalil ao longo dos anos de doutorado. Nossa amizade vai muito além da academia e posso afirmar que a pesquisa é mais bonita com a presença de vocês. Agradeço aos amigos de longa data Abimael, Charles, Guilherme, Renan e Roger. São quase 20 anos de amizade e continuo ansiando pelos nossos encontros cheios de risadas e carinho fraternal. Agradeço aos amigos, Janaína Pacheco, Jonatas Passos, Emmanuel Kanter e Giovani Gatto pelos encontros cheio de carinho, pela acolhida e pelas conversas que tivemos nos últimos anos.

Por último, gostaria de dedicar a presente tese a todos mencionados aqui e aos professores e tutores que tive ao longo da vida. Entendo que não há profissão mais nobre do que a profissão de professor. Carrego em minha memória os nomes e os trejeitos de cada um dos tutores que tive na vida. Obrigado por existirem.

SUMÁRIO

| | |
|---|-----------|
| LISTA DE ACRÔNIMOS E ABREVIACÕES..... | 12 |
| LISTA DE TABELAS | 16 |
| LISTA DE TABELAS | 17 |
| RESUMO | 15 |
| ABSTRACT..... | 16 |
| INTRODUÇÃO..... | 17 |
| Estudo 1..... | 23 |
| Estudo 2..... | 25 |
| Estudo 3..... | 27 |
| Estudo 4..... | 28 |
| ESTUDO 1 – OBESIDADE E APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO | 30 |
| Abstract..... | 30 |
| ESTUDO 2 – DESENVOLVIMENTO DE UM PROCEDIMENTO ONLINE PARA AVALIAÇÃO DA APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO | 31 |
| Abstract..... | 31 |
| ESTUDO 3 – RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE, DIETA E APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO..... | 33 |
| Abstract..... | 33 |
| ESTUDO 4 – MODERAÇÃO GENÉTICA DA RELAÇÃO ENTRE DIETA E APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO | 34 |
| Abstract..... | 34 |
| DISCUSSÃO..... | 35 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 42 |

| | |
|---|------------|
| REFERÊNCIAS..... | 44 |
| APÊNDICE A – MATERIAL SUPLEMENTAR (ESTUDO 1)..... | 75 |
| APÊNDICE B – MATERIAL SUPLEMENTAR (ESTUDO 2)..... | 83 |
| APÊNDICE C – INSTRUÇÕES DA RLWM..... | 85 |
| APÊNDICE D – INSTRUMENTOS UTILIZADOS (ESTUDO 3)..... | 86 |
| APÊNDICE E – MATERIAL SUPLEMENTAR (ESTUDO 3)..... | 95 |
| APÊNDICE F – MATERIAL SUPLEMENTAR (ESTUDO 4)..... | 96 |
| APÊNDICE G – PARECERES DO COMITÊ DE ÉTICA (ESTUDOS 2 e 3)..... | 117 |
| APÊNDICE H – ATA DA DEFESA DO PROJETO..... | 127 |

LISTA DE ACRÔNIMOS E ABREVIACÕES

| | |
|-----------------|---|
| % Carbs | <i>Percentage of Carbohydrate consumption</i> |
| % Fat | <i>Percentage of Fat consumption</i> |
| % Saturated Fat | <i>Percentage of Saturated Fat consumption</i> |
| 24h-DR | <i>24-Hour Diet Recall</i> |
| 3DD - Recall | <i>Three-Day Diet Recall</i> |
| AEC | Análise Experimental do Comportamento |
| AIC | <i>Akaike Information Criteria</i> |
| ALSPAC | <i>Avon Longitudinal Study of Parents and Children</i> |
| ANOVA | <i>Analysis of Variance</i> |
| AR | Aprendizagem por Reforçamento |
| ARL | <i>Appetitive Reversal Learning task</i> |
| ARN | Aprendizagem por Reforçamento Negativo |
| BAS | <i>Behavioral Approach System scale</i> |
| BAS-D | <i>Drive subscale of the Behavioral Approach System scale</i> |
| BAS-FS | <i>Fun-Seeking subscale of the Behavioral Approach System scale</i> |
| BAS-RR | <i>Reward Responsiveness subscale of the Behavioral Approach System scale</i> |
| BCST | <i>Berg's Card Sorting task</i> |
| BDNF | <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> |
| BED | <i>Binge Eating Disorder</i> |
| BED/Bulimia | <i>Samples with BED or Bulimia were considered</i> |
| BIS | <i>Behavioral Inhibition System</i> |
| BMI | <i>Body Mass Index</i> |
| CANTAB | <i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i> |
| CAPES | Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior |
| CCPT | <i>Conditioned Cue Preference Test</i> |
| CET | <i>Cue-Exposure Therapy</i> |
| CNPQ | Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico |
| CSEA | <i>Cell-type Specific Expression Analysis</i> |

| | |
|------------------|--|
| CSTC | <i>Corticostriatal-Thalamo-Cortical loop</i> |
| CVT | <i>Contingency Variation Task</i> |
| DCCS | <i>Dimensional Change Card Sort task</i> |
| DRD2 | Gene que codifica o receptor D2 de dopamina |
| ePRS | Escores poligênicos baseados na co-expressão genética OU <i>expression-based polygenic score</i> |
| ePRS-D2-STR | <i>Expression-based polygenic score for D2 dopamine receptor at the brain striatum</i> |
| ePRS-D2-VTA | <i>Expression-based polygenic score for D2 dopamine receptor at the brain ventral tegmental area</i> |
| FAO | <i>Food and Agriculture Organization</i> |
| FDR | <i>False Discovery Rate</i> |
| FFQ | <i>Food Frequency Questionnaire</i> |
| FOSS | <i>Free and Open-Source Software</i> |
| FUMA GWAS | <i>Functional Mapping and Annotation of Genome-Wide Association Studies</i> |
| FURG | Universidade Federal do Rio Grande |
| GDT | <i>Goal-directed Decision Task</i> |
| GEE | <i>Generalized Estimated Equation model</i> |
| GRA | <i>Google Remote Access</i> |
| GTE _x | <i>Genotype-Tissue Expression</i> |
| GUSTO | <i>Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes</i> |
| G _x E | <i>Gene by Environment</i> |
| HCPA | Hospital de Clínicas de Porto Alegre |
| HYRO | <i>Health Young at Risk for Obesity</i> |
| IED | <i>Intra-Extra Dimensional set shift task</i> |
| IGT | <i>Iowa Gambling Task</i> |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| Init | <i>Computational parameter for response bias</i> |
| INST | <i>Instrumental Learning</i> |
| LPNeC | Laboratório de Psicologia Experimental, Neurociências e Comportamento |
| M | <i>Mean</i> |
| MAF | <i>Minor Allele Frequency</i> |
| MAVAN | <i>Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment</i> |

| | |
|----------|--|
| MeSH | <i>Medical Subject Heading</i> |
| MT | Memória de Trabalho |
| N | <i>Sample Size</i> |
| NRL | <i>Negative Reinforcement Learning</i> |
| NW | <i>Normal Weight</i> |
| Ob | <i>Obesity</i> |
| Ob – ED | <i>Obesity without comorbid Eating Disorders</i> |
| Ob – T2D | <i>Obesity without comorbid type 2 Diabetes</i> |
| Ob + BED | <i>Obesity with comorbid Binge Eating Disorder</i> |
| Ob + met | <i>People with obesity and the met allele variant of the BDNF val66met polymorphism</i> |
| Ob + T2D | <i>Obesity with comorbid type 2 Diabetes</i> |
| ODT | <i>Outcome Devaluation Task</i> |
| Ow | <i>Overweight</i> |
| Ow/Ob | <i>Obesity and Overweight samples considered</i> |
| PC | <i>Principal Component</i> |
| PCA | <i>Principal Component Analysis</i> |
| Pers | <i>Computational parameter for perseverative errors</i> |
| PIT | <i>Pavlovian to Instrumental Transfer</i> |
| PL | <i>Pavlovian Learning</i> |
| PLRT | <i>Probability Learning and Reversal Task</i> |
| PR | <i>Positive Reinforcement history</i> |
| PRISMA | <i>Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses</i> |
| PRL | <i>Probabilistic Reinforcement Learning</i> |
| PROSPERO | <i>International Prospective Register of Systematic Reviews</i> |
| PST | <i>Probability Selection Task</i> |
| QC | <i>Quality Control</i> |
| rho | <i>Spearman correlation coefficient</i> |
| RL | <i>Reinforcement Learning</i> |
| RLWM | <i>Reinforcement Learning and Working Memory</i> |
| RLWMi | <i>Computational model for the interaction between Reinforcement Learning and Working Memory</i> |

| | |
|----------------------|--|
| R-O | <i>Response-Outcome associations</i> |
| RT | <i>Reaction Time</i> |
| SD | <i>Standard Deviation</i> |
| SES | <i>Socioeconomic Status</i> |
| SNP | <i>Single-Nucleotide Polymorphism</i> |
| S-O | <i>Stimulus-Outcome associations</i> |
| TMT | <i>Trail Making Test</i> |
| UFRGS | Universidade Federal do Rio Grande do Sul |
| UK | <i>United Kingdom</i> |
| UK Biobank | <i>Large-scale biomedical database from UK</i> |
| VTA | <i>Ventral Tegmental Area</i> |
| WCST | <i>Wisconsin Card Sorting Task</i> |
| WHO | <i>World Health Organization</i> |
| WM | <i>Working Memory</i> |
| WPT | <i>Weather Prediction Task</i> |
| zBMI | <i>Body Mass Index z score</i> |
| α | <i>Computational parameter for learning rate</i> |
| β | <i>Computational parameter for exploration/exploitation</i> |
| γ^{RL} | <i>Computational parameter for the influence of deduction over reinforcement learning</i> |
| γ^{WM} | <i>Computational parameter for the influence of deduction over working memory</i> |
| ε | <i>Computational parameter for random noise in learning performance</i> |
| η_p^2 | <i>Partial eta-squared ratio of variance</i> |
| φ | <i>Computational parameter for stimulus decay</i> |
| η_3 | <i>Computational performance for working memory use in the low cognitive load condition</i> |
| η_6 | <i>Computational performance for working memory use in the high cognitive load condition</i> |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|-----|
| Table 1 <i>Selected studies (n = 33) and their main behavioral and computational results</i> | 37 |
| Table 2 <i>Summary of the main findings divided by RL categories</i> | 44 |
| Table 3 <i>Mean and standard deviation for model parameters</i> | 84 |
| Table 4 <i>Group Differences on Baseline</i> | 106 |
| Table 5 <i>Logistic Regression Model with Task Covariates for Each Group</i> | 107 |
| Table 6 <i>Descriptive Data and Model Fit Obtained with the Computational Modelling for the Study 1 Sample (N = 72)</i> | 109 |
| Table 7 <i>Correlation analysis for the variables of interest in study 2 (N = 52)</i> | 120 |
| Table 8 <i>Descriptive Data and Model Fit Obtained with the Computational Modelling for the Study 2 Sample (N = 52)</i> | 123 |
| Table 9 <i>Correlations Between Diet Scores and RLWMI + Deduction Model parameters</i> | 125 |
| Table 10 <i>Baseline comparison for each ePRS-D2-STR group</i> | 151 |
| Table 11 <i>GxE interactions and their effect on cognitive flexibility tasks</i> | 153 |
| Table S1 <i>Description of behavioral tasks considered in the review</i> | 209 |
| Table S2 <i>Quality Assessment using RoBANS</i> | 213 |
| Table S3 <i>Regression for the Association Between % Saturated Fat and Beta - WM Load</i> | 228 |
| Table S4 <i>List of genes used to create ePRS-D2-STR</i> | 230 |
| Table S5 <i>List of genes used to create ePRS-D2-VTA</i> | 239 |
| Table S6 <i>List of hub-bottleneck genes significantly associated with phenotypes of interest</i> | 242 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|-----|
| Figura 1 <i>Esquema de hipótesis creado para a tese</i> | 26 |
| Figure 1 <i>Flowchart based on PRISMA guidelines</i> | 37 |
| Figure 2 <i>Reinforcement Learning Working Memory (RLWM) task structure</i> | 71 |
| Figure 3 <i>Instructions and experimenter conduct for the remote experiment</i> | 74 |
| Figure 4 <i>Learning curves as a function of stimulus iteration</i> | 82 |
| Figure 5 <i>Mean difference between Akaike Information Criteria (AIC) scores for each model</i> | 85 |
| Figure 6 <i>Reinforcement Learning Working Memory (RLWM) task</i> | 101 |
| Figure 7 <i>Learning Performance and Model Simulation for Each Group in Study 1</i> | 110 |
| Figure 8 <i>Group Comparisons and Spearman Correlations for Pers and Gamma RL Parameters</i> | 113 |
| Figure 9 <i>Learning Performance and Model Simulation for Study 2 Sample (N = 52)</i> | 124 |
| Figure 10 <i>ePRS-D2-STR development</i> | 144 |
| Figure 11 <i>Interaction plots for each cohort</i> | 154 |
| Figure 12 <i>GEE interaction for age, saturated fat consumption, and ePRS-D2-STR</i> | 156 |
| Figure 13 <i>Gene interaction for the whole list of ePRS-D2-STR genes</i> | 158 |
| Figure 14 <i>Gene expression by brain regions and association to phenotypes</i> | 160 |
| Figure 15 <i>Enrichment tests conducted on Metacore</i> | 161 |
| Figure S1 <i>RT performance for RLWM</i> | 217 |
| Figure S2 <i>Flowchart explaining sample choice for each cohort</i> | 225 |
| Figure S3 <i>Hub-bottleneck genes according the observed levels of degree and betweenness centrality</i> | 237 |

RESUMO

A aprendizagem por reforçamento (AR) é a habilidade de associar estímulos do ambiente e adaptar o comportamento conforme suas consequências. Prejuízos na aprendizagem por reforçamento negativo (ARN) foram observados na obesidade e no consumo de dietas ricas em gordura saturada em modelos animais. O objetivo da tese foi aprofundar aspectos comportamentais, computacionais e genéticos da AR no contexto da obesidade e do consumo de dietas obesogênicas. Quatro estudos foram desenvolvidos. O estudo 1) investigou a relação entre obesidade e AR através de uma revisão sistemática, encontrando que a obesidade está associada a prejuízos na ARN. O estudo 2) apresenta a validação comportamental e computacional de um método online de avaliação da relação entre AR e memória de trabalho (MT). O estudo 3) utiliza o método do estudo 2) para avaliar de que maneira a obesidade ou o consumo de gordura saturada estão ligadas a alterações na AR e MT. Análises computacionais indicaram que o sobrepeso/obesidade está ligado à uma menor ARN e menor uso de estratégias cognitivas em jovens adultos. O consumo de gordura saturada também foi associado a prejuízos na AR em uma amostra distinta de jovens adultos. No estudo 4), o consumo de uma dieta rica em gordura saturada está associado a menor ARN em crianças com um escore poligênico associado à ARN (ePRS-D2-STR) em duas coortes independentes. Conclui-se que prejuízos na ARN na obesidade são provavelmente decorrentes do consumo excessivo de gordura saturada em adultos e que o consumo de gordura saturada interage com o genótipo para influenciar este tipo de aprendizagem em crianças.

Palavras-chave: Obesidade, Aprendizagem por Reforçamento, Memória de Trabalho, Modelagem Computacional, Receptores D2.

ABSTRACT

Reinforcement Learning (RL) is the ability to associate environmental stimuli and to change behavior according to its consequences. Impairments in negative reinforcement learning (NRL) were observed in obesity and consumption of saturated fat-rich diets in animal models. This dissertation aimed to deepen behavioral, computational, and genetic aspects of RL in the context of obesity and the context of obesogenic diet consumption. Four studies were conducted. Study 1) investigated the relationship between obesity and RL through a systematic review and found that obesity was more associated with impairments in NRL. Study 2) presented a behavioral and computational validation of the relationship between RL and working memory (WM). Study 3) applies the method developed in Study 2) to evaluate how obesity and saturated fat consumption were related to altered RL or WM. Computational analyses revealed that overweight/obesity was associated with decreased NRL and less use of cognitive strategies in young adults. Saturated fat consumption was related to impairments in RL in a distinct sample. In Study 4, consumption of saturated fat-rich diet was associated with decreased NRL in children presenting a polygenic score associated with NRL (ePRS-D2-STR), in two independent cohort. One concludes that NRL impairments in obesity are probably due to the excessive consumption of saturated fat in adults and that saturated fat consumption interacts with genotype in children to predict NRL.

Key-words: Obesity, Reinforcement Learning, Working Memory, Computational Modelling, D2 Receptors.

INTRODUÇÃO

Condições crônicas de saúde são por definição difíceis de mudar. A obesidade é considerada uma condição crônica de saúde porque a evolução do quadro envolve um período de semanas e meses em que o consumo de alimentos é consideravelmente maior que o gasto energético (Chooi et al., 2019). Sendo considerada uma pandemia dos tempos modernos, a obesidade é uma patologia preocupante não por questões estéticas, mas por comorbidades que acompanham o ganho de peso e que podem aumentar a mortalidade, como a síndrome metabólica (WHO, 2018), as doenças do sistema cardiovascular (WHO, 2018, Chooi et al., 2019) e os quadros oncológicos ligados principalmente ao aparelho digestivo (Pati et al., 2023). A divulgação de informação sobre a obesidade é extensa, com veículos de mídia dedicando reportagens aos riscos do ganho excessivo de peso e profissionais da saúde educando exaustivamente pacientes que se encontram com sobrepeso em consultas de rotina e atendimentos eletivos.

Apesar de preocupante, a obesidade possui opções de tratamento. A cirurgia bariátrica, por exemplo, é o tratamento com maior nível de eficácia para a obesidade, funcionando para grande parte dos casos e podendo, inclusive, atenuar o risco de mortalidade por comorbidades como a diabetes e a síndrome metabólica (Ansari & Elhag, 2021). Alternativas não invasivas, como o tratamento nutricional e o uso de terapia psicológica, também podem auxiliar isoladamente ou em conjunto com o tratamento cirúrgico. Terapias nutricionais na obesidade auxiliam o paciente na mudança qualitativa e quantitativa da dieta e no desenvolvimento de hábitos de consumo alimentar mais alinhados com as necessidades metabólicas do paciente (Canuto et al., 2021). As terapias psicológicas, por sua vez, envolvem o manejo comportamental do consumo excessivo de alimento, identificando contextos eliciadores de consumo excessivo, auxiliando o paciente a desenvolver novos comportamentos que concorram com cognições e comportamentos compulsivos previamente reforçados e

incentivando o contato com reforçadores sociais que substituam o alimento como principal fonte de prazer ou alívio (Jacob et al., 2018).

Mesmo com a existência de tratamentos eficazes para a obesidade, a mudança de hábitos alimentares é um grande desafio. No caso da cirurgia bariátrica, a reincidência da obesidade ocorre em cerca de 20 a 25% dos casos, dependendo de como a recidiva é caracterizada (El Ansari & Elhag, 2021). O abandono do tratamento nas terapias nutricionais e psicológicas é consideravelmente alto, variando entre 10 e 80% e com uma média de cerca de 20% na maior parte das pesquisas (Miller & Brennan, 2015). Por esta razão, pesquisadores da área da saúde têm se dedicado a investigar quais fatores limitam o efeito de intervenções para perda de peso no curto e longo prazo.

Dentro da psicologia da personalidade e das neurociências, focos da presente tese, dados publicados nas últimas três décadas sugerem que perfis psicológicos específicos parecem atenuar o efeito das intervenções para obesidade. Indivíduos com obesidade costumam apresentar escores de personalidade altos para traços que medem a sensibilidade a estímulos aversivos (e.g., neuroticismo, esquiva de dano e sensibilidade à punição) e para traços que medem a sensibilidade a recompensas imediatas e impulsividade (e.g., extroversão e busca por sensações) (Gerlach et al., 2015). Perfis neuropsicológicos observados através de medidas comportamentais indicam que obesidade acompanha déficits no controle de inibitório, na tomada de decisão, na flexibilidade cognitiva e na memória de trabalho, sendo todas estas funções executivas relevantes para o controle do comportamento e planejamento (Yang et al., 2018).

A identificação de perfis psicológicos pode ajudar a responder a seguinte pergunta “por que alguns indivíduos possuem uma dificuldade maior para perder peso?”. Não obstante, uma questão pode ser adicionada ao se verificar a existência de tais perfis: “os perfis comportamentais identificados pela literatura são endofenótipos anteriores à obesidade ou são

decorrentes do ganho excessivo de peso?”. Esta última pergunta é alvo constante de debate na literatura sobre comportamento alimentar dado que a obesidade correlaciona constantemente com prejuízos cognitivos (e.g., Yang et al., 2018). No entanto, a causalidade ainda é incerta. Gunstad et al. (2020) sugerem que os déficits cognitivos são anteriores à obesidade e devem ser identificados com o objetivo de diminuir o vão entre intenção e ação decorrente do prejuízo nas funções executivas. Os autores argumentam ainda que os prejuízos em funções executivas podem dificultar o engajamento em tratamentos para a obesidade, o que explicaria a reganho de peso após as cirurgias bariátricas ou o abandono de intervenções comportamentais.

Diferente do que argumentam Gunstad e colegas, dados derivados de modelos animais sugerem que o ganho de peso leva ao declínio em funções executivas. O consumo de alimentos hipercalóricos está associado ao declínio cognitivo longitudinalmente em estudos com roedores (Adam et al., 2015; van de Giessen et al., 2013; Johnson & Kenny, 2010; Décarie-Spain et al., 2016), de maneira similar ao que ocorre no caso do uso prolongado de cocaína (Vonmoos et al. 2014). Mais especificamente, o que os estudos com animais mostram é que o consumo a longo prazo de dietas ricas em gordura saturada e carboidratos/sacarose atenuam a ligação e disponibilidade de receptores D2 de dopamina nos neurônios pós-sinápticos do estriado cerebral.

Os receptores D2 no estriado atuam nos neurônios espinhosos de tamanho médio para regular a resposta a estímulos aversivos e produzir a esquiva de punição por reforçamento negativo (Iino et al., 2020). O monitoramento *in vivo* da ação destes receptores sugere que, ao receber uma estimulação aversiva, o neurônio pós-sináptico capta a dopamina tônica disponível na fenda sináptica e estimula a via estriado-globo pálido interno-córtex sensório-motor para sinalizar ao organismo que uma resposta comportamental deve ser inibida. Tal descrição da ação dos receptores D2 no estriado é importante porque a habilidade de inibir um comportamento que foi acompanhado por estimulação aversiva é essencial para o controle de

impulsos (Johnson & Kenny, 2010), para a flexibilidade cognitiva (van Holstein et al., 2011) e para a aprendizagem por reforçamento negativo (Maia & Frank, 2011); sendo estas funções cognitivas prejudicadas na obesidade (Yang et al., 2018; Mathar et al., 2017). Um ponto comum entre as funções cognitivas mencionadas é que todas dependem da Aprendizagem por Reforçamento (AR), i.e., da capacidade de adaptar o comportamento de acordo com a interação com o ambiente interno e externo (Donahoe, 2017). Considerando isso, o que os dados derivados de modelos animais sugerem é que o consumo de dieta hipercalórica atenua a habilidade de mudar o comportamento diante de estimulação aversiva, um tipo de AR chamada de reforçamento negativo que depende do funcionamento de receptores D2 no estriado (como sugerido por Johnson & Kenny, 2010).

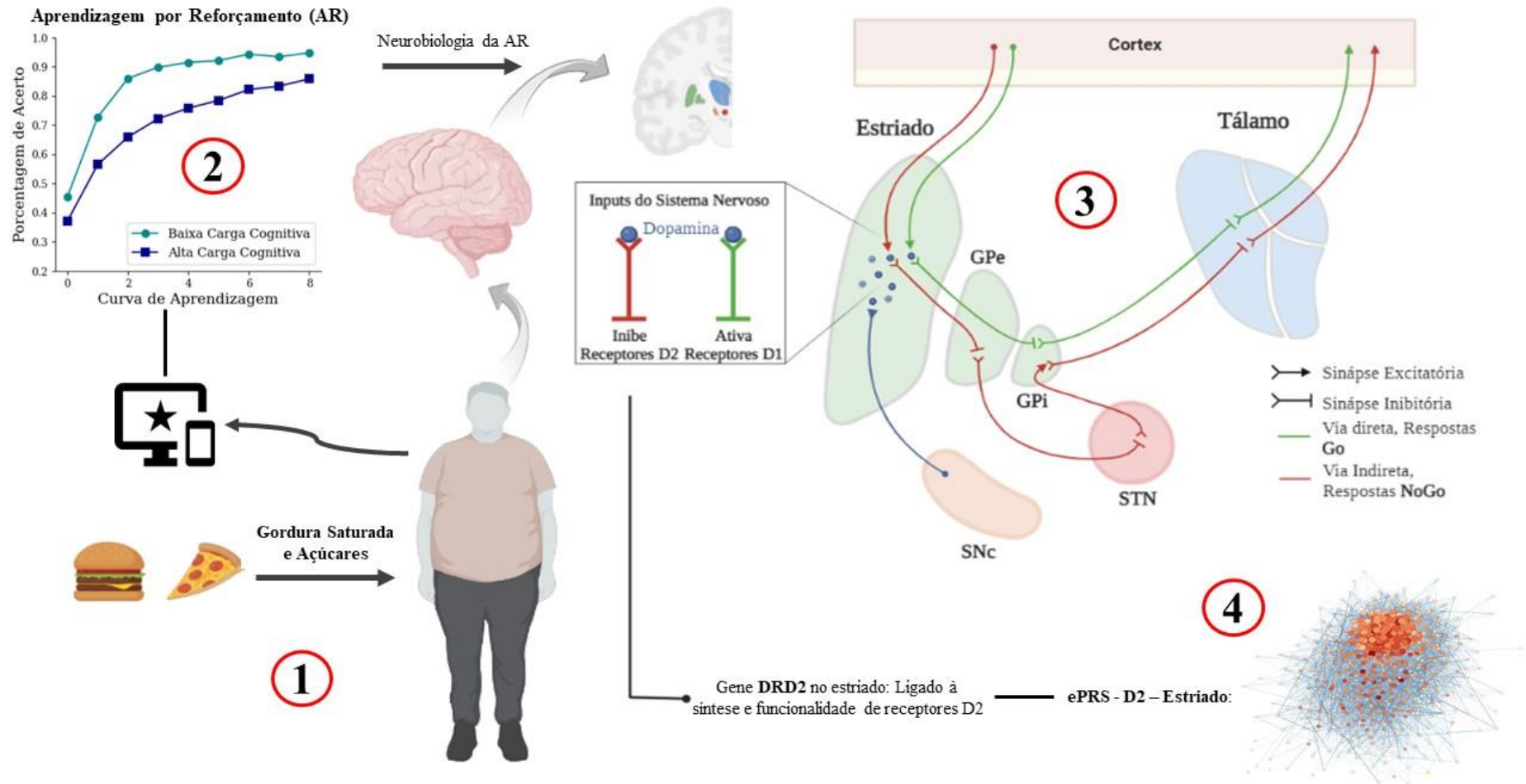
Pensando em respostas para as perguntas anteriormente mencionadas, é possível assumir que a) endofenótipos comportamentais anteriores à obesidade diminuem o efeito de intervenções para a perda de peso por dificultar a aprendizagem de novos comportamentos – como sugerido por Gunstad et al. (2020) – ou b) que alguns indivíduos não conseguem mudar seu comportamento porque o ganho de peso decorrente de dietas hipercalóricas altera o funcionamento do sistema dopaminérgico e atenua a habilidade de aprender na interação com o ambiente. Ainda que ambas as respostas sejam viáveis, a alternativa b) dispõe de algumas vantagens no que confere à elucidação de mecanismos biológicos e comportamentais. Primeiro, dietas ricas em gordura saturada e carboidratos são usuais na obesidade (Moradí et al., 2023). Segundo, as evidências de que o consumo de dietas hipercalóricas leva a prejuízos cognitivos via alterações no funcionamento dos receptores D2 estriatais abre portas para intervenções farmacológicas e para estudos experimentais. Por último, a função específica dos receptores D2 pós-sinápticos de regular a aprendizagem por reforçamento negativo sugere um mecanismo comportamental que conecta diferentes prejuízos cognitivos já observados na obesidade.

Testar a hipótese b) em humanos é algo complexo. Medidas longitudinais de dieta, peso, cognição e da síntese e funcionamento dos receptores D2 precisariam ser coletadas para testar esta hipótese. Porém, a síntese e disponibilidade de receptores D2 é especialmente sensível aos efeitos da idade (Seaman et al., 2019) e a medida *in vivo* da ação destes receptores em humanos é pouco viável. É válido destacar também que o funcionamento dos receptores de dopamina varia de acordo com o genótipo e há o risco de redes genéticas específicas atuarem tanto como preditoras do consumo de dietas obesogênicas quanto do prejuízo cognitivo. Por último, a função comportamental dos receptores D2 na aprendizagem por reforçamento negativo pode ser avaliada *in vivo* apenas com medidas neuropsicológicas. No entanto, dado que os seres humanos podem utilizar diferentes estratégias comportamentais quando desempenham em medidas neuropsicológicas de aprendizagem (e.g., Steinke et al., 2020), análises computacionais e modelos estatísticos robustos se fazem necessários se queremos isolar mecanismos comportamentais ligados à ação dos receptores D2.

O objetivo da presente tese foi aprofundar aspectos comportamentais, computacionais e genéticos da AR no contexto da obesidade e do consumo de dietas obesogênicas. A figura 1 abaixo apresenta o esquema de hipóteses utilizado para criar o presente trabalho. Com base na hipótese b) mencionada acima, assumiu-se que o consumo excessivo de alimentos ricos em gordura saturada e açúcar modifica o funcionamento dos receptores D2 e, com isto, atenua a habilidade de aprender por reforçamento negativo. O raciocínio utilizado para criar cada um dos estudos da tese e os objetivos específicos de cada estudo serão descritos abaixo.

Figura 1

Esquema de hipóteses criado para a tese



Nota. Considerando que o consumo excessivo de dietas ricas em açúcar e gordura saturada está ligado ao ganho excessivo de peso (1 - Moradi et al., 2023), foi considerada a hipótese de que esse consumo explica os prejuízos cognitivos observados na obesidade. Também foi considerado que os prejuízos cognitivos observados em pessoas com obesidade refletem alterações na Aprendizagem por Reforçamento (AR) (2), algo que já foi observado em estudos neuropsicológicos (Coppin et al., 2014; Mathar et al., 2017). A neurobiologia da AR envolve a ação dos receptores de dopamina D1 e D2 nas vias direta e indireta, respectivamente, dos neurônios espinhosos de tamanho médio (3), sendo a ação dos receptores D2 relevante para a aprendizagem por punição e posterior reforçamento negativo (Maia & Frank, 2011). Assumindo que as alterações na síntese e funcionamento dos receptores D2 no estriado explicam o declínio cognitivo na obesidade, hipotetizou-se que uma rede de co-expressão genética baseada na expressão dos receptores D2 no estriado (ePRS-D2-STR) captaria variações do genótipo que explicam o efeito diferencial do consumo de dietas sobre o declínio cognitivo (4).

Estudo 1

A Aprendizagem por Reforçamento (AR) reflete a capacidade de aprender a associar estímulos no ambiente ou de associar respostas comportamentais a consequências ambientais (Donahoe, 2017). A AR é uma das habilidades mais básicas que os organismos vivos possuem para interagir com o mundo. Acredita-se que a habilidade de aprender a associar estímulos do ambiente e mudar o comportamento a depender das consequências foi essencial para a sobrevivência de diversas espécies desde o período cambriano (Ginsburg & Jablonka, 2021). Na Análise Experimental do Comportamento (AEC), área da psicologia e das ciências naturais dedicada a estudar a interação dos organismos com o meio, a AR é um dos principais objetos de análise. Dentro da AEC os princípios do reforçamento são estudados de maneira idiográfica,

considerando as taxas de aprendizagem respondente ou operante de organismos específicos (N=1) após manipulações experimentais (Pierce & Cheney, 2017).

Diferentemente do que ocorre na AEC, uma perspectiva nomotética foi adotada para a AR nas neurociências cognitivas (Maia & Frank, 2011). Nesta perspectiva, acredita-se que existem diferenças entre grupos na AR, sendo estas observáveis quando diferentes fenótipos são comparados em condições experimentais similares entre e intra-grupos (Maia & Frank, 2011). A título de exemplo, podemos considerar o estudo de Frank et al., (2004), que mostrou que idosos com Parkinson mudam de uma melhor aprendizagem por reforçamento negativo para uma melhor aprendizagem por reforço positivo após o uso de medicações dopaminérgicas, sendo este efeito específico para portadores da doença neurológica. Outro exemplo é a meta-análise de Leue e Beauducel (2007) que mostrou que pessoas com altos escores no traço de personalidade chamado de sensibilidade a recompensa aprendem mais rapidamente por reforço positivo do que pessoas com escores baixos de sensibilidade à recompensa.

Desde 2011 dados vêm sugerindo que pessoas com obesidade apresentam menor capacidade de AR em comparação com pessoas sem sobrepeso e obesidade (Coppin et al., 2014; Horstmann et al., 2011). Isso sugere diferenças nomotéticas na AR que são decorrentes da presença ou não de obesidade, mas não há consenso sobre qual mecanismo comportamental está prejudicado. Como os mecanismos comportamentais da AR possuem manifestações clínicas e neurobiológicas distintas, é necessário identificar quais tipos de aprendizagem estão prejudicados na obesidade para que seja possível intervir com precisão. Exemplos de mecanismos comportamentais que podem explicar a baixa performance em medidas de reforçamento na obesidade são: a capacidade atenuada de aprender por reforço positivo ou negativo (Coppin et al., 2014; Mathar et al., 2017), uma menor capacidade de aprender por condicionamento pavloviano (van den Akker et al., 2017), a persistência excessiva de respostas

de hábito (Ciria et al., 2021) e a capacidade diminuída de formular modelos (estratégias) cognitivas que auxiliam na aprendizagem (Janssen et al., 2020).

O primeiro estudo da tese teve como objetivo investigar quais mecanismos comportamentais de AR estão prejudicados na obesidade. Para tanto, uma revisão sistemática foi realizada analisando a relação entre alto Índice de Massa Corporal (IMC) e prejuízos em cinco mecanismos comportamentais distintos, a saber: 1) performance geral, 2) aprendizagem pavloviana e aprendizagem instrumental por reforçamento positivo, 3) aprendizagem instrumental por reforçamento negativo, 4) aprendizagem reversa e extinção e 5) aprendizagem baseada em modelos cognitivos. A hipótese principal para o Estudo 1 foi de que pessoas com obesidade apresentariam, predominantemente, prejuízos na aprendizagem por reforçamento negativo.

Estudo 2

A pandemia de Covid-19 trouxe aos pesquisadores interessados em neuropsicologia e psicologia experimental o desafio de realizar experimentos online. A aplicação de medidas comportamentais computadorizadas online já era uma realidade antes da pandemia (Brearly et al., 2017), todavia, com a as restrições necessárias do isolamento social, representantes de entidades importantes da neuropsicologia publicaram recomendações para ampliar a validade da coleta online e da análise de dados neuropsicológicos (Gagné & Franzen, 2021; Tailby et al., 2020).

O Estudo 2 foi idealizado como o primeiro estudo empírico da presente tese. O estudo ocorreria presencialmente, com uma medida de AR ainda não utilizada no Brasil e contaria com o uso de análises computacionais de dados comportamentais. Diante da pandemia Covid-19, no entanto, a mudança de procedimentos foi necessária e com isso o experimento teve de ser programado para a aplicação online. Como não haviam medidas online de AR na época da

confeção do Estudo 2, houve a necessidade de elaborar um protocolo de mensuração de AR seguro, factível e online.

A medida de AR escolhida foi a *Reinforcement Learning and Working Memory task* (RLWM). Essa medida neuropsicológica avalia a capacidade de aprender por reforçamento enquanto a carga cognitiva da memória de trabalho é manipulada experimentalmente pelo controle do número de estímulos visualizados pelo participante (Collins, 2018). Extensamente aplicada pela pesquisadora Anne Collins, a RLWM demonstra uma relação comportamental clara entre AR e memória de trabalho, de forma que em condições nas quais a carga cognitiva é baixa a memória de trabalho auxilia no processo de aprendizagem (Collins et al., 2017). Tal relação foi demonstrada também com uso de análises computacionais (Collins, 2018).

Modelos computacionais de AR existem desde a década de 90 (Sutton & Barto, 2018). Os modelos computacionais de AR buscam simular com o uso de algoritmos e parâmetros matemáticos como cérebro e comportamento estão interligados (Adams et al., 2016). Para tanto, desfechos comportamentais de seres humanos ou animais são inseridos em um ambiente de aprendizagem de máquina com diferentes modelos generativos e formais do comportamento e do funcionamento cerebral e cabe à máquina simular diversas vezes o comportamento de organismos vivos e alcançar o desfecho esperado para cada organismo. A análise computacional pode dar respostas acerca de quais estratégias de resolução de problemas foram utilizadas por cada organismo e atribuir um peso para cada parâmetro computacional considerado a performance geral, algo de difícil realização em uma análise manual dos dados.

Ao seleccionar a RLWM como medida, portanto, foi imprescindível demonstrar que os procedimentos online replicavam a relação entre memória de trabalho e AR e que o uso de análises computacionais era possível para os dados obtidos. O Estudo 2 documenta a execução e análise comportamental e computacional de uma versão da RLWM aplicada online (N = 30)

e a hipótese elaborada para o estudo foi de que seria possível replicar online os efeitos observados em aplicações presenciais da RLWM.

Estudo 3

No Estudo 3 os objetivos dos Estudos 1 e 2 foram agrupados em dois experimentos. No experimento 1 (*Study 1*, N = 72), objetivou-se investigar diferenças entre pessoas com e sem sobrepeso/obesidade na medida RLWM. No experimento 2 (*Study 2*, N = 52), a relação entre dieta e aprendizagem na RLWM foi avaliada em uma amostra distinta do primeiro experimento.

Em adição às análises computacionais aplicadas no Estudo 3, o uso de estratégias cognitivas para a melhora da performance na RLWM foi controlado com a criação de um novo algoritmo. O algoritmo de dedução (chamado *Deduction*) foi criado assumindo que os participantes iriam deduzir respostas incorretas e corretas ao longo da execução da medida de aprendizagem. A formulação de modelos cognitivos da performance é algo comum em tarefas de AR e envolve criação de uma “regra” que facilita a aprendizagem e diminui o processo de tentativa e erro inerente ao reforçamento (Decker et al., 2016). Na versão da RLWM aplicada no Estudo 3 os participantes dos experimentos 1 e 2 poderiam deduzir respostas corretas utilizando um “raciocínio por exclusão” no qual respostas previamente corretas para um estímulo se tornavam automaticamente incorretas para outros estímulos. O raciocínio por exclusão foi utilizado como base para o algoritmo de dedução criado.

As hipóteses para o Estudo 3 eram de que a) pessoas com sobrepeso/obesidade apresentariam prejuízos na aprendizagem por reforçamento negativo e no uso de dedução quando comparadas a pessoas eutróficas e b) o consumo de gordura saturada estaria associado a uma menor capacidade de aprender por reforçamento negativo. Para ambas as hipóteses, assumiu-se que a MT deveria estar sobrecarregada para que os prejuízos na aprendizagem fossem observados.

Estudo 4

O último estudo da tese, por fim, aprofundou as hipóteses do Estudo 3 investigando de que maneira um escore genético ligado a AR modera a relação entre consumo de dieta obesogênicas e prejuízos na aprendizagem. O gene de receptores de dopamina DRD2 está ligado à síntese e expressão dos receptores D2 no estriado cerebral e alterações polimórficas ligadas à uma menor disponibilidade destes receptores no estriado estão associadas à uma menor aprendizagem por reforçamento negativo (Frank et al., 2007; Sevgi et al., 2015). Ainda que o resultado de estudos com o gene DRD2 façam sentido quando considerada a relevância dos receptores D2 estriatais para o reforçamento negativo (destacada em Iino et al., 2020 e Maia & Frank, 2011), a ação de um único gene reflete de maneira pouco realista como o genótipo pode influenciar a interação com o ambiente.

Uma nova tecnologia genética que pode auxiliar no entendimento de como genes interagem com o ambiente foi proposta em 2017 e detalhada em 2019 por neurocientistas da McGill University (Silveira et al., 2017; Hari Dass et al., 2019). Os escores poligênicos baseados na co-expressão genética (ePRS) são uma alternativa para o estudo de preditores genéticos que vão além da ideia de escores genéticos de risco e da identificação de polimorfismos. A premissa dos ePRS é a de que genes não agem de maneira isolada; pelo contrário, a expressão do gene hipotético x em um tecido específico y evoca a co-expressão de uma rede de genes associados a x . Seguindo a premissa “genes que agem em conjunto, interagem em conjunto para moderar a reação com o ambiente e predizer o comportamento” a rede considerada em um ePRS possui valor biológico para o organismo e pode ajudar na identificação de fenótipos por refletir com mais validade ecológica aquilo que de fato acontece no tecido quando um gene específico se expressa (Hari Dass et al., 2019). Para o Estudo 4, um ePRS foi criado a partir da identificação de quais genes se co-expressam com o gene DRD2 no estriado cerebral (ePRS-D2-STR). O ePRS-D2-STR é, portanto, um escore genético que

expressa de que maneira variações na expressão de uma rede de genes associadas ao DRD2 no estriado cerebral interagem com o ambiente na predição do comportamento.

No estudo 4, a relação entre o consumo de gordura saturada e a flexibilidade cognitiva foi avaliada em quatro coortes distintas, tendo o ePRS-D2-STR como um moderador das análises. Optou-se por flexibilidade cognitiva porque, em geral, medidas deste constructo neuropsicológico exigem que os participantes utilizem os erros cometidos ao longo das tarefas como um sinal para mudança de estratégia, um comportamento governado por reforçamento negativo. O Estudo 4 foi conduzido durante o período de estágio sanduíche (CNPQ 200714/2020-1) do autor desta tese, ocorrido entre 2021 e 2022, no *Douglas Mental Health University Institute/Universidade McGill*, em Montréal no Canadá, sob orientação da Dra. Patricia Pelufo Silveira. Populações de diferentes etnias foram avaliadas no Estudo 4 e para todas as análises, o consumo de carboidratos, o peso e o sexo biológico dos participantes foram controlados. Um escore genético indicando variações na expressão de uma rede de genes associadas ao DRD2 na área tegmental ventral (ePRS-D2-VTA) também foi criado para ser utilizado como controle negativo nas análises. A coorte Canadense *Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment* (MAVAN, N = 226) foi utilizada como ponto de partida e contava com uma população de crianças com idade entre 48 e 72 meses. A amostra de crianças de 60 meses do estudo de Singapura intitulado *Growing Up in Singapore Towards Healthy Outcomes* (GUSTO, N = 198) foi analisada como coorte de replicação. Por último, as coortes Inglesas *Avon Longitudinal Study of Parents and Children* (ALSPAC, N = 958) e *UK Biobank* (N = 30869) foram analisadas separadamente para avaliar se os efeitos encontrados em crianças seriam replicados em adolescentes e adultos, respectivamente. A hipótese do Estudo 4 era de que o ePRS-D2-STR moderaria a relação entre consumo de gordura saturada e flexibilidade cognitiva nas quatro coortes testadas.

ESTUDO 1 – OBESIDADE E APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO

Abstract

Reinforcement learning (RL) refers to the ability to learn stimulus-response or response-outcome associations relevant to the acquisition of behavioral repertoire and adaptation to the environment. Research data from correlational and case-control studies have shown that obesity is associated with impairments in RL. The aim of the present study was to systematically review how obesity and overweight are associated with RL performance. More specifically, the relationship between high body mass index (BMI) and task performance was explored through the analysis of specific RL processes associated with different physiological, computational, and behavioral manifestations. Our systematic analyses demonstrated that obesity is associated with impairments in the use of aversive outcomes to change behavior since most impairments were observed in RL processes like instrumental negative reinforcement and extinction/reversal learning. These results suggest that the behavioral mechanism explaining deficits in RL in the case of obesity might be a decreased sensitivity to aversive outcomes during instrumental or associative learning. Hypotheses regarding how obesity might be associated with altered RL were discussed.

Key-words: Obesity; Overweight; high BMI; Reinforcement Learning; Systematic Review; Behavioral Mechanisms.

Artigo submetido para publicação (06/2023).

ESTUDO 2 – DESENVOLVIMENTO DE UM PROCEDIMENTO ONLINE PARA AVALIAÇÃO DA APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO

Abstract

Online experiments are an alternative for researchers interested in conducting behavioral research outside the laboratory with a great number of subjects. With the onset of the coronavirus disease (Covid-19) pandemic, bona fide online experiments became an urgent demand, as complex experiments with controlled procedures were discontinued. The aim of this study was to test the computational validity of a remote and synchronous reinforcement learning (RL) experiment conducted during the social distancing measures imposed by the pandemic. An additional feature of this study was to describe how a behavioral experiment originally created to be conducted in-person was transformed into an online remote experiment, with recent machine-learning methods of computational modelling. Free and Open-Source Software (FOSS) were used to collect data, conduct statistical analysis, and apply computational modelling. Python codes were created to replicate computational models that simulate the effect of working memory (WM) load over RL performance. Our behavioral results indicated that we were able to replicate remotely and with a modified behavioral task the effects of working memory (WM) load over RL performance observed in previous studies with in-person assessments. Our computational analyses using FOSS tools and Python code replicated the behavioral effects of WM load over RL, which suggests that our method of assessment and the computational models applied have computational validity. The behavioral and computational validation showed in this study and the detailed description of experimental procedures of the remote online experiment may be useful for researchers interested in conducting long and complex experiments online.

Keywords: Online remote experiment, reinforcement learning, computational Modelling, FOSS

Artigo publicado na revista *Behavior Research Methods*:

Weydmann, G., Palmieri, I., Simões, R. A. G., Centurion Cabral, J. C., Eckhardt, J., Tavares, P., Moro, C., Alves, P., Buchmann, S., Schmidt, E., Friedman, R., & Bizarro, L. (2022). Switching to online: Testing the validity of supervised remote testing for online reinforcement learning experiments. *Behavior research methods*, 1–13. Advance online publication. <https://doi.org/10.3758/s13428-022-01982-6>

ESTUDO 3 – RELAÇÃO ENTRE OBESIDADE, DIETA E APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO

Abstract

Reinforcement learning (RL) refers to the capacity of organisms to adapt their behavior to the external environment. Neuropsychological data suggest that being overweight or obese is associated with a tendency to perseverate behavior despite negative feedback. Although diet may explain these associations, it is rarely studied. In this paper, we present two studies testing the relationship between overweight, diet profile and RL performance in a task (RLWM) that controls the use of working memory (WM) and deduction reasoning over performance. In study 1, a group of subjects with overweight or obesity (Ow/Ob, $n = 30$) was compared to normal-weight individuals ($n = 42$) in the RLWM task. Results of the computational analyses indicated that subjects with Ow/Ob had a higher number of perseverative errors and used less deduction in their performance than control individuals, indicating impairments in negative reinforcement and model-based learning. In study 2, the diet profile of 52 subjects was associated with behavioral performance in the RLWM. Results revealed that saturated fat consumption was related to a worse RL performance when WM was overloaded. Additional computational analyses indicated that the effects of saturated fat are probably attributed to difficulty to forget previously learned associations.

Keywords: Overweight, Diet, Reinforcement Learning, Working Memory, Computational Analyses.

Artigo em Processo de Submissão (08/2023).

ESTUDO 4 – MODERAÇÃO GENÉTICA DA RELAÇÃO ENTRE DIETA E APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO

Abstract

Obesity is associated with decreased cognitive flexibility, a process sensitive to dopaminergic tone and striatal D2 receptors' action. Rodent studies suggest that diets rich in saturated fat decrease the binding and availability of these receptors in the striatum. The aim of the present study was to test how diets rich in saturated fat interact with an expression-based polygenic score associated with the striatal function of the DRD2 gene (ePRS-D2-STR) in the prediction of cognitive flexibility in ethnically distinct cohorts. Significant interactions were observed in children from MAVAN (48 months) and GUSTO (72 months) cohorts, revealing that saturated fat consumption is associated with impaired reversal learning performance specifically in subjects with lower ePRS-D2-STR scores. Analyses conducted with adolescent and adult samples from ALSPAC and UK Biobank cohorts, respectively, revealed non-significant results. The results from the present study suggest that the effects of saturated fat consumption on cognition depend on genetic profile and developmental period.

Keywords: Saturated Fat; DRD2 Gene; Cognitive Flexibility.

Artigo em Processo de Submissão (08/2023).

DISCUSSÃO

O tema central da tese foi o impacto da obesidade e do consumo de dietas obesogênicas na aprendizagem por reforçamento (AR), sendo o principal objetivo aprofundar aspectos comportamentais, computacionais e genéticos que possam explicar de que maneira a obesidade e o consumo de dietas obesogênicas podem alterar processos cognitivos. Ao todo, quatro estudos foram conduzidos, sendo uma revisão sistemática da literatura e quatro experimentos. Cada estudo reflete de que maneira o objetivo da tese foi mantido. Durante o período de execução dos experimentos, adversidades ensejaram sobre o desenvolvimento do trabalho, tais como o baixo acesso a recursos, a pandemia Covid-19 e o atraso na execução do doutorado sanduíche. Cada uma dessas adversidade será discutida de maneira mais aprofundada nos parágrafos abaixo com o intuito de contextualizar a execução da tese e de seus estudos.

O Estudo 1 da presente tese apresenta uma detalhada revisão da relação entre obesidade e prejuízos em diferentes mecanismos comportamentais da AR. Os resultados do Estudo 1 indicam que há uma sensibilidade diminuída de pessoas com obesidade a consequências aversivas, o que é observado principalmente em medidas que isolam a aprendizagem por reforçamento negativo (ARN) e habilidade de aprender por aprendizagem reversa. Tanto a ARN quanto a aprendizagem reversa são dependentes da ação de receptores D2 da dopamina nos neurônios espinhosos médios (Alsiö et al., 2019; Iino et al., 2020), o que indica um mecanismo biológico em potencial para a relação entre obesidade e prejuízos na aprendizagem. Mais importante, o mecanismo comportamental identificado – respostas atenuadas a consequências aversivas – pode explicar a dificuldade acentuada na mudança comportamental observada no caso da obesidade (El Ansari & Elhag, 2021; Miller & Brennan, 2015). Portanto, uma importante contribuição do Estudo 1 é a noção de que as limitações na ARN observadas na obesidade abrem espaço para mudanças nas intervenções comportamentais, nutricionais e farmacológicas da obesidade.

No que confere a tratamentos psicológicos e nutricionais da obesidade, é possível considerar que o uso excessivo de instruções verbais que salientam o efeito adverso do consumo de alimentos (e.g., “se você não diminuir o consumo, pode piorar sua diabetes”) pode ser ineficaz para uma parte da população obesa, assim como também pode ser ineficaz o contato direto com consequências negativas do comer excessivo. Tratamentos focados no desenvolvimento de hábitos a partir do contato direto com contingências de reforçamento podem ser uma alternativa. Estudos recentes indicam que o módulo de treinamento de habilidades da terapia comportamental dialética é benéfico como tratamento principal ou coadjuvante para a redução de peso (Delparte et al., 2019; Hany et al., 2022). O treinamento de habilidades é um grupo psicoeducativo que provê espaço dentro e fora do *setting* terapêutico para o desenvolvimento de habilidades de regulação do mal-estar, mindfulness, habilidades sociais e regulação das emoções através de reforçamento positivo. As evidências de eficácia do treinamento de habilidades ainda são incipientes, não obstante, indicam um caminho para o tratamento comportamental da obesidade.

No que confere aos tratamentos de base farmacológica, algumas das medicações utilizadas para o tratamento da obesidade, como o metilfenidato e a bupropiona combinada com naltrexona, agem sobre o sistema dopaminérgico (Chakhtoura et al., 2023). Não foram encontrados ensaios clínicos mostrando o efeito das medicações citadas sobre a AR, ou especificamente sobre a ARN, em pessoas com obesidade. No entanto, existem evidências de que a combinação bupropiona/naltrexona pode aumentar a expressão do gene DRD2 no estriado e diminuir o peso de ratos (Roberto da Silva et al., 2022), dando espaço para futuros estudos sobre o efeito do uso dessas medicações sobre a ARN e a perda de peso em pessoas com obesidade.

O Estudo 2 apresenta um experimento remoto online e síncrono de AR que foi realizado durante a pandemia de Covid-19. Um dos principais resultados do Estudo 2 é a replicação

online e com sucesso dos resultados que demonstram o efeito da carga de memória de trabalho (MT) sobre a AR. A replicação desses resultados é importante por diversas razões. Em primeiro lugar, é recente a demonstração empírica de que processos cognitivos aparentemente distintos (i.e., MT e AR) interagem durante a aprendizagem (Collins et al., 2012) e documentar esses achados é algo relevante para as neurociências. Em segundo lugar, grande parte dos experimentos de AR utilizados para medir diferenças nomotéticas entre grupos não envolve o controle da carga cognitiva sobre a aprendizagem, o que inclui de maneira inadvertida os efeitos da MT na aprendizagem e potencialmente confunde os resultados encontrados. Por último e mais importante para a presente tese, o Estudo 2 ilustra um método confiável, online e de baixo custo para a mensuração da AR que só foi possível devido à uma extensa colaboração entre acadêmicos durante a pandemia Covid-19, ao uso das verbas de pesquisa disponíveis e à busca incessante por tecnologias de uso livre para a coleta e análise de dados.

O Estudo 2 não foi originalmente pensado para ocorrer online e as verbas para pesquisa antes e durante a pandemia Covid-19 estavam em declínio (Angelo, 2019; Rodrigues, 2021). O uso de Softwares privados para a condução de experimentos online é algo comum e foi cogitado como uma alternativa rápida para a troca no formato do estudo. No entanto, a escassez de verbas de pesquisa, o tempo longo estimado para a execução das coletas (cerca de 1 hora) e a necessidade de seguir o cronograma de pesquisa descartou o uso de programas pagos como alternativa. Alternativas de baixo custo foram então buscadas a partir de reuniões com outros pesquisadores e softwares de acesso livre se tornaram a opção principal (e.g., Google Remote Access®, Google Collab®, RStudio, OpenSesame®). Ao buscar por tais alternativas notou-se que ainda existe um gap na divulgação e no uso desses softwares dentro da pesquisa acadêmica e que seu uso pode ser especialmente relevante para países em desenvolvimento ou com verbas escassas para pesquisa acadêmica (Vermeir et al., 2018). Com isso, um dos propósitos tangentes do Estudo 2, foi divulgar alternativas de baixo custo para a coleta e análise de dados

em psicologia experimental, visando auxiliar principalmente os pesquisadores que estavam isolados e sem alternativas durante a pandemia. Com o Estudo 2 houve a necessidade de aprender como programar e executar softwares novos em um tempo curto, o que foi facilitado pela ajuda de autores dos Estudos 2 que acompanharam todo o processo de maneira voluntária. Espera-se que esse estudo sirva de incentivo para outros pesquisadores durante a condução de suas pesquisas.

O Estudo 3 representa a união entre hipóteses elaboradas no Estudo 1 e o método de coleta e análise de dados elaborado para o Estudo 2. No estudo 3 foram conduzidos dois experimentos. O Experimento 1 (*Study 1*) revelou que indivíduos com sobrepeso/obesidade são mais propensos a cometer erros perseverativos e usam menos estratégias baseadas em modelos em uma tarefa comportamental. Esse resultado corrobora o achado do Estudo 1 de que pessoas com obesidade apresentam prejuízos na ARN, dado que erros perseverativos representam uma dificuldade em modificar o comportamento após receber um feedback negativo. O Experimento 2 (*Study 2*) mostra que uma dieta rica em gordura saturada impacta negativamente o desempenho de aprendizagem, particularmente em condições de alta carga de memória de trabalho. Esses achados contribuem para entender como o IMC e as dietas não saudáveis afetam a AR em humanos.

Ambos os experimentos do Estudo 3 foram cogitados com o intuito de responder de que maneira a obesidade e a dieta se relacionam a diferentes mecanismos comportamentais ligados à AR. Para isolar tais mecanismos, análises computacionais foram aplicadas nos dois experimentos e um parâmetro computacional chamado de dedução foi criado para isolar o uso de raciocínio por exclusão durante a performance de aprendizagem. Conforme mencionado no Estudo 1, a obesidade já foi associada tanto a prejuízos na ARN quanto a uma menor aprendizagem de estratégias cognitivas (i.e., *model-based learning*) em tarefas de AR. Com o uso de análises computacionais, foi possível mostrar no Estudo 1 que pessoas com alto IMC

parecem apresentar prejuízos conjuntos na ARN e no uso de estratégias cognitivas, corroborando duas hipóteses anteriores à execução do estudo. Mais importante, não foram observadas diferenças entre pessoas com alto e baixo IMC nos parâmetros relacionados à memória de trabalho, o que indica que em havendo prejuízos na aprendizagem eles são independentes da carga cognitiva. Modelos computacionais possuem uma longa história dentro das neurociências, mas atualmente o uso de aprendizagem de máquina e a elaboração de modelos matemáticos de funções cognitivas vem ganhando força graças à chamada psiquiatria computacional (Huys et al., 2022). A psiquiatria computacional é uma área recente da psiquiatria que une, psicologia cognitiva, neurociências e o método experimental para estudar de que maneira grupos clínicos e não-clínicos utilizam a cognição para resolver problemas decorrentes da interação com o ambiente (Adams et al., 2016). Apesar da obesidade não ser formalmente considerada como uma condição psiquiátrica, os resultados do experimento 1 sugerem que existem alterações psicológicas relevantes em pessoas com obesidade e que tais alterações podem ser monitoradas com o uso dos métodos dispostos na psiquiatria computacional.

O experimento 2 (*Study 2*) do Estudo 3 mostrou que o consumo de gordura saturada está associado a prejuízos na AR apenas quando a memória de trabalho está sobrecarregada. Esse resultado vai ao encontro de pelo menos um estudo com crianças em que o consumo de dieta não-saudável foi associado a prejuízos na flexibilidade cognitiva quando a tarefa exigia grande esforço por parte da população (Khan et al., 2015). Estudos com modelos animais já apontavam para os efeitos deletérios do consumo de gordura saturada sobre o sistema dopaminérgico e a aprendizagem, mas estudos com humanos pareciam pouco conclusivos (Francis & Stevenson, 2011; Hartmann et al., 2020). Com base nos achados do experimento 2 pode-se assumir que o consumo excessivo de gorduras gera um prejuízo “invisível”, que pode passar despercebido em situações nas quais a carga cognitiva está normal (e.g., tarefas

habituais) mas que está presente diante de tarefas novas que exigem esforço mental. Caso outros estudos corroborem os achados do experimento 2, a anamnese de pacientes com risco para obesidade pode mudar em entrevistas com profissionais da saúde, principalmente nutricionistas e médicos. O grau de novidade do Estudo 3 também abre espaço para uma questão relevante acerca do efeito longitudinal do consumo de dietas obesogênicas: a partir de que idade isso se torna um problema para o desenvolvimento cognitivo?

O estudo 4 visou responder à pergunta acima com uma série de análises sobre os efeitos do consumo de gordura saturada na flexibilidade cognitiva e na moderação de uma rede genética associada ao gene DRD2 (ePRS-D2-STR). Os resultados indicaram que o consumo de gordura saturada possui um impacto prejudicial na aprendizagem reversa em crianças, particularmente naquelas com menor funcionalidade da rede genética ePRS-D2-STR. Este resultado não foi replicado em adolescentes e adultos. Existem pontos importantes que devem ser destacados para melhor entender os resultados do Estudo 4 e a relevância de seus achados.

O primeiro ponto está ligado ao ineditismo da tecnologia genética por trás dos escores poligênicos baseados na co-expressão (ePRS). Os ePRS representam variações na expressão de redes genéticas que possuem funções biológicas para o organismo, não estando necessariamente associados a condições clínicas (Hari Dass et al., 2019). Diferentemente de outras tecnologias genéticas, direcionadas à identificação de genes de risco para uma doença, os ePRS assumem que os genes que interagem com o ambiente para a predição de fenótipos não agem de maneira isolada e são os mesmos que regulam atividades biológicas essenciais para o desenvolvimento. A título de exemplo, é possível notar que a análise de enriquecimento do ePRS-D2-STR sugere que a rede de genes é importante para a regulação positiva de processos celulares, biológicos e metabólicos e para o desenvolvimento do sistema nervoso central.

O segundo ponto a ser destacado é que a escolha pelo uso e criação de escores genéticos ligados ao funcionamento do gene DRD2 se deu devido à relevância deste gene para a aprendizagem, especialmente a ARN, e devido às evidências de estudos com roedores mostrando que o consumo de dietas hipercalóricas altera a funcional dos receptores D2 de dopamina (e.g., Adams et al., 2015; Johnson & Kenny, 2010; Iino et al., 2020). O resultado principal do Estudo 4 une a pesquisa básica sobre AR, os estudos neurobiológicos sobre o impacto da dieta na ação dos receptores D2 e a pesquisa genética ao indicar um mecanismo biológico em potencial para explicar a relação entre ganho de peso pelo consumo de dietas obesogênicas e alterações na cognição.

Por fim, o Estudo 4 foi desenvolvido durante doutorado sanduíche no *Douglas Mental Health University Institute/Universidade McGill*. Cogitado para iniciar no início de 2021, houve um atraso de 9 meses no início do período sanduíche devido às restrições do Covid-19 para a viagem de brasileiros ao Canadá. Com isso, foi necessário iniciar o trabalho com o laboratório do exterior antes da viagem, mas sem abandonar as coletas de dados dos Estudos 2 e 3, que estavam em andamento. A tecnologia por trás do ePRS foi continuamente estudada durante o período de espera para a viagem e projetos não relacionados à presente tese foram desenvolvidos com o intuito de manter um vínculo com o laboratório do exterior caso a viagem não fosse possível. Após a espera de 9 meses, no entanto, o período sanduíche teve início e com isso houve a opção por atrasar a defesa da tese com o intuito de aproveitar ao máximo a experiência acadêmica no exterior e finalizar os projetos em andamento. A experiência rica com o doutorado sanduíche possibilitou o trabalho com coortes de dados internacionais, o desenvolvimento de escores genéticos, a formulação de hipóteses baseadas na tecnologia do ePRS e, mais importante, a constante avaliação do trabalho da presente tese por pesquisadores de diversas áreas do conhecimento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A tese aqui apresentada dá força à hipótese mencionada na introdução de que alguns indivíduos não conseguem mudar seu comportamento porque o ganho de peso decorrente de dietas hipercalóricas altera o funcionamento do sistema dopaminérgico e modifica a habilidade de aprender na interação com o ambiente. Existem, no entanto, limitações inerentes a cada um dos estudos que precisam ser consideradas. No Estudo 1 as relações estabelecidas entre obesidade e prejuízos na AR nos artigos avaliados foram transversais, não sendo possível inferir se os prejuízos na aprendizagem não eram anteriores à obesidade. A tecnologia para coleta de dados utilizada no Estudo 2 e 3 limita parcialmente a generalização dos dados se o contexto da pandemia estressores adjacentes ao isolamento social forem considerados. Os experimentos conduzidos nos Estudo 3 também possuem caráter transversal, o que limita inferências longitudinais sobre os dados apesar da concordância com hipóteses derivadas modelos experimentais com animais não-humanos. Ademais, o Estudo 4 sugere efeitos longitudinais do consumo de gordura saturada sobre a AR, no entanto, abre espaço para críticas à hipótese de que o consumo excessivo de alimentos não-saudáveis leve a prejuízos cognitivos que perduram na vida adulta.

Os resultados aqui divulgados e os métodos utilizados podem ser melhor debatidos em futuros estudos. A análise por processos comportamentais proposta no Estudo 1 e já aplicada em outras revisões (Weydmann et al., 2022; Waltmann et al., 2021) pode ser útil para pesquisadores interessados em destacar mecanismos comportamentais similares em tarefas neuropsicológicas aparentemente distintas. O método online e síncrono para a coleta de dados divulgado no Estudo 2 pode ser utilizada no futuro por outros pesquisadores, no entanto, ainda carece de uma comparação direta com a coleta presencial para avaliar vantagens e desvantagens não-descobertas na presente tese. Os experimentos realizados no Estudo 3 não encerram a questão sobre como o alto IMC e o consumo de gordura saturada estão ligados à AR. Em novas

pesquisas será útil utilizar novas medidas de AR e análises computacionais para avaliar, através de manipulações experimentais, se prejuízos na ARN e no uso de estratégias cognitivas interagem. Além disso, o Estudo 3 não permite avaliar se dieta e peso interagem diretamente na predição da AR. Por último, o Estudo 4 contém análises da interação gene-ambiente que não foram testadas longitudinalmente em uma mesma população. O ePRS-D2-STR também precisa ser melhor explorado em outros estudos bem como verificar se o mesmo correlaciona com o tônus dopaminérgico ou com a funcionalidade de receptores D2 em neuroimagem. Existe ainda a possibilidade de que os efeitos deletérios do consumo de gordura saturada se iniciem na infância, mas que passem a atuar como mediadores de outros déficits no futuro, algo considerado no modelo espiral de desenvolvimento de patologias proposto por Silveira et al. (2018).

Conforme elaborado ao longo do manuscrito, a relação entre obesidade e prejuízos cognitivos passa por diferenças comportamentais, computacionais e genéticas. O foco comportamental da presente tese foi a AR, no entanto, existem outros processos cognitivos potencialmente alterados na obesidade e estudos multidisciplinares serão indispensáveis para ampliar mais o entendimento sobre como cognição e comportamento alimentar estão interligados.

REFERÊNCIAS

- Adams, R. A., Huys, Q. J., & Roiser, J. P. (2016). Computational Psychiatry: towards a mathematically informed understanding of mental illness. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *87*(1), 53–63. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310737>
- Adams, W. K., Sussman, J. L., Kaur, S., D'souza, A. M., Kieffer, T. J., & Winstanley, C. A. (2015). Long-term, calorie-restricted intake of a high-fat diet in rats reduces impulse control and ventral striatal D2 receptor signalling - two markers of addiction vulnerability. *The European journal of neuroscience*, *42*(12), 3095–3104. <https://doi.org/10.1111/ejn.13117>
- Aksulu, A., & Wade, M. R. (2010). A comprehensive review and synthesis of open source research. *Journal of the Association for Information Systems*, *11*(11), 6. DOI: 10.17705/1jais.00245. <https://aisel.aisnet.org/jais/vol11/iss11/6/>
- Allen, N., Sudlow, C., Downey, P., Peakman, T., Danesh, J., Elliott, P., ... & Collins, R. (2012). UK Biobank: Current status and what it means for epidemiology. *Health Policy and Technology*, *1*(3), 123-126. <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2012.07.003>
- Aloi, M., Rania, M., Caroleo, M., Bruni, A., Palmieri, A., Cauteruccio, M. A., ... & Segura-García, C. (2015). Decision making, central coherence and set-shifting: a comparison between binge eating disorder, anorexia nervosa and healthy controls. *BMC Psychiatry*, *15*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0395-z>
- Alsiö, J., Phillips, B. U., Sala-Bayo, J., Nilsson, S., Calafat-Pla, T. C., Rizwand, A., Plumbridge, J. M., López-Cruz, L., Dalley, J. W., Cardinal, R. N., Mar, A. C., & Robbins, T. W. (2019). Dopamine D2-like receptor stimulation blocks negative feedback in visual and spatial reversal learning in the rat: behavioural and computational evidence. *Psychopharmacology*, *236*(8), 2307–2323. <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05296-y>

- Angelo, C. (2019). Brazil's government freezes nearly half of its science spending. *Nature*, 568, 155–156. <https://doi.org/10.1038/d41586-019-01079-9>
- Ashok, A. H., Marques, T. R., Jauhar, S., Nour, M. M., Goodwin, G. M., Young, A. H., & Howes, O. D. (2017). The dopamine hypothesis of bipolar affective disorder: the state of the art and implications for treatment. *Molecular psychiatry*, 22(5), 666–679. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.16>
- Aune, D., Sen, A., Prasad, M., Norat, T., Janszky, I., Tonstad, S., Romundstad, P., & Vatten, L. J. (2016). BMI and all cause mortality: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ* (Clinical research ed.), 353, i2156. <https://doi.org/10.1136/bmj.i2156>
- Aust, U., Range, F., Steurer, M., & Huber, L. (2008). Inferential reasoning by exclusion in pigeons, dogs, and humans. *Animal cognition*, 11(4), 587–597. <https://doi.org/10.1007/s10071-008-0149-0>
- Barry, R. L., Byun, N. E., Williams, J. M., Siuta, M. A., Tantawy, M. N., Speed, N. K., Saunders, C., Galli, A., Niswender, K. D., & Avison, M. J. (2018). Brief exposure to obesogenic diet disrupts brain dopamine networks. *PloS one*, 13(4), e0191299. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191299>
- Barry, R. L., Byun, N. E., Williams, J. M., Siuta, M. A., Tantawy, M. N., Speed, N. K., Saunders, C., Galli, A., Niswender, K. D., & Avison, M. J. (2018). Brief exposure to obesogenic diet disrupts brain dopamine networks. *PloS one*, 13(4), e0191299. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191299>
- Batra, A., Latsko, M., Portella, A. K., & Silveira, P. P. (2021). Early adversity and insulin: neuroendocrine programming beyond glucocorticoids. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 32(12), 1031–1043. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.09.003>

- Berridge, K.C., Ho, C.Y., Richard, J.M., Di Feliceantonio, A.G. (2010). The tempted brain eats: pleasure and desire circuits in obesity and eating disorders. *Brain Research*, 1350, 43–64. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.04.003>.
- Bielecki, M., Züst, R., Siegrist, D., Meyerhofer, D., Cramer, G., Stanga, Z., Stettbacher, A., Buehrer, T. W., & Deuel, J. W. (2021). Social Distancing Alters the Clinical Course of COVID-19 in Young Adults: A Comparative Cohort Study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(4), 598–603. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa889>
- Bilder, R. M., Postal, K. S., Barisa, M., Aase, D. M., Cullum, C. M., Gillasp, S. R., Harder, L., Kanter, G., Lanca, M., Lechuga, D. M., Morgan, J. M., Most, R., Puente, A. E., Salinas, C. M., & Woodhouse, J. (2020). Inter Organizational Practice Committee Recommendations/Guidance for Teleneuropsychology in Response to the COVID-19 Pandemic. *Archives of clinical neuropsychology*, 35(6), 647–659. <https://doi.org/10.1093/arclin/acia046>
- Bland, A. R., Roiser, J. P., Mehta, M. A., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., & Elliott, R. (2021). The impact of COVID-19 social isolation on aspects of emotional and social cognition. *Cognition & emotion*, 1–10. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/02699931.2021.1892593>
- Bosak, K., & Martin, L. (2014). Neuroimaging of goal-directed behavior in midlife women. *Nursing research*, 63(6), 388–396. <https://doi.org/10.1097/NNR.000000000000060>
- Bouton, M. E., Maren, S., & McNally, G. P. (2021). Behavioral and neurobiological mechanisms of pavlovian and instrumental extinction learning. *Physiological reviews*, 101(2), 611–681. <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2020>

- Bradbury, K. E., Young, H. J., Guo, W., & Key, T. J. (2018). Dietary assessment in UK Biobank: an evaluation of the performance of the touchscreen dietary questionnaire. *Journal of nutritional science*, 7, e6. <https://doi.org/10.1017/jns.2017.66>
- Brearly, T. W., Shura, R. D., Martindale, S. L., Lazowski, R. A., Luxton, D. D., Shenal, B. V., & Rowland, J. A. (2017). Neuropsychological Test Administration by Videoconference: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychology review*, 27(2), 174–186. <https://doi.org/10.1007/s11065-017-9349-1>
- Bycroft, C., Freeman, C., Petkova, D., Band, G., Elliott, L. T., Sharp, K., Motyer, A., Vukcevic, D., Delaneau, O., O'Connell, J., Cortes, A., Welsh, S., Young, A., Effingham, M., McVean, G., Leslie, S., Allen, N., Donnelly, P., & Marchini, J. (2018). The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*, 562(7726), 203–209. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0579-z>
- Carlin, J., Hill-Smith, T. E., Lucki, I., & Reyes, T. M. (2013). Reversal of dopamine system dysfunction in response to high-fat diet. *Obesity*, 21(12), 2513–2521. <https://doi.org/10.1002/oby.20374>
- Carr, D. J., Adia, A. C., Wray, T. B., Celio, M. A., Pérez, A. E., & Monti, P. M. (2020). Using the Internet to access key populations in ecological momentary assessment research: Comparing adherence, reactivity, and erratic responding across those enrolled remotely versus in-person. *Psychological assessment*, 32(8), 768–779. <https://doi.org/10.1037/pas0000847>
- Cernich, A. N., Brennana, D. M., Barker, L. M., & Bleiberg, J. (2007). Sources of error in computerized neuropsychological assessment. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, 22 Suppl 1, S39–S48. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2006.10.004>

- Ciria, L. F., Watson, P., Vadillo, M. A., & Luque, D. (2021). Is the habit system altered in individuals with obesity? A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *128*, 621–632. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.006>
- Chakhtoura, M., Haber, R., Ghezzawi, M., Rhayem, C., Tcheroyan, R., & Mantzoros, C. S. (2023). Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine*, *58*, 101882. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.101882>
- Chamberlain, S. R., Derbyshire, K. L., Leppink, E., & Grant, J. E. (2015). Obesity and dissociable forms of impulsivity in young adults. *CNS spectrums*, *20*(5), 500-507. <https://doi.org/10.1017/S1092852914000625>
- Chawla, A., Cordner, Z. A., Boersma, G., & Moran, T. H. (2017). Cognitive impairment and gene expression alterations in a rodent model of binge eating disorder. *Physiology & behavior*, *180*, 78–90. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.08.004>
- Chaytor, N. S., Barbosa-Leiker, C., Germine, L. T., Fonseca, L. M., McPherson, S. M., & Tuttle, K. R. (2021). Construct validity, ecological validity and acceptance of self-administered online neuropsychological assessment in adults. *The Clinical neuropsychologist*, *35*(1), 148–164. <https://doi.org/10.1080/13854046.2020.1811893>
- Chooi, Y. C., Ding, C., & Magkos, F. (2019). The epidemiology of obesity. *Metabolism*, *92*, 6-10. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.09.005>
- Ciria, L. F., Watson, P., Vadillo, M. A., & Luque, D. (2021). Is the habit system altered in individuals with obesity? A systematic review. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, *128*, 621–632. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.006>
- Collins A. (2018). The Tortoise and the Hare: Interactions between Reinforcement Learning and Working Memory. *Journal of cognitive neuroscience*, *30*(10), 1422–1432. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01238

- Collins, A. G., Brown, J. K., Gold, J. M., Waltz, J. A., & Frank, M. J. (2014). Working memory contributions to reinforcement learning impairments in schizophrenia. *The Journal of neuroscience*, *34*(41), 13747–13756. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0989-14.2014>
- Collins, A., Ciullo, B., Frank, M. J., & Badre, D. (2017). Working Memory Load Strengthens Reward Prediction Errors. *The Journal of neuroscience*, *37*(16), 4332–4342. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2700-16.2017>
- Collins, A. G., & Frank, M. J. (2012). How much of reinforcement learning is working memory, not reinforcement learning? A behavioral, computational, and neurogenetic analysis. *The European journal of neuroscience*, *35*(7), 1024–1035. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07980.x>
- Coppin, G., Nolan-Poupart, S., Jones-Gotman, M., & Small, D. M. (2014). Working memory and reward association learning impairments in obesity. *Neuropsychologia*, *65*, 146–155. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.004>
- Coumans, J. M., Danner, U. N., Hadjigeorgiou, C., Hebestreit, A., Hunsberger, M., Intemann, T., ... & Adan, R. A. (2019). Emotion-driven impulsiveness but not decision-making ability and cognitive inflexibility predicts weight status in adults. *Appetite*, *142*, 104367. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104367>
- Cuttler, C., LaFrance, E. M., & Stueber, A. (2021). Acute effects of high-potency cannabis flower and cannabis concentrates on everyday life memory and decision making. *Scientific reports*, *11*(1), 13784. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93198-5>
- Dalmaz, C., Barth, B., Pokhvisneva, I., Wang, Z., Patel, S., Quillfeldt, J. A., Mendonça Filho, E. J., de Lima, R. M. S., Arcego, D. M., Sassi, R. B., Hall, G. B. C., Kobor, M. S., Meaney, M. J., & Silveira, P. P. (2021). Prefrontal cortex VAMP1 gene network moderates the effect of the early environment on cognitive flexibility in children.

- Neurobiology of learning and memory*, 185, 107509.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107509>
- Dang, L. C., Samanez-Larkin, G. R., Castellon, J. J., Perkins, S. F., Cowan, R. L., & Zald, D. H. (2016). Associations between dopamine D2 receptor availability and BMI depend on age. *NeuroImage*, 138, 176–183. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.05.044>
- Danner, U. N., Ouwehand, C., van Haastert, N. L., Hornsveld, H., & de Ridder, D. T. (2012). Decision-making impairments in women with binge eating disorder in comparison with obese and normal weight women. *European eating disorders review: the journal of the Eating Disorders Association*, 20(1), e56–e62. <https://doi.org/10.1002/erv.1098>
- Daw, N. (2011). Trial-by-trial data analysis using computational models: (Tutorial Review). In *Decision Making, Affect, and Learning: Attention and Performance XXIII*. Oxford University Press. Retrieved 16 Aug. 2021, from <https://oxford.universitypressscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780199600434.001.0001/acprof-9780199600434-chapter-001>
- de Mendonça Filho, E. J., Barth, B., Bandeira, D. R., de Lima, R., Arcego, D. M., Dalmaz, C., Pokhvisneva, I., Sassi, R. B., Hall, G., Meaney, M. J., & Silveira, P. P. (2021). Cognitive Development and Brain Gray Matter Susceptibility to Prenatal Adversities: Moderation by the Prefrontal Cortex Brain-Derived Neurotrophic Factor Gene Co-expression Network. *Frontiers in neuroscience*, 15, 744743. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.744743>
- Décarie-Spain, L., Hryhorczuk, C., & Fulton, S. (2016). Dopamine signalling adaptations by prolonged high-fat feeding. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 9, 136–143. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2016.03.010>
- Decker, J. H., Otto, A. R., Daw, N. D., & Hartley, C. A. (2016). From Creatures of Habit to Goal-Directed Learners: Tracking the Developmental Emergence of Model-Based

- Reinforcement Learning. *Psychological science*, 27(6), 848–858.
<https://doi.org/10.1177/0956797616639301>
- Delparte, C. A., Power, H. A., Gelinas, B. L., Oliver, A. M., Hart, R. D., & Wright, K. D. (2019). Examination of the Effectiveness of a Brief, Adapted Dialectical Behavior Therapy-Skills Training Group for Bariatric Surgical Candidates. *Obesity surgery*, 29(1), 252–261. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3515-2>
- Devoto, F., Zapparoli, L., Bonandrini, R., Berlingeri, M., Ferrulli, A., Luzi, L., Banfi, G.; Paulesu, E. (2018). Hungry brains: A meta-analytical review of brain activation imaging studies on food perception and appetite in obese individuals. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 94, 271–285. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.07.017>
- Dietrich, A., De Wit, S., & Horstmann, A. (2016). General habit propensity relates to the sensation seeking subdomain of impulsivity but not obesity. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 213. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00213>
- Donahoe, J. W. (2017). Behavior analysis and neuroscience: Complementary disciplines. *Journal of the experimental analysis of behavior*, 107(3), 301–320. <https://doi.org/10.1002/jeab.251>
- Dunn, J. P., Kessler, R. M., Feurer, I. D., Volkow, N. D., Patterson, B. W., Ansari, M. S., Li, R., Marks-Shulman, P., & Abumrad, N. N. (2012). Relationship of dopamine type 2 receptor binding potential with fasting neuroendocrine hormones and insulin sensitivity in human obesity. *Diabetes care*, 35(5), 1105–1111. <https://doi.org/10.2337/dc11-2250>
- Durbin, R. (2014). Efficient haplotype matching and storage using the positional Burrows-Wheeler transform (PBWT). *Bioinformatics*, 30(9), 1266–1272. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu014>
- Eichen, D. M., Matheson, B. E., Liang, J., Strong, D. R., Rhee, K., & Boutelle, K. N. (2018). The relationship between executive functioning and weight loss and maintenance in

- children and parents participating in family-based treatment for childhood obesity. *Behaviour research and therapy*, *105*, 10-16. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2018.03.010>
- El Ansari, W., & Elhag, W. (2021). Weight Regain and Insufficient Weight Loss After Bariatric Surgery: Definitions, Prevalence, Mechanisms, Predictors, Prevention and Management Strategies, and Knowledge Gaps-a Scoping Review. *Obesity surgery*, *31*(4), 1755–1766. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-05160-5>
- Emmett, P. M., Jones, L. R., & Northstone, K. (2015). Dietary patterns in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Nutrition reviews*, *73 Suppl 3*(Suppl 3), 207–230. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv055>
- Fagundo, A. B., De la Torre, R., Jiménez-Murcia, S., Agüera, Z., Granero, R., Tárrega, S., ... & Fernández-Aranda, F. (2012). Executive functions profile in extreme eating/weight conditions: from anorexia nervosa to obesity. *Plos One*, *7*(8): e43382. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043382>
- Fazio, R. H., Ruisch, B. C., Moore, C. A., Granados Samayoa, J. A., Boggs, S. T., & Ladanyi, J. T. (2021). Social distancing decreases an individual's likelihood of contracting COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *118*(8), e2023131118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2023131118>
- Fawns-Ritchie, C., & Deary, I. J. (2020). Reliability and validity of the UK Biobank cognitive tests. *PloS one*, *15*(4), e0231627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231627>
- Feher da Silva, C., & Hare, T. A. (2020). Humans primarily use model-based inference in the two-stage task. *Nature human behaviour*, *4*(10), 1053–1066. <https://doi.org/10.1038/s41562-020-0905-y>

- Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO). (2018). Dietary Assessment Methods. In FAO. *Dietary Assessment: A resource guide to method selection and application in low resource settings*. United Nations: Rome
- Francis, H. M., & Stevenson, R. J. (2011). Higher reported saturated fat and refined sugar intake is associated with reduced hippocampal-dependent memory and sensitivity to interoceptive signals. *Behavioral neuroscience*, *125*(6), 943–955. <https://doi.org/10.1037/a0025998>
- Frank, M. J., Seeberger, L. C., & O'reilly, R. C. (2004). By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*, *306*(5703), 1940–1943. <https://doi.org/10.1126/science.1102941>
- Frank, M. J., Moustafa, A. A., Haughey, H. M., Curran, T., & Hutchison, K. E. (2007). Genetic triple dissociation reveals multiple roles for dopamine in reinforcement learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(41), 16311–16316. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706111104>
- Fraser, A., Macdonald-Wallis, C., Tilling, K., Boyd, A., Golding, J., Davey Smith, G., Henderson, J., Macleod, J., Molloy, L., Ness, A., Ring, S., Nelson, S. M., & Lawlor, D. A. (2013). Cohort Profile: the Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. *International journal of epidemiology*, *42*(1), 97–110. <https://doi.org/10.1093/ije/dys066>
- Freitas, S. R., Lopes, C. S., Appolinario, J. C., & Coutinho, W. (2006). The assessment of binge eating disorder in obese women: a comparison of the binge eating scale with the structured clinical interview for the DSM-IV. *Eating behaviors*, *7*(3), 282–289. <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2005.09.002>
- Fuchs, B. A., Roberts, N. J., Adise, S., Pearce, A. L., Geier, C. F., White, C., ... & Keller, K. L. (2021). Decision-Making Processes Related to Perseveration Are Indirectly

- Associated With Weight Status in Children Through Laboratory-Assessed Energy Intake. *Frontiers in Psychology*, 3399. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.652595>
- Fulton, S., Décarie-Spain, L., Fioramonti, X., Guiard, B., & Nakajima, S. (2022). The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 33(1), 18–35. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2021.10.005>
- Gagné, N., & Franzen, L., Ph.D. (2021). How to run behavioural experiments online: best practice suggestions for cognitive psychology and neuroscience. *PsyArXiv*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/nt67j>
- Geddes, M. R., O'Connell, M. E., Fisk, J. D., Gauthier, S., Camicioli, R., Ismail, Z., & Alzheimer Society of Canada Task Force on Dementia Care Best Practices for COVID-19. (2020). Remote cognitive and behavioral assessment: Report of the Alzheimer Society of Canada Task Force on dementia care best practices for COVID-19. *Alzheimer's & dementia*, 12(1), e12111. <https://doi.org/10.1002/dad2.12111>
- Genaro, L. T., Ribeiro, P. V., Mororó, L. G., Panizzutti, R., & Scoriels, L. (2021). Validation and psychometric properties of the Behavioral Inhibition and Activation Systems motivational scale in the Brazilian population. *Learning and Motivation*, 75, 101743. <https://doi.org/10.1016/j.lmot.2021.101743>
- Ginsburg, S., & Jablonka, E. (2021). Evolutionary transitions in learning and cognition. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 376(1821), 20190766. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0766>
- Gerlach, G., Herpertz, S., & Loeber, S. (2015). Personality traits and obesity: a systematic review. *Obesity reviews*, 16(1), 32–63. <https://doi.org/10.1111/obr.12235>
- Grieve, R., & Elliott, J. (2013). Cyberfaking: I can, so I will? Intentions to fake in online psychological testing. *Cyberpsychology, behavior and social networking*, 16(5), 364–369. <https://doi.org/10.1089/cyber.2012.0271>

- Grootswagers T. (2020). A primer on running human behavioural experiments online. *Behavior research methods*, 52(6), 2283–2286. <https://doi.org/10.3758/s13428-020-01395-3>
- Gurvich, C., & Rossell, S. L. (2015). Dopamine and cognitive control: sex-by-genotype interactions influence the capacity to switch attention. *Behavioural brain research*, 281, 96–101. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.11.045>
- Hagenaars, S. P., Cox, S. R., Hill, W. D., Davies, G., Liewald, D. C. M., CHARGE consortium Cognitive Working Group, Harris, S. E., McIntosh, A. M., Gale, C. R., & Deary, I. J. (2018). Genetic contributions to Trail Making Test performance in UK Biobank. *Molecular psychiatry*, 23(7), 1575–1583. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.189>
- Hany, M., Elfiky, S., Mansour, N., Zidan, A., Ibrahim, M., Samir, M., Allam, H. E., Yassin, H. A. A., & Torensma, B. (2022). Dialectical Behavior Therapy for Emotional and Mindless Eating After Bariatric Surgery: a Prospective Exploratory Cohort Study. *Obesity surgery*, 32(5), 1570–1577. <https://doi.org/10.1007/s11695-022-05983-4>
- Hari Dass, S. A., McCracken, K., Pokhvisneva, I., Chen, L. M., Garg, E., Nguyen, T., Wang, Z., Barth, B., Yaqubi, M., McEwen, L. M., MacIsaac, J. L., Diorio, J., Kobor, M. S., O'Donnell, K. J., Meaney, M. J., & Silveira, P. P. (2019). A biologically-informed polygenic score identifies endophenotypes and clinical conditions associated with the insulin receptor function on specific brain regions. *EBioMedicine*, 42, 188–202. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.03.051>
- Hartmann, H., Pauli, L. K., Janssen, L. K., Huhn, S., Ceglarek, U., & Horstmann, A. (2020). Preliminary evidence for an association between intake of high-fat high-sugar diet, variations in peripheral dopamine precursor availability and dopamine-dependent cognition in humans. *Journal of neuroendocrinology*, 32(12), e12917. <https://doi.org/10.1111/jne.12917>

- Heriseanu, A. I., Hay, P., Corbit, L., & Touyz, S. (2020). Relating goal-directed behaviour to grazing in persons with obesity with and without eating disorder features. *Journal of eating disorders*, 8(1), 1-14. <https://doi.org/10.1186/s40337-020-00324-1>
- Hewitt, J., Walters, M., Padmanabhan, S., & Dawson, J. (2016). Cohort profile of the UK Biobank: diagnosis and characteristics of cerebrovascular disease. *BMJ open*, 6(3), e009161. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009161>
- Holmlund, T. B., Foltz, P. W., Cohen, A. S., Johansen, H. D., Sigurdson, R., Fugelli, P., Bergsager, D., Cheng, J., Bernstein, J., Rosenfeld, E., & Elvevåg, B. (2019). Moving psychological assessment out of the controlled laboratory setting: Practical challenges. *Psychological assessment*, 31(3), 292–303. <https://doi.org/10.1037/pas0000647>
- Horstmann, A., Busse, F. P., Mathar, D., Müller, K., Lepsien, J., Schlögl, H., Kabisch, S., Kratzsch, J., Neumann, J., Stumvoll, M., Villringer, A., & Pleger, B. (2011). Obesity-Related Differences between Women and Men in Brain Structure and Goal-Directed Behavior. *Frontiers in human neuroscience*, 5, 58. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00058>
- Horstmann, A., Fenske, W. K., & Hankir, M. K. (2015). Argument for a non-linear relationship between severity of human obesity and dopaminergic tone. *Obesity Reviews*, 16(10), 821–830. <https://doi.org/10.1111/obr.12303>
- Hubbard, A. E., Ahern, J., Fleischer, N. L., Van der Laan, M., Lippman, S. A., Jewell, N., Bruckner, T., & Satariano, W. A. (2010). To GEE or not to GEE: comparing population average and mixed models for estimating the associations between neighborhood risk factors and health. *Epidemiology*, 21(4), 467–474. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181caeb90>

- Huys, Q., Browning, M., Paulus, M. P., & Frank, M. J. (2021). Advances in the computational understanding of mental illness. *Neuropsychopharmacology*, *46*(1), 3–19. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0746-4>
- Huys, Q. J., Moutoussis, M., & Williams, J. (2011). Are computational models of any use to psychiatry?. *Neural networks: the official journal of the International Neural Network Society*, *24*(6), 544–551. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2011.03.001>
- Iino, Y., Sawada, T., Yamaguchi, K., Tajiri, M., Ishii, S., Kasai, H., & Yagishita, S. (2020). Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature*, *579*(7800), 555–560. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2115-1>
- Jacob, A., Moullec, G., Lavoie, K. L., Laurin, C., Cowan, T., Tisshaw, C., Kazazian, C., Raddatz, C., & Bacon, S. L. (2018). Impact of cognitive-behavioral interventions on weight loss and psychological outcomes: A meta-analysis. *Health psychology*, *37*(5), 417–432. <https://doi.org/10.1037/hea0000576>
- Janssen, L. K., Herzog, N., Waltmann, M., Breuer, N., Wiencke, K., Rausch, F., ... & Horstmann, A. (2019). Lost in translation? On the need for convergence in animal and human studies on the role of dopamine in diet-induced obesity. *Current addiction reports*, *6*(3), 229–257. <https://doi.org/10.1007/s40429-019-00268-w>
- Janssen, L. K., Mahner, F. P., Schlagenhaut, F., Deserno, L., & Horstmann, A. (2020). Reliance on model-based and model-free control in obesity. *Scientific reports*, *10*(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79929-0>
- Jazbec, S., Pantelis, C., Robbins, T., Weickert, T., Weinberger, D. R., & Goldberg, T. E. (2007). Intra-dimensional/extra-dimensional set-shifting performance in schizophrenia: impact of distractors. *Schizophrenia research*, *89*(1-3), 339–349. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.08.014>

- Johnson, P. M., & Kenny, P. J. (2010). Dopamine D2 receptors in addiction-like reward dysfunction and compulsive eating in obese rats. *Nature neuroscience*, *13*(5), 635–641. <https://doi.org/10.1038/nn.2519>
- Kastner, L., Kube, J., Villringer, A., & Neumann, J. (2017). Cardiac concomitants of feedback and prediction error processing in reinforcement learning. *Frontiers in neuroscience*, *11*, 598. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00598>
- Koppel, J., Jimenez, H., Adrien, L., Greenwald, B. S., Marambaud, P., Cinamon, E., & Davies, P. (2016). Haloperidol inactivates AMPK and reduces tau phosphorylation in a tau mouse model of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, *2*(2), 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2016.05.003>
- Khan, N. A., Raine, L. B., Drollette, E. S., Scudder, M. R., & Hillman, C. H. (2015). The relation of saturated fats and dietary cholesterol to childhood cognitive flexibility. *Appetite*, *93*, 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.04.012>
- Kortte, K. B., Horner, M. D., & Windham, W. K. (2002). The trail making test, part B: cognitive flexibility or ability to maintain set?. *Applied neuropsychology*, *9*(2), 106–109. https://doi.org/10.1207/S15324826AN0902_5
- Kube, J., Mathar, D., Horstmann, A., Kotz, S. A., Villringer, A., & Neumann, J. (2018). Altered monetary loss processing and reinforcement-based learning in individuals with obesity. *Brain imaging and behavior*, *12*(5), 1431-1449. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9786-8>
- Kube, J., Wiencke, K., Hahn, S., Villringer, A., & Neumann, J. (2020). Enhanced Go and NoGo learning in individuals with obesity. *Frontiers in behavioral neuroscience*, *15*. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00015>
- Lasselin, J., Magne, E., Beau, C., Aubert, A., Dexpert, S., Carrez, J., Layé, S., Forestier, D., Ledaguenel, P., & Capuron, L. (2016). Low-grade inflammation is a major contributor

- of impaired attentional set shifting in obese subjects. *Brain, behavior, and immunity*, 58, 63–68. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.05.013>
- Lawlor, D. A., Lewcock, M., Rena-Jones, L., Rollings, C., Yip, V., Smith, D., Pearson, R. M., Johnson, L., Millard, L. A. C., Patel, N., Skinner, A., Tilling, K., & ALSPAC Executive (2019). The second generation of The Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC-G2): a cohort profile. *Wellcome open research*, 4, 36. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15087.2>
- Lawlor, E. R., Islam, N., Bates, S., Griffin, S. J., Hill, A. J., Hughes, C. A., Sharp, S. J., & Ahern, A. L. (2020). Third-wave cognitive behaviour therapies for weight management: A systematic review and network meta-analysis. *Obesity reviews*, 21(7), e13013. <https://doi.org/10.1111/obr.13013>
- Lehner, R., Balsters, J. H., Bürgler, A., Hare, T. A., & Wenderoth, N. (2017). Food-predicting stimuli differentially influence eye movements and goal-directed behavior in normal-weight, overweight, and obese individuals. *Frontiers in psychiatry*, 8, 230. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00230>
- Leiner, D. J. (2019). SoSci Survey (Version 3.1.06) [Computer software]. Available at <https://www.soscisurvey.de>
- Leue, A., & Beauducel, A. (2008). A meta-analysis of reinforcement sensitivity theory: on performance parameters in reinforcement tasks. *Personality and social psychology review: an official journal of the Society for Personality and Social Psychology*, 12(4), 353–369. <https://doi.org/10.1177/1088868308316891>
- Long, J. A. (2022). Jtools: Analysis and presentation of social scientific data [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org/package=jtools>

- Lonsdale, J., Thomas, J., Salvatore, M., Phillips, R., Lo, E., Shad, S., ... Young, N. (2013). The genotype-tissue expression (GTEx) project. *Nature Genetics*, *45*(6), 580–585. <https://doi.org/10.1038/ng.2653>
- Maia, T. V., & Frank, M. J. (2011). From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nature neuroscience*, *14*(2), 154–162. <https://doi.org/10.1038/nn.2723>
- Mahmood, L., Flores-Barrantes, P., Moreno, L. A., Manios, Y., & Gonzalez-Gil, E. M. (2021). The Influence of Parental Dietary Behaviors and Practices on Children's Eating Habits. *Nutrients*, *13*(4), 1138. <https://doi.org/10.3390/nu13041138>
- Marqués-Iturria, I., Garolera, M., Pueyo, R., Segura, B., Hernan, I., García-García, I., ... & Jurado, M. Á. (2014). The interaction effect between BDNF val66met polymorphism and obesity on executive functions and frontal structure. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, *165*(3), 245-253. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32229>
- Master, S. L., Eckstein, M. K., Gotlieb, N., Dahl, R., Wilbrecht, L., & Collins, A. (2020). Distangling the systems contributing to changes in learning during adolescence. *Developmental cognitive neuroscience*, *41*, 100732. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100732>
- Mathar, D., Neumann, J., Villringer, A., & Horstmann, A. (2017). Failing to learn from negative prediction errors: Obesity is associated with alterations in a fundamental neural learning mechanism. *Cortex*, *95*, 222-237. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2017.08.022>
- Maia, T. V., & Frank, M. J. (2011). From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nature neuroscience*, *14*(2), 154–162. <https://doi.org/10.1038/nn.2723>

- Mathôt, S., Schreij, D., & Theeuwes, J. (2012). OpenSesame: An open-source, graphical experiment builder for the social sciences. *Behavior Research Methods*, *44*(2), 314-324. <https://link.springer.com/article/10.3758/s13428-011-0168-7>
- McCarthy, S., Das, S., Kretschmar, W., Delaneau, O., Wood, A. R., Teumer, A., Kang, H. M., Fuchsberger, C., Danecek, P., Sharp, K., Luo, Y., Sidore, C., Kwong, A., Timpson, N., Koskinen, S., Vrieze, S., Scott, L. J., Zhang, H., Mahajan, A., Veldink, J., ... Haplotype Reference Consortium (2016). A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nature genetics*, *48*(10), 1279–1283. <https://doi.org/10.1038/ng.3643>
- McKinney, W., & others. (2010). Data structures for statistical computing in python. In *Proceedings of the 9th Python in Science Conference*, *445*, 51–56. <https://doi.org/10.25080/Majora-92bf1922-00a>
- McManus, C., & Baeta Neves, A.A. (2021). Funding research in Brazil. *Scientometrics*, *126*, 801–823. <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03762-5>
- Meemken, M. T., Kube, J., Wickner, C., & Horstmann, A. (2018). Keeping track of promised rewards: Obesity predicts enhanced flexibility when learning from observation. *Appetite*, *131*, 117-124. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.08.029>
- Meemken, M. T., & Horstmann, A. (2019). Appetitive Pavlovian-to-Instrumental Transfer in Participants with Normal-Weight and Obesity. *Nutrients*, *11*(5), 1037. <https://doi.org/10.3390/nu11051037>
- Meyer, M. D., Risbrough, V. B., Liang, J., & Boutelle, K. N. (2015). Pavlovian conditioning to hedonic food cues in overweight and lean individuals. *Appetite*, *87*, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.12.002>
- Miguel, P. M., Pereira, L. O., Barth, B., de Mendonça Filho, E. J., Pokhvisneva, I., Nguyen, T. T. T., Garg, E., Razzolini, B. R., Koh, D. X. P., Gallant, H., Sassi, R. B., Hall, G. B. C., O'Donnell, K. J., Meaney, M. J., & Silveira, P. P. (2019). Prefrontal Cortex Dopamine

- Transporter Gene Network Moderates the Effect of Perinatal Hypoxic-Ischemic Conditions on Cognitive Flexibility and Brain Gray Matter Density in Children. *Biological psychiatry*, 86(8), 621–630. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.03.983>
- Miller, B. M., & Brennan, L. (2015). Measuring and reporting attrition from obesity treatment programs: A call to action!. *Obesity research & clinical practice*, 9(3), 187–202. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2014.08.007>
- Molina, M. C. B., Faria, C. P., Cardoso, L. de O., Drehmer, M., Velasquez-Meléndez, J. G., Gomes, A. L. C., Melere, C., Diniz, M. de F. H. S., Sichieri, R., & Benseñor, I. J. M. (2013). Diet assessment in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Development of a food frequency questionnaire. *Revista de Nutrição*, 26(2), p. 167-176. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732013000200005>.
- Monteiro, P., Ribeiro, O. R., & Ribeiro, F. (2021). The role of cognitive flexibility in weight loss after severe obesity surgery—A retrospective study. *Clinical obesity*, 12(1), e12494. <https://doi.org/10.1111/cob.12494>
- Montejo, J., Zuberi, K., Rodriguez, H., Kazi, F., Wright, G., Donaldson, S. L., Morris, Q., & Bader, G. D. (2010). GeneMANIA Cytoscape plugin: fast gene function predictions on the desktop. *Bioinformatics*, 26(22), 2927–2928. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq562>
- Moradi, S., Entezari, M. H., Mohammadi, H., Jayedi, A., Lazaridi, A. V., Kermani, M. A. H., & Miraghajani, M. (2023). Ultra-processed food consumption and adult obesity risk: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Critical reviews in food science and nutrition*, 63(2), 249–260. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1946005>
- Moreira, N. F., Luz, V. G., Moreira, C. C., Pereira, R. A., Sichieri, R., Ferreira, M. G., Muraro, A. P., & Rodrigues, P. R. M. (2018). Self-reported weight and height are valid measures to determine weight status: results from the Brazilian National Health Survey (PNS

- 2013). *Cadernos de Saúde Pública* [online], 34(5). <https://doi.org/10.1590/0102-311X00063917>
- Muller, E., Bednar, J. A., Diesmann, M., Gewaltig, M. O., Hines, M., & Davison, A. P. (2015). Python in neuroscience. *Frontiers in neuroinformatics*, 9, 11. <https://doi.org/10.3389/fninf.2015.00011>
- Nussenbaum, K., Scheuplein, M., Phaneuf, C. V., Evans, M. D., Hartley, C. A. (2020). Moving Developmental Research Online: Comparing In-Lab and Web-Based Studies of Model-Based Reinforcement Learning. *Collabra: Psychology*, 6(1): 17213. doi: <https://doi.org/10.1525/collabra.17213>
- Pati, S., Irfan, W., Jameel, A., Ahmed, S., & Shahid, R. K. (2023). Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers*, 15(2), 485. <https://doi.org/10.3390/cancers15020485>
- Pierce, W.D., & Cheney, C.D. (2017). *Behavior Analysis and Learning: A Biobehavioral Approach*, Sixth Edition (6th ed.). Routledge. <https://doi.org/10.4324/9781315200682>
- O'Donnell, K. A., Gaudreau, H., Colalillo, S., Steiner, M., Atkinson, L., Moss, E., Goldberg, S., Karama, S., Matthews, S. G., Lydon, J. E., Silveira, P. P., Wazana, A. D., Levitan, R. D., Sokolowski, M. B., Kennedy, J. L., Fleming, A., Meaney, M. J., & MAVAN Research Team (2014). The maternal adversity, vulnerability and neurodevelopment project: theory and methodology. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 59(9), 497–508. <https://doi.org/10.1177/070674371405900906>
- Olfert, M. D., Barr, M. L., Charlier, C. M., Famodu, O. A., Zhou, W., Mathews, A. E., Byrd-Bredbenner, C., & Colby, S. E. (2018). Self-Reported vs. Measured Height, Weight, and BMI in Young Adults. *International journal of environmental research and public health*, 15(10), 2216. <https://doi.org/10.3390/ijerph15102216>

- Ouzzani, M., Hammady, H., Fedorowicz, Z., & Elmagarmid, A. (2016). Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic reviews*, 5(1), 210. <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Palmieri, I., Weydmann, G., & Simoes, R. A. G. (2022). Reinforcement Learning and Working Memory models (Version v0.1) [Computer software]. <https://github.com/ipalmieri/rlwm>
- Perpiñá, C., Segura, M., & Sánchez-Reales, S. (2017). Cognitive flexibility and decision-making in eating disorders and obesity. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 22(3), 435-444. <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0331-3>
- Purcell, S., Neale, B., Todd-Brown, K., Thomas, L., Ferreira, M. A., Bender, D., Maller, J., Sklar, P., de Bakker, P. I., Daly, M. J., & Sham, P. C. (2007). PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *American journal of human genetics*, 81(3), 559–575. <https://doi.org/10.1086/519795>
- R Core Team. (2020). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>
- Redish, A. D., Kepecs, A., Anderson, L. M., Calvin, O. L., Grissom, N. M., Haynos, A. F., Heilbronner, S. R., Herman, A. B., Jacob, S., Ma, S., Vilares, I., Vinogradov, S., Walters, C. J., Widge, A. S., Zick, J. L., & Zilverstand, A. (2022). Computational

- validity: using computation to translate behaviours across species. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 377(1844), 20200525. <https://doi.org/10.1098/rstb.2020.0525>
- Reis, R. S., Bernardi, J. R., Steiner, M., Meaney, M. J., Levitan, R. D., Silveira, P. P., & MAVAN Study Team (2015). Poor infant inhibitory control predicts food fussiness in childhood - A possible protective role of n-3 PUFAs for vulnerable children. *Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids*, 97, 21–25. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2015.03.004>
- Revelle, W., & Wilt, J. (2019). Analyzing dynamic data: A tutorial. *Personality and Individual Differences*, 136, 38–51. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2017.08.020>
- Ribeiro, O., do Carmo, I., Paiva, T., & Figueira, M. L. (2020). Neuropsychological profile, cognitive reserve and emotional distress in a portuguese sample of severely obese patients. *Acta Médica Portuguesa*, 33(1), 38-48. <https://doi.org/10.20344/amp.12233>
- Roberto da Silva, G., Carneiro, M. G., Barbosa, M. P., Costa, J. A., de Souza, I. A., Dos Santos Oliveira, L., de Vasconcelos, D. A. A., do Nascimento, E., Matos, R. J. B., Lopes de Souza, S., & de Freitas, M. F. L. (2022). Naltrexone/bupropion modifies weight, food intake, and Drd2 gene expression in rats. *The Journal of endocrinology*, 253(3), 85–96. <https://doi.org/10.1530/JOE-21-0393>
- Rodrigues M. (2021). Scientists reel as Brazilian government backtracks on research funds. *Nature*, Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-02886-9>
- Rospond, B., Sadakierska-Chudy, A., Kazek, G., Krośniak, M., Bystrowska, B., & Filip, M. (2019). Assessment of metabolic and hormonal profiles and striatal dopamine D2 receptor expression following continuous or scheduled high-fat or high-sucrose diet in rats. *Pharmacological reports: PR*, 71(1), 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2018.09.005>

- Rostami Kandroodi, M., Cook, J. L., Swart, J. C., Froböse, M. I., Geurts, D. E. M., Vahabie, A. H., Nili Ahmadabadi, M., Cools, R., & den Ouden, H. E. M. (2021). Effects of methylphenidate on reinforcement learning depend on working memory capacity. *Psychopharmacology*, 238(12), 3569–3584. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05974-w>
- Rubí, B., Ljubicic, S., Pournourmohammadi, S., Carobbio, S., Armanet, M., Bartley, C., & Maechler, P. (2005). Dopamine D2-like receptors are expressed in pancreatic beta cells and mediate inhibition of insulin secretion. *The Journal of biological chemistry*, 280(44), 36824–36832. <https://doi.org/10.1074/jbc.M505560200>
- RStudio Team. (2019). *RStudio: Integrated Development for R*. RStudio, Inc., Boston, MA
URL <http://www.rstudio.com/>
- Sadler, J. R., Shearrer, G. E., Acosta, N. T., Papantoni, A., Cohen, J. R., Small, D. M., ... & Burger, K. S. (2020a). Network organization during probabilistic learning via taste outcomes. *Physiology & behavior*, 223, 112962. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112962>
- Sadler, J. R., Shearrer, G. E., Papantoni, A., Gordon-Larsen, P., & Burger, K. S. (2020b). Behavioral and physiological characteristics associated with learning performance on an appetitive probabilistic selection task. *Physiology & behavior*, 223, 112984. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112984>
- Saito, R., Smoot, M. E., Ono, K., Ruscheinski, J., Wang, P. L., Lotia, S., et al. (2012). A travel guide to cytoscape plugins. *PLoS ONE*, 9, 1069–1076. doi: 10.1038/nmeth.2212
- Sala-Bayo, J., Fiddian, L., Nilsson, S., Hervig, M. E., McKenzie, C., Mareschi, A., Boulos, M., Zhukovsky, P., Nicholson, J., Dalley, J. W., Alsiö, J., & Robbins, T. W. (2020). Dorsal and ventral striatal dopamine D1 and D2 receptors differentially modulate distinct

- phases of serial visual reversal learning. *Neuropsychopharmacology*, *45*(5), 736–744.
<https://doi.org/10.1038/s41386-020-0612-4>
- Sauter, M., Draschkow, D., & Mack, W. (2020). Building, Hosting and Recruiting: A Brief Introduction to Running Behavioral Experiments Online. *Brain sciences*, *10*(4), 251.
<https://doi.org/10.3390/brainsci10040251>
- Seaman, K. L., Smith, C. T., Juarez, E. J., Dang, L. C., Castrellon, J. J., Burgess, L. L., San Juan, M. D., Kundzicz, P. M., Cowan, R. L., Zald, D. H., & Samanez-Larkin, G. R. (2019). Differential regional decline in dopamine receptor availability across adulthood: Linear and nonlinear effects of age. *Human brain mapping*, *40*(10), 3125–3138. <https://doi.org/10.1002/hbm.24585>
- Seeman, P., Bzowej, N. H., Guan, H. C., Bergeron, C., Becker, L. E., Reynolds, G. P., Bird, E. D., Riederer, P., Jellinger, K., & Watanabe, S. (1987). Human brain dopamine receptors in children and aging adults. *Synapse*, *1*(5), 399–404.
<https://doi.org/10.1002/syn.890010503>
- Segura-Serralta, M., Perpiñá, C., Ciscar, S., Blasco, L., Espert, R., Romero-Escobar, C., ... & Ultra-Cucarella, J. (2019). Executive functions and emotion regulation in obesity and eating disorders. *Nutrición Hospitalaria*, *36*(1), 167-172.
<https://doi.org/10.20960/nh.02016>
- Selenius, J. S., Silveira, P. P., Salonen, M., Kautiainen, H., von Bonsdorff, M., Kajantie, E., Lahti, J., Eriksson, J. G., & Wasenius, N. S. (2021). The relationship between health-related quality of life and melancholic depressive symptoms is modified by brain insulin receptor gene network. *Scientific reports*, *11*(1), 21588.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-00631-w>
- Sevgi, M., Rigoux, L., Kühn, A. B., Mauer, J., Schilbach, L., Hess, M. E., Gruendler, T. O., Ullsperger, M., Stephan, K. E., Brüning, J. C., & Tittgemeyer, M. (2015). An Obesity-

- Predisposing Variant of the FTO Gene Regulates D2R-Dependent Reward Learning. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 35(36), 12584–12592. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1589-15.2015>
- Schultz W. (2016). Dopamine reward prediction error coding. *Dialogues in clinical neuroscience*, 18(1), 23–32. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2016.18.1/wschultz>
- Silveira, P. P., Pokhvisneva, I., Gaudreau, H., Rifkin-Graboi, A., Broekman, B. F. P., Steiner, M., Levitan, R., Parent, C., Diorio, J., & Meaney, M. J. (2018). Birth weight and catch up growth are associated with childhood impulsivity in two independent cohorts. *Scientific reports*, 8(1), 13705. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-31816-5>
- Silveira, P. P., Pokhvisneva, I., Parent, C., Cai, S., Rema, A., Broekman, B., Rifkin-Graboi, A., Pluess, M., O'Donnell, K. J., & Meaney, M. J. (2017). Cumulative prenatal exposure to adversity reveals associations with a broad range of neurodevelopmental outcomes that are moderated by a novel, biologically informed polygenetic score based on the serotonin transporter solute carrier family C6, member 4 (SLC6A4) gene expression. *Development and psychopathology*, 29(5), 1601–1617. <https://doi.org/10.1017/S0954579417001262>
- Soh, S. E., Tint, M. T., Gluckman, P. D., Godfrey, K. M., Rifkin-Graboi, A., Chan, Y. H., Stünkel, W., Holbrook, J. D., Kwek, K., Chong, Y. S., Saw, S. M., & GUSTO Study Group (2014). Cohort profile: Growing Up in Singapore Towards healthy Outcomes (GUSTO) birth cohort study. *International journal of epidemiology*, 43(5), 1401–1409. <https://doi.org/10.1093/ije/dyt125>
- Spitznagel, M. B., Garcia, S., Miller, L. A., Strain, G., Devlin, M., Wing, R., Cohen, R., Paul, R., Crosby, R., Mitchell, J. E., & Gunstad, J. (2013). Cognitive function predicts weight loss after bariatric surgery. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of*

- the American Society for Bariatric Surgery*, 9(3), 453–459.
<https://doi.org/10.1016/j.soard.2011.10.008>
- Steingroever, H., Wetzels, R., & Wagenmakers, E.-J. (2014). Absolute performance of reinforcement-learning models for the Iowa Gambling Task. *Decision*, 1(3), 161–183.
<https://doi.org/10.1037/dec0000005>
- Steinke, A., Lange, F., & Kopp, B. (2020). Parallel model-based and model-free reinforcement learning for card sorting performance. *Scientific reports*, 10(1), 15464.
<https://doi.org/10.1038/s41598-020-72407-7>
- Sugianto, R., Chan, M. J., Wong, S. F., Shek, L. P., Tan, K. H., Chong, Y. S., Godfrey, K. M., Tai, B. C., & Chong, M. F. (2020). Evaluation of a Quantitative Food Frequency Questionnaire for 5-Year-Old Children in an Asian Population. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 120(3), 437–444. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2019.09.021>
- Sutton, R. S., & Barto, A. G. (2018). *Reinforcement learning: An introduction* (2nd Edition). MIT press. <https://mitpress.mit.edu/books/reinforcement-learning-second-edition>
- Swainson, R., Rogers, R. D., Sahakian, B. J., Summers, B. A., Polkey, C. E., & Robbins, T. W. (2000). Probabilistic learning and reversal deficits in patients with Parkinson's disease or frontal or temporal lobe lesions: possible adverse effects of dopaminergic medication. *Neuropsychologia*, 38(5), 596–612. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(99\)00103-7](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(99)00103-7)
- Tailby, C., Collins, A. J., Vaughan, D. N., Abbott, D. F., O'Shea, M., Helmstaedter, C., & Jackson, G. D. (2020). Teleneuropsychology in the time of COVID-19: The experience of The Australian Epilepsy Project. *Seizure*, 83, 89–97.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.10.005>
- Testa, G., Mora-Maltas, B., Camacho-Barcia, L., Granero, R., Lucas, I., Agüera, Z., ... & Fernández-Aranda, F. (2021). Transdiagnostic Perspective of Impulsivity and

- Compulsivity in Obesity: From Cognitive Profile to Self-Reported Dimensions in Clinical Samples with and without Diabetes. *Nutrients*, 13(12), 4426. <https://doi.org/10.3390/nu13124426>
- van den Akker, K., Schyns, G., Breuer, S., van den Broek, M., & Jansen, A. (2019). Acquisition and generalization of appetitive responding in obese and healthy weight females. *Behaviour Research and Therapy*, 123, 103500. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2019.103500>
- van den Akker, K., Schyns, G., & Jansen, A. (2017). Altered appetitive conditioning in overweight and obese women. *Behaviour research and therapy*, 99, 78-88. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.09.006>
- van den Akker, K., Schyns, G., & Jansen, A. (2020). Individual differences in extinction learning predict weight loss after treatment: A pilot study. *European Eating Disorders Review*, 28(6), 782-788. <https://doi.org/10.1002/erv.2778>
- van de Giessen, E., la Fleur, S. E., Eggels, L., de Bruin, K., van den Brink, W., & Booij, J. (2013). High fat/carbohydrate ratio but not total energy intake induces lower striatal dopamine D2/3 receptor availability in diet-induced obesity. *International journal of obesity*, 37(5), 754-757. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.128>
- van Holstein, M., Aarts, E., van der Schaaf, M. E., Geurts, D. E., Verkes, R. J., Franke, B., van Schouwenburg, M. R., & Cools, R. (2011). Human cognitive flexibility depends on dopamine D2 receptor signaling. *Psychopharmacology*, 218(3), 567-578. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2340-2>
- Vermeir, K., Leonelli, S., Tarik, A. S. B., Sojinu, S. O., Ocloo, A., Khan, A. I., & Benzuidenholt, L. (2018). *Global access to research software - The forgotten pillar of Open Science implementation*. German National Academy of Sciences Leopoldina.

<https://globalyoungacademy.net/publications/global-access-to-research-software-the-forgotten-pillar-of-open-science-implementation/>

- Veselinović, T., Vernaleken, I., Janouschek, H., Cumming, P., Paulzen, M., Mottaghy, F. M., & Gründer, G. (2018). The role of striatal dopamine D2/3 receptors in cognitive performance in drug-free patients with schizophrenia. *Psychopharmacology*, *235*(8), 2221–2232. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4916-6>
- Virtanen, P., Gommers, R., Oliphant, T. E., Haberland, M., Reddy, T., Cournapeau, D., ... SciPy 1.0 Contributors. (2020). SciPy 1.0: Fundamental Algorithms for Scientific Computing in Python. *Nature Methods*, *17*, 261–272. <https://doi.org/10.1038/s41592-019-0686-2>
- Vonmoos, M., Hulka, L. M., Preller, K. H., Minder, F., Baumgartner, M. R., & Quednow, B. B. (2014). Cognitive impairment in cocaine users is drug-induced but partially reversible: evidence from a longitudinal study. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, *39*(9), 2200–2210. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.71>
- Voon, V., Derbyshire, K., Rück, C., Irvine, M. A., Worbe, Y., Enander, J., Schreiber, L. R., Gillan, C., Fineberg, N. A., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., Harrison, N. A., Wood, J., Daw, N. D., Dayan, P., Grant, J. E., & Bullmore, E. T. (2015). Disorders of compulsivity: a common bias towards learning habits. *Molecular psychiatry*, *20*(3), 345–352. <https://doi.org/10.1038/mp.2014.44>
- Wadsworth, H. E., Galusha-Glasscock, J. M., Womack, K. B., Quiceno, M., Weiner, M. F., Hynan, L. S., Shore, J., & Cullum, C. M. (2016). Remote Neuropsychological Assessment in Rural American Indians with and without Cognitive Impairment. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*, *31*(5), 420–425. <https://doi.org/10.1093/arclin/acw030>

- Walsh, A. E. L., Browning, M., Drevets, W. C., Furey, M., & Harmer, C. J. (2018). Dissociable temporal effects of bupropion on behavioural measures of emotional and reward processing in depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 373(1742), 20170030. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0030>
- Waltmann, M., Herzog, N., Horstmann, A., & Deserno, L. (2021). Loss of control over eating: A systematic review of task-based research into impulsive and compulsive processes in binge eating. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 129, 330-350. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.016>
- Wang, G.; Volkow, N. D.; Logan, J.; Pappas, N. R.; Wong, C. T.; Zhu, W.; Netusll, N.; & Fowler, J. S. (2001). Brain dopamine and obesity. *The Lancet*, 357(9253), 354-357. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)03643-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)03643-6).
- Watanabe, K., Taskesen, E., Van Bochoven, A., & Posthuma, D. (2017). Functional mapping and annotation of genetic associations with FUMA. *Nature Communications*, 8(1), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01261-5>
- Watson, P., Wiers, R. W., Hommel, B., Gerdes, V. E., & De Wit, S. (2017). Stimulus control over action for food in obese versus healthy-weight individuals. *Frontiers in psychology*, 8, 580. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00580>
- Wildes, J. E., Forbes, E. E., & Marcus, M. D. (2014). Advancing research on cognitive flexibility in eating disorders: the importance of distinguishing attentional set-shifting and reversal learning. *The International journal of eating disorders*, 47(3), 227–230. <https://doi.org/10.1002/eat.22243>
- Wilson, R. C., & Collins, A. G. (2019). Ten simple rules for the computational modeling of behavioral data. *eLife*, 8, e49547. <https://doi.org/10.7554/eLife.49547>

- Weydmann, G., Hauck Filho, N., & Bizarro, L. (2020). Acquiescent responding can distort the factor structure of the BIS/BAS scales. *Personality and Individual Differences, 152*, Article 109563. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2019.109563>
- Weydmann, G., Miguel, P. M., Hakim, N., Dubé, L., Silveira, P. P., Bizarro, L. (Submitted). How Overweight and Obesity are Associated with Reinforcement Learning? A systematic Review.
- Weydmann, G., Palmieri, I., Simões, R. A. G., Centurion Cabral, J. C., Eckhardt, J., Tavares, P., Moro, C., Alves, P., Buchmann, S., Schmidt, E., Friedman, R., & Bizarro, L. (2022). Switching to online: Testing the validity of supervised remote testing for online reinforcement learning experiments. *Behavior research methods*, 1–13. Advance online publication. <https://doi.org/10.3758/s13428-022-01982-6>
- Woods, A. T., Velasco, C., Levitan, C. A., Wan, X., & Spence, C. (2015). Conducting perception research over the internet: a tutorial review. *PeerJ, 3*, e1058. <https://doi.org/10.7717/peerj.1058>
- World Health Organization. (2018). Noncommunicable diseases country profiles 2018. Disponível em: <https://www.who.int/nmh/publications/ncd-profiles-2018/en/>
- Xu, X., Wells, A. B., O'Brien, D. R., Nehorai, A., & Dougherty, J. D. (2014). Cell type-specific expression analysis to identify putative cellular mechanisms for neurogenetic disorders. *The Journal of neuroscience, 34*(4), 1420–1431. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4488-13.2014>
- Yang, Y., Shields, G. S., Guo, C., & Liu, Y. (2018). Executive function performance in obesity and overweight individuals: A meta-analysis and review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 84*, 225-244. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.020>

- Zhang, Z., Manson, K. F., Schiller, D., & Levy, I. (2014). Impaired associative learning with food rewards in obese women. *Current Biology*, 24(15), 1731-1736.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2014.05.075>
- Zelazo P. D. (2006). The Dimensional Change Card Sort (DCCS): a method of assessing executive function in children. *Nature protocols*, 1(1), 297–301.
<https://doi.org/10.1038/nprot.2006.46>

APÊNDICE A – MATERIAL SUPLEMENTAR (ESTUDO 1)**Method*****Original keywords for search strategy***

Original Keywords. Terms in bold did not reveal relevant results in the preliminary search: ("obesity") OR ("weight status") OR ("weight change") OR ("body weight") OR ("BMI")) AND ("reinforcement learning") OR ("instrumental learning") OR ("operant conditioning") OR ("habit learning") OR ("goal-directed behavior") OR ("model-based") OR ("model-free") OR ("reversal learning") OR ("reward learning") OR ("avoidance learning") OR ("positive reinforcement") OR ("negative reinforcement") OR ("extinction learning") OR ("probabilistic selection task") OR ("reinforcement task") OR ("cognitive flexibility") OR ("perseverative responses") OR ("Persistence responses") OR ("perseverative errors") OR ("persistence errors") OR ("associative learning") OR ("appetitive conditioning") OR ("associative learning") OR ("aversive conditioning") OR ("pavlovian learning") OR ("latent inhibition"))).

Table S1*Description of behavioral tasks considered in the review*

| Studies | Behavioral Task | Description |
|--|--|--|
| Aloi et al. (2015); Danner et al. (2012); Fagundo et al. (2012); Perpiñá et al. (2016); Segura-Serralta et al. (2018); Testa et al. (2021) | Iowa Gambling Task (IGT) | Assesses decision-making under conditions of uncertainty. Players are asked to maximize their gains while choosing from four decks that unpredictably result in losses or wins. Feedback is given for each choice and participants need to learn by trial and error which deck is associated with a reward more often. |
| Aloi et al. (2015); Eichen et al. (2018); Fagundo et al. (2012); Marqués-Iturria et al. (2014); Monteiro et al. (2021); Perpiñá et al. (2016); Ribeiro et al. (2020); Segura-Serralta et al. (2018); Testa et al. (2021) | Wisconsin Card Sorting Task (WCST) | Measures one's ability to engage in abstract reasoning and shift between cognitive flexibility (reversal learning phase) and problem-solving. Comprises 2 card decks with 4 stimuli and 64 responses in each. The cards can be grouped by shape and color. First, players are asked to accurately sort the response cards to the 4 stimuli based on a rule (e.g., shape). Then, the rule is changed and a previous feature of the card unrelated to the reward becomes the right choice (e.g., color). Feedback is given for each choice before and after rule reversal. |
| Bosak & Martins (2014) | Goal-directed Decision Task (GDT) | Utilized to evoke goal-directed behaviour. The task has three conditions: congruent stimuli, where stimuli with identical visual features need to be paired to receive a reward; incongruent, where incongruent visual stimuli need to be paired by trial-and-error; and control, where associations between different but no incongruent stimuli need to be done. Goal-directed learning can be measured in congruent and control conditions. |
| Coppin et al. (2014; Study 1); Coppin et al. (2014; Study 2) | Conditioned Cue Preference Test (CCPT) | Assesses preference conditioning for initially neutral stimuli. Players are told to remember the location and the number of red balls, but not black balls. Unknown to them was that there were abstract patterns that led to the location of red balls. A food reward was given when a red ball was found and an unpleasant buzzer when a black ball was found. |
| Coppin et al. (2014b; Study 2); Kastner et al. (2017); Kube et al. (2018); Sadler et al. (2020a; Study 1); Sadler et al. (2020b; Study 2) | Probabilistic Selection Task (PST) | Participants are presented with three pairs of abstract visual stimuli (e.g., AB, CD, EF) and are told to choose from them. Participants receive feedback that favors certain letters and players are expected to choose A, C, and E more often because these stimuli are associated with rewards. They are also expected to avoid B, D, and F because of their likelihood to present negative feedback. The ability to choose reward-related stimuli (A, C, and E) and avoid visual stimuli associated |

| | | |
|---|----------------------------------|--|
| | | with negative feedback (B, D, and F) is recorded as an index of reward learning and avoidance learning. Feedback is probabilistic. |
| Coumans et al. (2019) | Berg's Card Sorting task (BCST) | <p>Similar to the WCST, this version of the task utilizes the same 64-card deck that comprises all the possible combinations of numbers, shapes and colors. The rules are changed after 10 correct sorts in a row, and players are expected to complete 128 total sorts.</p> <p>Assesses one's ability to suppress learnt responses that are no longer desirable and have been devalued. In the first phase of this task, participants learn to associate visual cues with motor responses and rewards. Then, an extinction procedure is applied by removing the reward associated with some visual cues. In the last phase of the task visual stimuli that were devaluated in the extinction phase are presented together with cues not devaluated. A failure to withhold responses to the devaluated stimuli would suggest a "slip of action", interpreted as an impairment in goal-directed learning.</p> |
| Dietrich et al. (2016) | Slips-of-action task | <p>Players are asked to make two subsequent decisions in order to win a monetary reward. They are given a variety of stimuli pairs that have fixed probabilities for reward. Participants can use two strategies: a model-free strategy where choices in the first pair of stimuli determine participants' behavior or a model-based strategy where a combination of the choices for the first and the second pair of stimuli is considered as a determinant for performance. Therefore, participants can be divided into model-free or model-based learners based on their choice pattern. Feedback is probabilistic for each pair of stimuli.</p> |
| Janssen et al. (2020); Voon et al. (2015) | Two-step task | <p>Aims to assess behavior flexibility and adaptation to responses to higher action-outcome contingency over a lower contingency. Participants are expected to prioritize higher action-outcome contingency.</p> |
| Heriseanu et al. (2020) | Contingency Variation Task (CVT) | <p>Aims to assess behavior sensitivity to the devaluation of a reinforcer. The ODT is an extension of the CVT mentioned above. In the ODT, an extinction was applied to the CVT by removing the reward for the correct choice. Then, reacquisition was measured by reinserting the reward for the previous correct choice in CVT.</p> |
| Heriseanu et al. (2020) | Outcome Devaluation Task (ODT) | |

| | | |
|--|--|--|
| Kube et al. (2020); Lehner et al. (2017); Meemken & Horstmann (2019); Watson et al. (2017) | Pavlovian to Instrumental Transfer (PIT) | <p>Participants learn to actively respond or withhold a response to gain monetary rewards and avoid any potential losses. The task has three phases. In the first, Pavlovian Learning (PL) is executed by showing pairs of neutral and reward stimuli for the participant to memorize. Then, an Instrumental Learning (INST) phase is conducted and participants need to associate motor responses with rewards or punishments. Finally, in the PIT phase, neutral stimuli are presented with the aim to generate the motor responses associated with reward.</p> |
| Kube et al. (2020) | Instrumental Learning (INST) | <p>A cue is presented, followed by a delay, and a subsequent target stimulus. Participants learnt to respond to the cue by pressing a button or withholding their response. The outcomes, however, were not differentiated by valence to minimize the effect of monetary reinforcement on instrumental learning. Instead, participants merely received written feedback as "correct" or "incorrect".</p> |
| Meyer et al. (2015); van den Akker et al. (2017); van den Akker et al. (2019); van den Akker et al. (2020) | Pavlovian Learning (PL) | <p>Players are presented with one of four cues and following a delay, they were asked to predict which outcome they expected to occur. Players observe the cue-outcome contingencies to make correct predictions.</p> |
| Mathar et al. (2017) | Weather Prediction Task (WPT) | <p>This task involves incremental learning over multiple trials, which occurs without any explicit knowledge of it. Players are presented with a combination of tarot cards at each trial that has varying shapes. They are asked to use a combination of cards to predict a binary outcome; the weather will be rainy or the weather will be fine. Each card is associated with both outcomes and embodies a fixed probability, and all outcomes occur at equal frequencies. Players get a thumbs up or thumbs down response depending on the accuracy of their answers and by learning outcome cue associations with each trial, healthy participants can improve their predictive accuracy.</p> |
| Meemken et al. (2018) | Probabilistic Reversal Learning (PRL) | <p>Individuals have to learn by trial and error what visual stimuli are associated with reward or non-reward. The task has a passive and an active condition, with the first capturing Pavlovian conditioning and the second a mixture of Pavlovian and instrumental learning. In both conditions, a reversal phase is started after subjects reach the learning criteria. Reward and non-reward are presented as a consequence of behavior in all conditions and in the reversal phase.</p> |
| Spitznagel et al. (2013) | Maze Task | <p>Assesses executive function by presenting participants with a grid of circles and asking them to identify the pattern present throughout it. Each choice is associated with a reward or punishment, depending on the participant's actions.</p> |

Zhang et al. (2014; Study 1); Zhang et al. (2014; Study 2)

Appetitive Reversal Learning (ARL)

Players must learn cue-reward associations in the acquisition stage and modify them during the reversal stage. Two coloured squares are used as the conditioned stimuli whereby one of them was followed with a reward and the other was not. Following the reversal, these outcomes have switched and the option that initially resulted in a reward now does not and the one that did not lead to a reward now does.

Table S2

Quality Assessment using RoBANS

| | Selection of Participants | Confounding variables | Measurement of exposure | Measurement of outcome | Incomplete outcome data |
|--------------------------------|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| Aloi et al. (2015) | + | + | + | + | + |
| Bosak & Martins (2014) | — | — | + | + | + |
| Coppin et al. (2014) - Study 1 | + | + | + | + | + |
| Coppin et al. (2014) - Study 2 | + | + | + | + | + |
| Coumans et al. (2019) | — | + | + | + | — |
| Danner et al. (2012) | + | + | — | + | + |
| Dietrich et al. (2016) | + | + | ? | + | + |
| Eichen et al. (2018) - Parents | + | + | + | + | + |
| Fagundo et al. (2012) | + | + | + | + | + |

| | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|
| Heriseanu et al. (2020) | + | + | + | + | + |
| Janssen et al. (2020) | — | + | + | + | — |
| Kastner et al. (2017) | + | + | + | + | + |
| Kube et al. (2018) | + | + | + | + | + |
| Kube et al. (2020) | + | + | + | + | + |
| Lehner et al. (2017) | + | + | + | + | + |
| Marqués-Iturria et al. (2014) | + | + | + | + | + |
| Mathar et al. (2017) | + | + | ? | + | + |
| Meemken & Horstmann (2019) | + | + | + | + | + |
| Meemken et al. (2018) | + | + | + | + | + |
| Meyer et al. (2015) | + | + | + | ? | + |
| Monteiro et al. (2021) | + | + | + | + | + |
| Perpiñá et al. (2016) | + | + | ? | + | ? |

| | | | | | |
|-------------------------------|---|---|---|---|---|
| Ribeiro et al. (2020) | + | — | + | + | + |
| Sadler et al. (2020a) | + | ? | + | + | + |
| Sadler et al. (2020b) | + | ? | + | — | + |
| Segura-Serralta et al. (2018) | + | + | ? | + | + |
| Spitznagel et al. (2013) | + | + | + | + | + |
| Testa et al. (2021) | + | + | ? | + | + |
| van den Akker et al. (2017) | ? | — | + | + | + |
| van den Akker et al. (2019) | + | + | + | ? | + |
| van den Akker et al. (2020) | + | + | + | ? | + |
| Voon et al. (2015) | + | + | ? | + | + |
| Watson et al. (2017) | ? | + | + | + | + |
| Zhang et al. (2014) - Study 1 | + | + | + | + | + |
| Zhang et al. (2014) - Study 2 | + | + | + | + | + |

Note: Quality assessments are expressed by symbols. The plus sign indicates a lower risk of bias and higher quality. The minus sign indicates a higher risk of bias and low quality. The question mark indicates an unclear risk of bias and quality.

APÊNDICE B – MATERIAL SUPLEMENTAR (ESTUDO 2)

Funding. GW was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) during the conduction of this study. LB was sponsored by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Conflicts of interest/Competing interests. The authors declare that they have no conflict of interest.

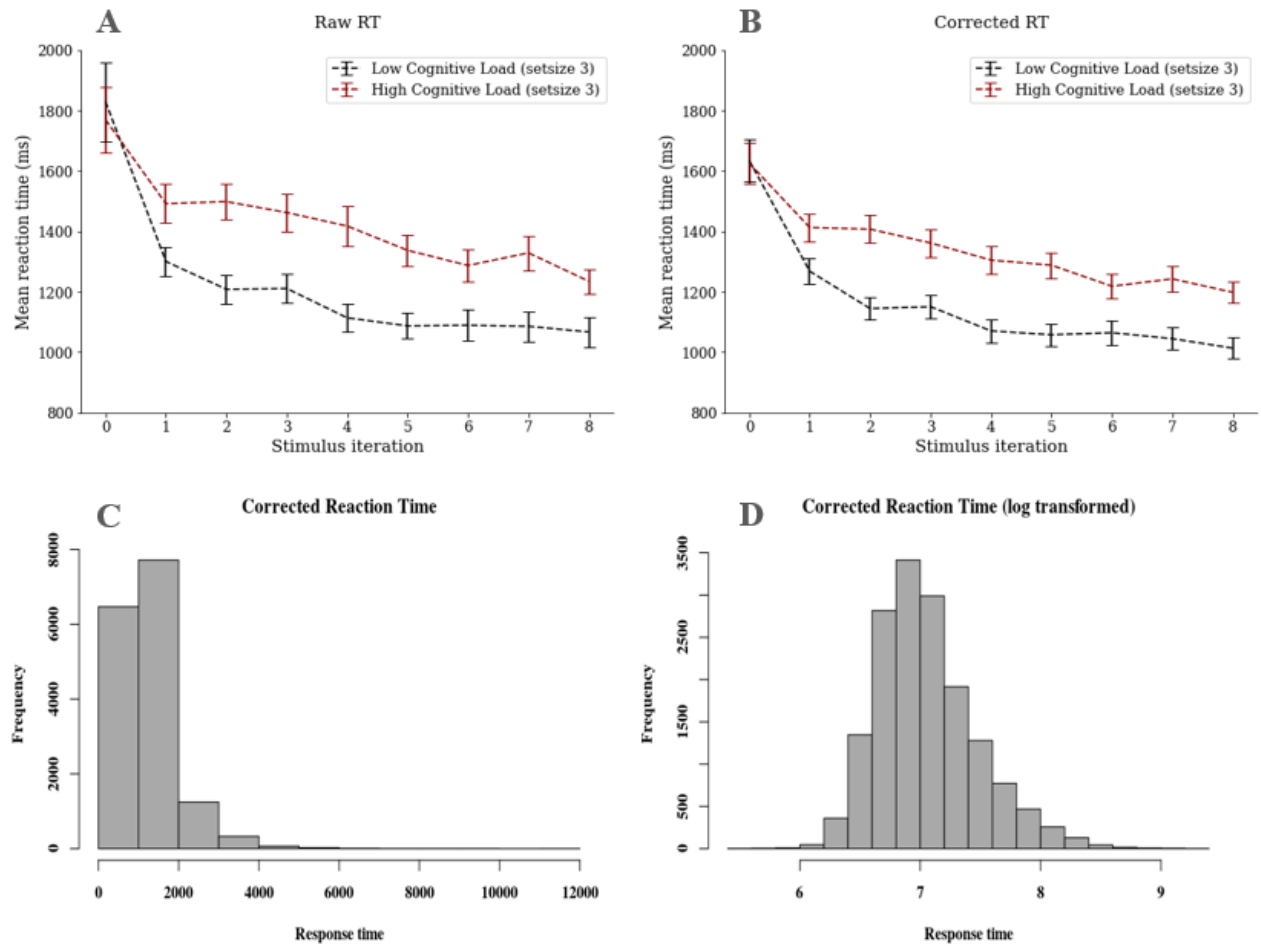
Ethics approval. All procedures and instruments used in this study were approved by the Ethics Committee of Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil, and registered in *Plataforma Brasil*, the Brazilian National Research Ethics Platform (62798716.2.0000.5327), in accordance with the ethical standards as laid down in the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments.

Consent to participate. Informed consent was obtained online for this study from all individual participants.

Availability of data and materials. Researchers interested in the scripts used for data analyses can access this information on Open Science Framework repository (OSF: https://osf.io/xgrzf/?view_only=5d50232f37954dc098367e7542f870f2). Additional information regarding procedures is also available through contact with the main author.

Code availability. The Python code used to organize behavioral data and apply behavioral models is available at Github (see Palmieri et al., 2022).

Acknowledgement. We thank Dr. Anne Collins for her insightful suggestions and for providing Matlab code examples for our original in-person assessment and for the computational analysis.

Figure S1*RT performance for RLWM*

Describes the process behind RT data analysis. A: RT changes are in accordance with the expected effects of learning over RT. B: RT changes over the are similar after deleting response outliers for each subject. C: Histogram for RT responses presented on B. D: Log transformed RT used on the final linear regression.

APÊNDICE C – INSTRUÇÕES DA RLWM

TELA INICIAL

Instruções:

Você irá iniciar nossa coleta de dados. Por favor, procure se concentrar na tarefa. Por favor, não aperte a tecla BARRA DE ESPAÇO durante a execução do experimento

Pressione qualquer tecla do MOUSE para ver as demais instruções.

CONTINUAÇÃO INSTRUÇÕES

Instruções:

Você está prestes a iniciar um experimento. Nesta primeira etapa, sua tarefa é bem simples: Você deve descobrir qual tecla apertar diante das figuras que verá no monitor.

Cada figura está ligada a APENAS UMA TECLA e quando você acertar, receberá o resultado CORRETO na tela. Suas respostas serão dadas pelas teclas C, B e M do teclado.

Pressione qualquer tecla do MOUSE para continuar.

CONTINUAÇÃO INSTRUÇÕES

Instruções:

Antes do experimento você fará algumas tentativas de treino. Lembrando: sua tarefa é descobrir qual tecla (C, B ou M) apertar diante das figuras que verá no monitor.

Cada figura está ligada a APENAS UMA TECLA e quando você acertar, receberá o resultado CORRETO na tela. Se guie pelos resultados de CORRETO e INCORRETO para saber quando acertou ou errou. Suas respostas serão dadas pelas teclas C, B e M do teclado.

Por favor, responda o MAIS RÁPIDO POSSÍVEL.

Para iniciar o treino, aperte qualquer tecla do MOUSE para continuar.

INSTRUÇÕES PÓS-TREINO

Instruções:

Agora você irá iniciar o teste real. Lembrando: sua tarefa ainda é descobrir qual tecla apertar diante das figuras que verá no monitor. Cada figura está ligada a APENAS UMA TECLA e quando você acertar, receberá o resultado CORRETO na tela.

Lembrando: Se guie pelos resultados de CORRETO e INCORRETO para saber quando acertou ou errou. Suas respostas serão dadas pelas teclas C, B e M do teclado.

Por favor, responda o MAIS RÁPIDO POSSÍVEL.

Para iniciar o teste, aperte qualquer tecla do MOUSE.

APÊNDICE D – INSTRUMENTOS UTILIZADOS (ESTUDO 3)

Escala de Personalidade Behavioral Inhibition System e Behavioral Approach System

(BIS/BAS)

O questionário a seguir avalia aspectos da personalidade das pessoas. Use a legenda abaixo para assinalar o quanto cada afirmação descreve você. Quanto maior o número assinalado, mais você concorda com o que está sendo dito, e vice-versa.

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--|------------------|---|---|-----------------------|
| | Totalmente falso | | | Totalmente verdadeiro |
| 1 Quando consigo algo que quero, fico animado e estimulado. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2 Cometer erros me preocupa. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3 Quando vejo uma oportunidade para algo de que gosto, fico imediatamente motivado. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4 Quando persigo um objetivo, uso uma estratégia de "vale-tudo". | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5 Críticas ou recriminações me magoam bastante. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6 Quando estou indo bem em uma atividade, tenho prazer em continuar. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7 Sempre estou disposto a fazer coisas novas, se acho que será divertido. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8 Fico muito preocupado ou chateado quando penso ou sei que alguém está bravo comigo. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9 Fico preocupado quando penso que me saí mal em algo que fiz. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10 Quando coisas boas acontecem, isso mexe comigo fortemente. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11 Quando eu quero algo, vou com tudo para consegui-lo. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12 Frequentemente, faço coisas só pela diversão. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13 Mesmo se algo ruim está prestes a acontecer comigo, eu dificilmente sinto medo ou nervosismo. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14 Vencer uma competição me empolgaria. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15 Eu passo por tudo para conseguir o que quero. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16 Tenho fissura por emoção e novas sensações. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17 Eu tenho poucos medos quando comparado aos meus amigos. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18 Se eu vejo uma chance de conseguir o que quero, corro atrás imediatamente. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19 Frequentemente, faço coisas sem planejar. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20 Se eu penso que algo desagradável vai acontecer, fico bastante alerta. | 1 | 2 | 3 | 4 |

Escala de Compulsão Alimentar Binge Eating Scale (BES)

Você encontrará abaixo grupos de afirmações numeradas. Leia todas as afirmações em cada grupo e marque, nesta folha, aquela que melhor descreve o modo como você se sente em relação aos problemas que tem para controlar seu comportamento alimentar.

1.

| | |
|--|---|
| a) Eu não me sinto constrangido(a) com o meu peso ou o tamanho do meu corpo quando estou com outras pessoas. | 1 |
| b) Eu me sinto preocupado(a) em como pareço para os outros, mas isto, normalmente, não me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a). | 2 |

| | |
|--|---|
| c) Eu fico mesmo constrangido(a) com a minha aparência e o meu peso, o que me faz sentir desapontado(a) comigo mesmo(a). | 3 |
| d) Eu me sinto muito constrangido(a) com o meu peso e, frequentemente, sinto muita vergonha e desprezo por mim mesmo(a). Tento evitar contatos sociais por causa desse constrangimento. | 4 |

2.

| | |
|--|---|
| a) Eu não tenho nenhuma dificuldade para comer devagar, de maneira apropriada. | 1 |
| b) Embora pareça que eu devore os alimentos, não acabo me sentindo empanturrado(a) por comer demais. | 2 |
| c) Às vezes tendo a comer rapidamente, sentindo-me então desconfortavelmente cheio(a) depois. | 3 |
| d) Eu tenho o hábito de engolir minha comida sem realmente mastiga-la. Quando isto acontece me sinto desconfortavelmente empanturrando(a) por ter comido demais. | 4 |

3.

| | |
|---|---|
| a) Eu me sinto capaz de controlar meus impulsos para comer, quando eu quero. | 1 |
| b) Eu sinto que tenho falhado em controlar meu comportamento alimentar mais do que a média das pessoas. | 2 |
| c) Eu me sinto totalmente incapaz de controlar meus impulsos para comer. | 3 |
| d) Por me sentir tão incapaz de controlar meu comportamento alimentar, entro em desespero tentando manter o controle. | 4 |

4.

| | |
|---|---|
| a) Eu não tenho o hábito de comer quando estou chateado(a). | 1 |
| b) Às vezes eu como quando estou chateado(a) mas, frequentemente, sou capaz de me ocupar e afastar minha mente da comida. | 2 |
| c) Eu tenho o hábito regular de comer quando estou chateado(a) mas, de vez em quando, posso usar alguma outra atividade para afastar minha mente da comida. | 3 |
| d) Eu tenho o forte hábito de comer quando estou chateado(a). Nada parece me ajudar a parar com esse hábito. | 4 |

5.

| | |
|---|---|
| a) Normalmente quando como alguma coisa é porque estou fisicamente com fome. | 1 |
| b) De vez em quando como alguma coisa por impulso, mesmo quando não estou realmente com fome. | 2 |
| c) Eu tenho o hábito regular de comer alimentos que realmente não aprecio para satisfazer uma sensação de fome, mesmo que fisicamente eu não necessite de comida. | 3 |
| d) Mesmo que não esteja fisicamente com fome, tenho uma sensação de fome em minha boca que somente parece ser satisfeita quando eu como um alimento, tipo um sanduíche, que enche a minha boca. Às vezes, quando eu como o alimento para satisfazer minha “fome na boca”, em seguida eu cuspo, assim não ganharei peso. | 4 |

6.

| | |
|---|---|
| a) Eu não sinto qualquer culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais. | 1 |
| b) De vez em quando sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais. | 2 |
| c) Quase o tempo todo sinto culpa ou ódio de mim mesmo(a) depois de comer demais. | 3 |

7.

| | |
|--|---|
| a) Eu não perco o controle total da minha alimentação quando estou em dieta, mesmo após períodos em que como demais. | 1 |
| b) Às vezes, quando estou em dieta e como um alimento proibido, sinto como se tivesse estragado tudo e como ainda mais. | 2 |
| c) Frequentemente, quando como demais durante uma dieta, tenho o hábito de dizer para mim mesmo(a): “Agora que estraguei tudo, porque não irei até o fim”. Quando isto acontece, eu como ainda mais. | 3 |
| d) Eu tenho o hábito regular de começar dietas rigorosas por mim mesmo(a), mas quebro as dietas entrando numa compulsão alimentar. Minha vida parece ser “uma festa” ou “um morrer de fome”. | 4 |

8.

| | |
|--|---|
| a) Eu raramente como tanta comida a ponto de me sentir desconfortavelmente empanturrado(a) depois. | 1 |
| b) Normalmente, cerca de uma vez por mês, como uma tal quantidade de comida que acabo me sentindo muito empanturrado(a). | 2 |

| | |
|--|---|
| c) Eu tenho períodos regulares durante o mês, quando como grandes quantidades de comida, seja na hora das refeições, seja nos lanches. | 3 |
| d) Eu como tanta comida que, regularmente, me sinto bastante desconfortável depois de comer e, algumas vezes, um pouco enjoado(a). | 4 |

9.

| | |
|--|---|
| a) Em geral, minha ingestão calórica não sobe a níveis muito altos, nem desce a níveis muito baixos. | 1 |
| b) Às vezes, depois de comer demais, tento reduzir minha ingestão calórica para quase nada, para compensar o excesso de calorias que ingeri. | 2 |
| c) Eu tenho o hábito regular de comer demais durante a noite. Parece que a minha rotina não é estar com fome de manhã, mas comer demais à noite. | 3 |
| d) Na minha vida adulta tenho tido períodos, que duram semanas, nos quais praticamente me mato de fome. Isto se segue a períodos em que como demais. Parece que vivo de “festa” ou “morrer de fome”. | 4 |

10.

| | |
|--|---|
| a) Normalmente eu sou capaz de parar de comer quando quero. Eu sei quando “já chega”. | 1 |
| b) De vez em quando, eu tenho uma compulsão para comer que parece que não posso controlar. | 2 |
| c) Frequentemente tenho fortes impulsos para comer que parece que não posso controlar. | 3 |
| d) Eu me sinto incapaz de controlar impulsos para comer. Eu tenho medo de não ser capaz de parar de comer por vontade própria. | 4 |

11.

| | |
|--|---|
| a) Eu não tenho problema algum para parar de comer quando me sinto cheio(a). | 1 |
| b) Eu, normalmente, posso parar de comer quando me sinto cheio(a) mas, de vez em quando, sinto-me desconfortavelmente empanturrado(a) depois que faço uma refeição. | 2 |
| c) Eu tenho um problema para parar de comer uma vez que eu tenha começado e, normalmente, sinto-me desconfortavelmente empanturrado(a) depois que faço uma refeição. | 3 |
| d) Por eu ter o problema de não ser capaz de parar de comer quando quero, às vezes tenho que provocar o vômito, usar laxativos e/ou diuréticos para aliviar minha sensação de empanturramento. | 4 |

12.

| | |
|---|---|
| a) Parece que eu como tanto quando estou com os outros (reuniões familiares, sociais), como quando estou sozinho(a). | 1 |
| b) Às vezes, quando eu estou com outras pessoas, não como tanto quanto eu quero comer porque me sinto constrangido(a) com o meu comportamento alimentar. | 2 |
| c) Frequentemente eu como só uma pequena quantidade de comida quando outros estão presentes, pois me sinto muito embaraçado(a) com o meu comportamento alimentar. | 3 |
| d) Eu me sinto tão envergonhado(a) por comer demais quando sei que ninguém me verá. Eu me sinto como uma pessoa que se esconde para comer. | 4 |

13.

| | |
|--|---|
| a) Eu faço três refeições ao dia com apenas um lanche ocasional entre as refeições. | 1 |
| b) Eu faço três refeições ao dia, mas, normalmente, também lancho entre as refeições. | 2 |
| c) Quando eu faço lanches pesados, tenho o hábito de pular as refeições regulares. | 3 |
| d) Há períodos regulares em que parece que eu estou continuamente comendo, sem refeições planejadas. | 4 |

14.

| | |
|---|---|
| a) Eu não penso muito em tentar controlar impulsos indesejáveis para comer. | 1 |
|---|---|

| | |
|---|---|
| b) Pelo menos, em algum momento, sinto que meus pensamentos estão “pré-ocupados” com tentar controlar meus impulsos para comer. | 2 |
| c) Frequentemente, sinto que gasto muito tempo pensando no quanto comi ou tentando não comer mais. | 3 |
| d) Parece, para mim, que a maior parte das horas que passo acordado(a) estão “pré-ocupadas” por pensamentos sobre comer ou não comer. Sinto como se eu estivesse constantemente lutando para não comer. | 4 |

15.

| | |
|--|---|
| a) Eu não penso muito sobre comida. | 1 |
| b) Eu tenho fortes desejos por comida, mas eles só duram curtos períodos de tempo. | 2 |
| c) Há dias em que parece que eu não posso pensar em mais nada a não ser comida. | 3 |
| d) Na maioria dos dias, meus pensamentos parecem estar “pré-ocupados” com comida. Sinto como se eu vivesse para comer. | 4 |

16.

| | |
|--|---|
| a) Eu normalmente sei se estou ou não fisicamente com fome. Eu como a porção certa de comida para me satisfazer. | 1 |
| b) De vez em quando eu me sinto em dúvida para saber se estou ou não fisicamente com fome. Nessas ocasiões é difícil saber quanto eu deveria comer para me satisfazer. | 2 |
| c) Mesmo que se eu pudesse saber quantas calorias eu deveria ingerir, não teria ideia alguma de qual seria a quantidade “normal” de comida para mim. | 3 |

Food Frequency Questionnaire (FFQ)

O QFA foi aplicado online, seguindo o modelo disposto na imagem abaixo. À esquerda, consta a página inicial do QFA no socsisurvey. À direita, a segunda página com imagens de alimentos para guiar a resposta do participante.

Page 02
Introducao

Projeto HYRO - Questionário de Frequência Alimentar

Agora vamos investigar a sua alimentação habitual dos últimos 12 meses. Gostaríamos de saber o que c(a) Sr(a) come e bebe por dia, por semana ou por mês.

Será listado alimento por alimento. Diga quais c(a) Sr(a) come ou bebe e em que quantidade.
Para auxiliar na quantificação dos alimentos e bebidas, terão imagens anexadas em algumas perguntas que lhe ajudarão a quantificar os alimentos.

IMPORTANTE: quando for informado que não há consumo de determinado alimento, preencher com o número 0 no espaço reservado para a quantidade.

GRUPO dos PÃES, CEREAIS E TUBÉRCULOS


Começamos listando os alimentos do GRUPO dos PÃES, CEREAIS E TUBÉRCULOS. Por favor, reflira sobre seu consumo habitual dos últimos 12 meses*

7. Qual o tipo de arroz que você mais consome?
*ARROZ

Arroz branco Arroz integral Não consome

8. Com que frequência você come arroz?
*ARROZ

Mais de 3x/dia
 2 a 3x/dia
 1x/dia
 5 a 6x/semana
 2 a 4x/semana
 1x/semana
 1 a 3x/mês
 Nunca/quase nunca
 Consumo Sazonal




9. Qual a quantidade, de colher de servir, de arroz consumida por vez?
*ARROZ

Colher de servir:

10. Com que frequência você come aveia/granola/farelo/outros cereais?
*AVEIA/GRANOLA/FARELO/OUTROS CEREAIS

Mais de 3x/dia
 2 a 3x/dia
 1x/dia
 5 a 6x/semana
 2 a 4x/semana
 1x/semana
 1 a 3x/mês
 Nunca/quase nunca
 Consumo Sazonal



11. Qual a quantidade, de colher de sopa, de aveia/granola/farelo/cereais consumida por vez?
*AVEIA/GRANOLA/FARELO/CEREAIS

Colher de sopa:

APÊNDICE E – MATERIAL SUPLEMENTAR (ESTUDO 3)

Results

The table below describes the multiple regression to assess the associations between % saturated fat and Beta – WM Load. Covariates were age, biological sex, BMI, family history of obesity, binge eating symptoms (BED), percentage of carbs consumption and percentage of saturated fat consumption. The only significant predictor was % saturated fat, negatively affecting Beta – WM Load.

Table S3

Regression for the Association Between % Saturated Fat and Beta - WM Load

| | Beta – WM Load | | | |
|-----------------|----------------|-------|----------|----------|
| | B | SE B | <i>t</i> | <i>p</i> |
| Intercept | 1.05 | 0.535 | 1.967 | .055 |
| Age | – .024 | 0.019 | – 1.311 | .197 |
| Sex | – .068 | 0.071 | – .968 | .338 |
| BMI | – .016 | 0.011 | – 1.464 | .150 |
| Family Obesity | – .077 | 0.075 | – 1.018 | .314 |
| BES | – .004 | 0.004 | – 1.025 | .311 |
| % Carbs | – .003 | 0.003 | – 1.232 | .224 |
| % Saturated Fat | – .028 | 0.013 | – 2.071 | .042 |

APÊNDICE F – MATERIAL SUPLEMENTAR (ESTUDO 4)

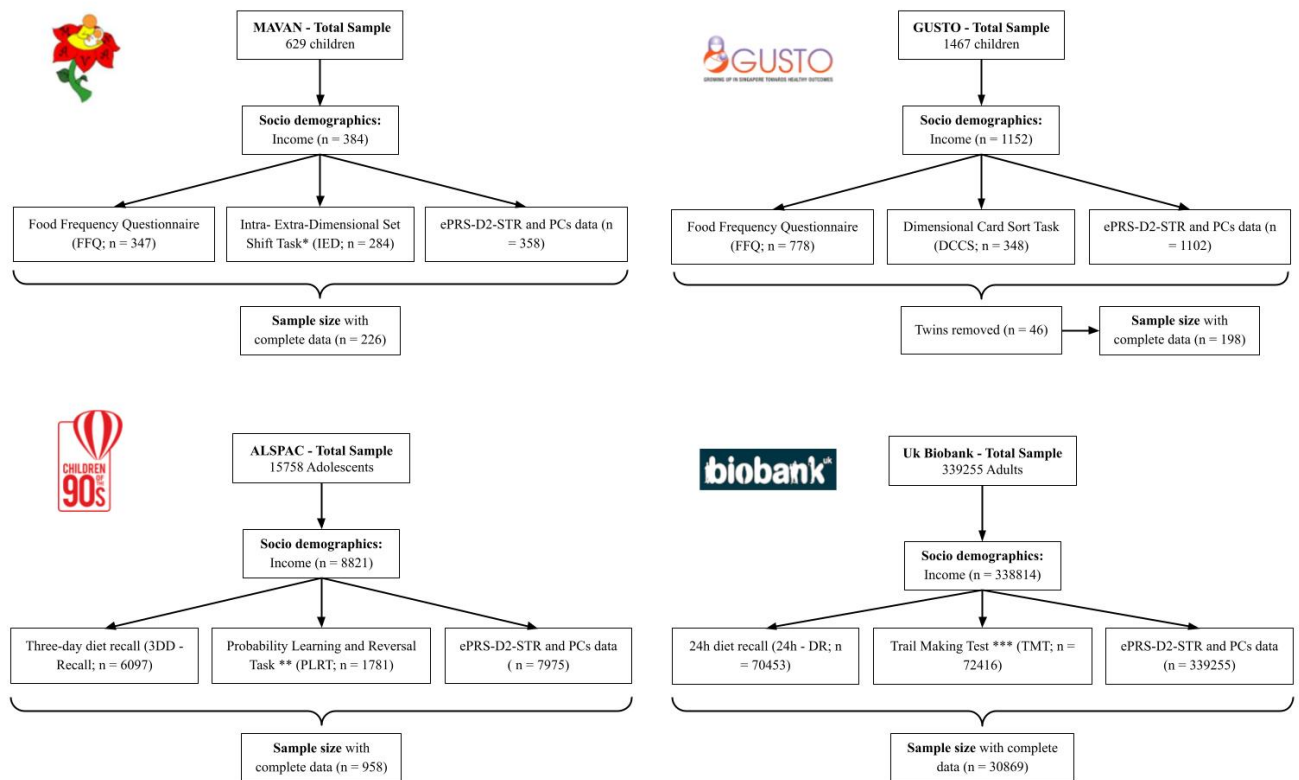
Method

Sample Selection

Below the reader can find the flowchart explaining sample choice for each cohort. The only cohort with twins was GUSTO and they were removed from the final analysis. A detailed description of the measures of interest is at the main manuscript.

Figure S2

Flowchart explaining sample choice for each cohort



Note. Flowchart for each cohort showing the sample choice. MAVAN: Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment, top left. GUSTO: Growing Up in Singapore Toward Healthy Outcomes, top right. ALSPAC: Avon Longitudinal Study of Parents and Children, bottom left. Uk Biobank at bottom right.

Genelists

Table S4 shows the gene name, description, and Ensembl for each one of the 533 genes used in ePRS-D2-STR. Gene description was obtained at <https://www.genecards.org/>. All genes were considered in the enrichment analyses documented in the main manuscript.

Table S4

List of genes used to create ePRS-D2-STR

| Gene | Description | Ensembl | Gene (continuation) | Description (continuation) | Ensembl (continuation) |
|----------|--|-----------------|---------------------|--|------------------------|
| ADAM19 | ADAM Metallopeptidase Domain 19 | ENSG00000135074 | IQGAP3 | IQ Motif Containing GTPase Activating Protein 3 | ENSG00000183856 |
| ADAMTS7 | ADAM Metallopeptidase with Thrombospondin Type 1 Motif 7 | ENSG00000136378 | IRF2BP1 | Interferon Regulatory Factor 2 Binding Protein 1 | ENSG00000170604 |
| ADNP | Activity Dependent Neuroprotector Homeobox | ENSG00000101126 | IRGQ | Immunity Related GTPase Q | ENSG00000167378 |
| ADRA1B | Adrenoceptor Alpha 1B | ENSG00000170214 | IRS1 | Insulin Receptor Substrate 1 | ENSG00000169047 |
| ADRA2A | Adrenoceptor Alpha 2A | ENSG00000150594 | ISL1 | ISL LIM Homeobox 1 | ENSG00000016082 |
| AGRN | Agrin | ENSG00000188157 | JARID2 | Jumonji And AT-Rich Interaction Domain Containing 2 | ENSG00000008083 |
| AHDC1 | AT-Hook DNA Binding Motif Containing 1 | ENSG00000126705 | KCNA3 | Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily A Member 3 | ENSG00000177272 |
| AMMECR1L | AMMECR1 Like | ENSG00000144233 | KCNK12 | Potassium Two Pore Domain Channel Subfamily K Member 12 | ENSG00000184261 |
| AMPH | Amphiphysin | ENSG00000078053 | KCNK3 | Potassium Two Pore Domain Channel Subfamily K Member 3 | ENSG00000171303 |
| ANGPT2 | Angiopoietin 2 | ENSG00000091879 | KCNRG | Potassium Channel Regulator | ENSG00000198553 |
| ANKRD13B | Ankyrin Repeat Domain 13B | ENSG00000198720 | KCTD5 | Potassium Channel Tetramerization Domain Containing 5 | ENSG00000167977 |
| ANKRD45 | Ankyrin Repeat Domain 45 | ENSG00000183831 | KDEL1 | Protein O-Glucosyltransferase 2 | ENSG00000134901 |
| ANKRD46 | Ankyrin Repeat Domain 46 | ENSG00000186106 | KDM4A | Lysine Demethylase 4A | ENSG00000066135 |
| ANP32A | Acidic Nuclear Phosphoprotein 32 Family Member A | ENSG00000140350 | KHDRBS3 | KH RNA Binding Domain Containing, Signal Transduction Associated 3 | ENSG00000131773 |
| APAF1 | Apoptotic Peptidase Activating Factor 1 | ENSG00000120868 | KIF21B | Kinesin Family Member 21B | ENSG00000116852 |
| APBA2 | Amyloid Beta Precursor Protein Binding Family A Member 2 | ENSG00000034053 | KLF11 | KLF Transcription Factor 11 | ENSG00000172059 |
| APC | APC Regulator Of WNT Signaling Pathway | ENSG00000134982 | KLF6 | KLF Transcription Factor 6 | ENSG00000067082 |
| APEX1 | Apurinic/Apyrimidinic Endodeoxyribonuclease 1 | ENSG00000100823 | KLHL7 | Kelch Like Family Member 7 | ENSG00000122550 |

| | | |
|----------|---|-----------------|
| ARHGAP33 | Rho GTPase Activating Protein 33 | ENSG00000004777 |
| ARHGAP35 | Rho GTPase Activating Protein 35 | ENSG00000160007 |
| ARID1A | AT-Rich Interaction Domain 1A | ENSG00000117713 |
| ARID4A | AT-Rich Interaction Domain 4A | ENSG00000032219 |
| ARL4C | ADP Ribosylation Factor Like GTPase 4C | ENSG00000188042 |
| ARPC5 | Actin Related Protein 2/3 Complex Subunit 5 | ENSG00000162704 |
| ASCL1 | Achaete-Scute Family BHLH Transcription Factor 1 | ENSG00000139352 |
| ATAT1 | Alpha Tubulin Acetyltransferase 1 | ENSG00000137343 |
| ATCAY | ATCAY Kinesin Light Chain Interacting Caytaxin | ENSG00000167654 |
| ATF2 | Activating Transcription Factor 2 | ENSG00000115966 |
| ATF7IP | Activating Transcription Factor 7 Interacting Protein | ENSG00000171681 |
| ATG9B | Autophagy Related 9B | ENSG00000181652 |
| ATRNL1 | Attractin Like 1 | ENSG00000107518 |
| AXIN2 | AXIN2 | ENSG00000168646 |
| AZIN1 | Antizyme Inhibitor 1 | ENSG00000155096 |
| B3GALT2 | Beta-1,3-Galactosyltransferase 2 | ENSG00000162630 |
| B4GALT5 | Beta-1,4-Galactosyltransferase 5 | ENSG00000158470 |
| BASP1 | Brain Abundant Membrane Attached Signal Protein 1 | ENSG00000176788 |
| BCL10 | BCL10 Immune Signaling Adaptor | ENSG00000142867 |
| BCL11A | BCL11 Transcription Factor A | ENSG00000119866 |
| BCL7A | BAF Chromatin Remodeling Complex Subunit BCL7A | ENSG00000110987 |
| BCL7C | BAF Chromatin Remodeling Complex Subunit BCL7C | ENSG00000099385 |
| BCL9 | BCL9 Transcription Coactivator | ENSG00000116128 |
| BFAR | Bifunctional Apoptosis Regulator | ENSG00000103429 |
| BHLHA15 | Basic Helix-Loop-Helix Family Member A15 | ENSG00000180535 |
| BMF | Bcl2 Modifying Factor | ENSG00000104081 |
| BPHL | Biphenyl Hydrolase Like | ENSG00000137274 |
| BRD4 | Bromodomain Containing 4 | ENSG00000141867 |
| BRINP1 | BMP/Retinoic Acid Inducible Neural Specific 1 | ENSG00000078725 |
| BRSK2 | BR Serine/Threonine Kinase 2 | ENSG00000174672 |

| | | |
|-----------|--|-----------------|
| KRAS | KRAS Proto-Oncogene, GTPase | ENSG00000133703 |
| KRT19 | Keratin 19 | ENSG00000171345 |
| KRTCAP3 | Keratinocyte Associated Protein 3 | ENSG00000157992 |
| LASP1 | LIM And SH3 Protein 1 | ENSG00000002834 |
| LBR | Lamin B Receptor | ENSG00000143815 |
| LCTL | Lactase Like | ENSG00000188501 |
| LDB1 | LIM Domain Binding 1 | ENSG00000198728 |
| LDOC1L | Retrotransposon Gag Like 6 | ENSG00000188636 |
| LHFPL4 | LHFPL Tetraspan Subfamily Member 4 | ENSG00000156959 |
| LHX6 | LIM Homeobox 6 | ENSG00000106852 |
| LIMD2 | LIM Domain Containing 2 | ENSG00000136490 |
| LINC00461 | Long Intergenic Non-Protein Coding RNA 461 | ENSG00000245526 |
| LINGO1 | Leucine Rich Repeat and Ig Domain Containing 1 | ENSG00000169783 |
| LMO1 | LIM Domain Only 1 | ENSG00000166407 |
| LMO4 | LIM Domain Only 4 | ENSG00000143013 |
| LPAR2 | Lysophosphatidic Acid Receptor 2 | ENSG00000064547 |
| LPHN1 | Adhesion G Protein-Coupled Receptor L1 | ENSG00000072071 |
| LPHN2 | Adhesion G Protein-Coupled Receptor L2 | ENSG00000117114 |
| LRFN3 | Leucine Rich Repeat And Fibronectin Type III Domain Containing 3 | ENSG00000126243 |
| LRFN4 | Leucine Rich Repeat And Fibronectin Type III Domain Containing 4 | ENSG00000173621 |
| LRP5 | LDL Receptor Related Protein 5 | ENSG00000162337 |
| LRRC3 | Leucine Rich Repeat Containing 3 | ENSG00000160233 |
| LRRC45 | Leucine Rich Repeat Containing 45 | ENSG00000169683 |
| LRRC4B | Leucine Rich Repeat Containing 4B | ENSG00000131409 |
| LSM14B | LSM Family Member 14B | ENSG00000149657 |
| LTBP4 | Latent Transforming Growth Factor Beta Binding Protein 4 | ENSG00000090006 |
| MAFB | MAF BZIP Transcription Factor B | ENSG00000204103 |
| MAML3 | Mastermind Like Transcriptional Coactivator 3 | ENSG00000196782 |
| MANEAL | Mannosidase Endo-Alpha Like | ENSG00000185090 |
| MAP1LC3A | Microtubule Associated Protein 1 Light Chain 3 Alpha | ENSG00000101460 |

| | | | | | |
|---------|---|-----------------|--------|--|-----------------|
| BTF3 | Basic Transcription Factor 3 | ENSG00000145741 | MAP2K6 | Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase 6 | ENSG00000108984 |
| BUB1 | BUB1 Mitotic Checkpoint Serine/Threonine Kinase | ENSG00000169679 | MAP3K1 | Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 1 | ENSG00000095015 |
| BYSL | Bystin Like | ENSG00000112578 | MAPK6 | Mitogen-Activated Protein Kinase 6 | ENSG00000069956 |
| BZW2 | Basic Leucine Zipper And W2 Domains 2 | ENSG00000136261 | MAPK7 | Mitogen-Activated Protein Kinase 7 | ENSG00000166484 |
| CACNA1G | Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 G | ENSG00000006283 | MAPRE1 | Microtubule Associated Protein RP/EB Family Member 1 | ENSG00000101367 |
| CACNA1H | Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha1 H | ENSG00000196557 | MAST1 | Microtubule Associated Serine/Threonine Kinase 1 | ENSG00000105613 |
| CACNG2 | Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Gamma 2 | ENSG00000166862 | MATR3 | Matrin 3 | ENSG00000015479 |
| CACNG4 | Calcium Voltage-Gated Channel Auxiliary Subunit Gamma 4 | ENSG00000075461 | MBD3 | Methyl-CpG Binding Domain Protein 3 | ENSG00000071655 |
| CADM1 | Cell Adhesion Molecule 1 | ENSG00000182985 | MCM4 | Minichromosome Maintenance Complex Component 4 | ENSG00000104738 |
| CANT1 | Calcium Activated Nucleotidase 1 | ENSG00000171302 | MCM6 | Minichromosome Maintenance Complex Component 6 | ENSG00000076003 |
| CAPRN1 | Cell Cycle Associated Protein 1 | ENSG00000135387 | MDFI | MyoD Family Inhibitor | ENSG00000112559 |
| CARM1 | Coactivator Associated Arginine Methyltransferase 1 | ENSG00000142453 | MDK | Midkine | ENSG00000110492 |
| CASP2 | Caspase 2 | ENSG00000106144 | MED16 | Mediator Complex Subunit 16 | ENSG00000175221 |
| CASP3 | Caspase 3 | ENSG00000164305 | MEIS1 | Meis Homeobox 1 | ENSG00000143995 |
| CASP6 | Caspase 6 | ENSG00000138794 | MFAP2 | Microfibril Associated Protein 2 | ENSG00000117122 |
| CBFA2T3 | CBFA2/RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 3 | ENSG00000129993 | MFAP3 | Microfibril Associated Protein 3 | ENSG00000037749 |
| CBX4 | Chromobox 4 | ENSG00000141582 | MGAT4C | MGAT4 Family Member C | ENSG00000182050 |
| CBY1 | Chibby Family Member 1, Beta Catenin Antagonist | ENSG00000100211 | MIDN | Midnolin | ENSG00000167470 |
| CCDC107 | Coiled-Coil Domain Containing 107 | ENSG00000159884 | MIEF2 | Mitochondrial Elongation Factor 2 | ENSG00000177427 |
| CCDC50 | Coiled-Coil Domain Containing 50 | ENSG00000152492 | MIER3 | MIER Family Member 3 | ENSG00000155545 |
| CCDC96 | Coiled-Coil Domain Containing 96 | ENSG00000173013 | MKL1 | Myocardin Related Transcription Factor A | ENSG00000196588 |
| CCNG2 | Cyclin G2 | ENSG00000138764 | MKRN1 | Makorin Ring Finger Protein 1 | ENSG00000133606 |
| CCNI | Cyclin I | ENSG00000118816 | MLLT11 | MLLT11 Transcription Factor 7 Cofactor | ENSG00000213190 |
| CCNJ | Cyclin J | ENSG00000107443 | MLLT3 | MLLT3 Super Elongation Complex Subunit | ENSG00000171843 |
| CCRN4L | Carbon Catabolite Repression 4-Like | ENSG00000256533 | MMAA | Metabolism Of Cobalamin Associated A | ENSG00000151611 |
| CCSER1 | Coiled-Coil Serine Rich Protein 1 | ENSG00000184305 | MMADHC | Metabolism Of Cobalamin Associated D | ENSG00000168288 |
| CCT2 | Chaperonin Containing TCP1 Subunit 2 | ENSG00000166226 | MMP11 | Matrix Metalloproteinase 11 | ENSG00000099953 |
| CCT3 | Chaperonin Containing TCP1 Subunit 3 | ENSG00000163468 | MMP16 | Matrix Metalloproteinase 16 | ENSG00000156103 |
| CCT4 | Chaperonin Containing TCP1 Subunit 4 | ENSG00000115484 | MMP17 | Matrix Metalloproteinase 17 | ENSG00000198598 |

| | | | | | |
|----------|---|-----------------|--------|--|-----------------|
| CCT8 | Chaperonin Containing TCP1 Subunit 8 | ENSG00000156261 | MOSPD3 | Motile Sperm Domain Containing 3 | ENSG00000106330 |
| CD276 | CD276 Molecule | ENSG00000103855 | MPP3 | MAGUK P55 Scaffold Protein 3 | ENSG00000161647 |
| CDC42 | Cell Division Cycle 42 | ENSG00000070831 | MPPED1 | Metallophosphoesterase Domain Containing 1 | ENSG00000186732 |
| CDC42EP3 | CDC42 Effector Protein 3 | ENSG00000163171 | MRPL1 | Mitochondrial Ribosomal Protein L1 | ENSG00000169288 |
| CDC7 | Cell Division Cycle 7 | ENSG00000097046 | MRPL3 | Mitochondrial Ribosomal Protein L3 | ENSG00000114686 |
| CDCA5 | Cell Division Cycle Associated 5 | ENSG00000146670 | MTA1 | Metastasis Associated 1 | ENSG00000182979 |
| CDCA7 | Cell Division Cycle Associated 7 | ENSG00000144354 | MTA2 | Metastasis Associated 1 Family Member 2 | ENSG00000149480 |
| CDH10 | Cadherin 10 | ENSG00000040731 | MTG1 | Mitochondrial Ribosome Associated GTPase 1 | ENSG00000148824 |
| CDK14 | Cyclin Dependent Kinase 14 | ENSG00000058091 | MTHFD2 | Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase (NADP+ Dependent) 2, Methenyltetrahydrofolate Cyclohydrolase | ENSG00000065911 |
| CDK4 | Cyclin Dependent Kinase 4 | ENSG00000135446 | MTMR9 | Myotubularin Related Protein 9 | ENSG00000104643 |
| CDK8 | Cyclin Dependent Kinase 8 | ENSG00000132964 | MVD | Mevalonate Diphosphate Decarboxylase | ENSG00000167508 |
| CDKAL1 | CDK5 Regulatory Subunit Associated Protein 1 Like 1 | ENSG00000145996 | MYC | MYC Proto-Oncogene, BHLH Transcription Factor | ENSG00000136997 |
| CDKL2 | Cyclin Dependent Kinase Like 2 | ENSG00000138769 | MYEF2 | Myelin Expression Factor 2 | ENSG00000104177 |
| CDT1 | Chromatin Licensing And DNA Replication Factor 1 | ENSG00000167513 | MYNN | Myoneurin | ENSG00000085274 |
| CELF1 | CUGBP Elav-Like Family Member 1 | ENSG00000149187 | MYO1B | Myosin IB | ENSG00000128641 |
| CELF3 | CUGBP Elav-Like Family Member 3 | ENSG00000159409 | MYT1 | Myelin Transcription Factor 1 | ENSG00000196132 |
| CELSR3 | Cadherin EGF LAG Seven-Pass G-Type Receptor 3 | ENSG00000008300 | NAA40 | N-Alpha-Acetyltransferase 40, NatD Catalytic Subunit | ENSG00000110583 |
| CEP57 | Centrosomal Protein 57 | ENSG00000166037 | NAB2 | NGFI-A Binding Protein 2 | ENSG00000166886 |
| CERK | Ceramide Kinase | ENSG00000100422 | NANOS1 | Nanos C2HC-Type Zinc Finger 1 | ENSG00000188613 |
| CFDP1 | Craniofacial Development Protein 1 | ENSG00000153774 | NARF | Nuclear Prelamin A Recognition Factor | ENSG00000141562 |
| CHERP | Calcium Homeostasis Endoplasmic Reticulum Protein | ENSG00000085872 | NARS2 | Asparaginyl-TRNA Synthetase 2, Mitochondrial | ENSG00000137513 |
| CHMP7 | Charged Multivesicular Body Protein 7 | ENSG00000147457 | NCOA5 | Nuclear Receptor Coactivator 5 | ENSG00000124160 |
| CHRNA4 | Cholinergic Receptor Nicotinic Alpha 4 Subunit | ENSG00000101204 | NCOA6 | Nuclear Receptor Coactivator 6 | ENSG00000198646 |
| CHRNB4 | Cholinergic Receptor Nicotinic Beta 4 Subunit | ENSG00000117971 | NELFB | Negative Elongation Factor Complex Member B | ENSG00000188986 |
| CITED2 | Cbp/P300 Interacting Transactivator with Glu/Asp Rich Carboxy-Terminal Domain 2 | ENSG00000164442 | NKD2 | NKD Inhibitor Of WNT Signaling Pathway 2 | ENSG00000145506 |
| CLVS2 | Clavesin 2 | ENSG00000146352 | NLN | Neurolysin | ENSG00000123213 |
| CNIH2 | Cornichon Family AMPA Receptor Auxiliary Protein 2 | ENSG00000174871 | NMU | Neuromedin U | ENSG00000109255 |
| CNOT7 | CCR4-NOT Transcription Complex Subunit 7 | ENSG00000198791 | NOL11 | Nucleolar Protein 11 | ENSG00000130935 |

| | | | | | |
|-----------|---|-----------------|---------|---|-----------------|
| CNOT8 | CCR4-NOT Transcription Complex Subunit 8 | ENSG00000155508 | NPAS1 | Neuronal PAS Domain Protein 1 | ENSG00000130751 |
| CNTN4 | Contactin 4 | ENSG00000144619 | NPPA | Natriuretic Peptide A | ENSG00000175206 |
| COL1A1 | Collagen Type I Alpha 1 Chain | ENSG00000108821 | NPY | Neuropeptide Y | ENSG00000122585 |
| COL26A1 | Collagen Type XXVI Alpha 1 Chain | ENSG00000160963 | NRAS | NRAS Proto-Oncogene, GTPase | ENSG00000213281 |
| COL4A1 | Collagen Type IV Alpha 1 Chain | ENSG00000187498 | NRF1 | Nuclear Respiratory Factor 1 | ENSG00000106459 |
| COTL1 | Coactosin Like F-Actin Binding Protein 1 | ENSG00000103187 | NRXN2 | Neurexin 2 | ENSG00000110076 |
| CRABP1 | Cellular Retinoic Acid Binding Protein 1 | ENSG00000166426 | NT5C3A | 5'-Nucleotidase, Cytosolic IIIA | ENSG00000122643 |
| CREB1 | CAMP Responsive Element Binding Protein 1 | ENSG00000118260 | NTN1 | Netrin 1 | ENSG00000065320 |
| CRK | CRK Proto-Oncogene, Adaptor Protein | ENSG00000167193 | NUDCD1 | NudC Domain Containing 1 | ENSG00000120526 |
| CRMP1 | Collapsin Response Mediator Protein 1 | ENSG00000072832 | NUP62 | Nucleoporin 62 | ENSG00000213024 |
| CRYGD | Crystallin Gamma D | ENSG00000118231 | NUP88 | Nucleoporin 88 | ENSG00000108559 |
| CSPG5 | Chondroitin Sulfate Proteoglycan 5 | ENSG00000114646 | NXN | Nucleoredoxin | ENSG00000167693 |
| CTNNA2 | Catenin Alpha 2 | ENSG00000066032 | ORC1 | Origin Recognition Complex Subunit 1 | ENSG00000085840 |
| CTNBL1 | Catenin Beta Like 1 | ENSG00000132792 | PAIP1 | Poly(A) Binding Protein Interacting Protein 1 | ENSG00000172239 |
| CTPS1 | CTP Synthase 1 | ENSG00000171793 | PAK1IP1 | PAK1 Interacting Protein 1 | ENSG00000111845 |
| CTTNBP2NL | CTTNBP2 N-Terminal Like | ENSG00000143079 | PAK7 | P21 (RAC1) Activated Kinase 5 | ENSG00000101349 |
| DAB1 | DAB Adaptor Protein 1 | ENSG00000173406 | PAPD7 | Terminal Nucleotidyltransferase 4A | ENSG00000112941 |
| DACH1 | Dachshund Family Transcription Factor 1 | ENSG00000276644 | PARP16 | Poly (ADP-Ribose) Polymerase Family Member 16 | ENSG00000138617 |
| DBN1 | Drebrin 1 | ENSG00000113758 | PBK | PDZ Binding Kinase | ENSG00000168078 |
| DBR1 | Debranching RNA Lariats 1 | ENSG00000138231 | PBRM1 | Polybromo 1 | ENSG00000163939 |
| DCAF12 | DDB1 And CUL4 Associated Factor 12 | ENSG00000198876 | PBX3 | PBX Homeobox 3 | ENSG00000167081 |
| DCBLD1 | Discoidin, CUB And LCCL Domain Containing 1 | ENSG00000164465 | PBX4 | PBX Homeobox 4 | ENSG00000105717 |
| DCK | Deoxycytidine Kinase | ENSG00000156136 | PCDH1 | Protocadherin 1 | ENSG00000156453 |
| DCTN5 | Dynactin Subunit 5 | ENSG00000166847 | PCDH17 | Protocadherin 17 | ENSG00000118946 |
| DCTPP1 | DCTP Pyrophosphatase 1 | ENSG00000179958 | PCDH18 | Protocadherin 18 | ENSG00000189184 |
| DDX19B | DEAD-Box Helicase 19B | ENSG00000157349 | PCOLCE2 | Procollagen C-Endopeptidase Enhancer 2 | ENSG00000163710 |
| DDX20 | DEAD-Box Helicase 20 | ENSG00000064703 | PDCD1 | Programmed Cell Death 1 | ENSG00000188389 |
| DDX21 | DEAD-Box Helicase 21 | ENSG00000165732 | PDRG1 | P53 And DNA Damage Regulated 1 | ENSG00000088356 |
| DERL1 | Derlin 1 | ENSG00000136986 | PGD | Phosphogluconate Dehydrogenase | ENSG00000142657 |
| DESI2 | Desumoylating Isopeptidase 2 | ENSG00000121644 | PHF13 | PHD Finger Protein 13 | ENSG00000116273 |
| DHX9 | DEAD-Box Helicase 9 | ENSG00000135829 | PHF2 | PHD Finger Protein 2 | ENSG00000197724 |
| DIRAS1 | DIRAS Family GTPase 1 | ENSG00000176490 | PHF23 | PHD Finger Protein 23 | ENSG00000040633 |
| DLK2 | Delta Like Non-Canonical Notch Ligand 2 | ENSG00000171462 | PHLDA1 | Pleckstrin Homology Like Domain Family A Member 1 | ENSG00000139289 |
| DLL3 | Delta Like Canonical Notch Ligand 3 | ENSG00000090932 | PIBF1 | Progesterone Immunomodulatory Binding Factor 1 | ENSG00000083535 |

| | | | | | |
|----------|---|-----------------|---------|--|-----------------|
| DLX2 | Distal-Less Homeobox 2 | ENSG00000115844 | PIK3R2 | Phosphoinositide-3-Kinase Regulatory Subunit 2 | ENSG00000105647 |
| DLX5 | Distal-Less Homeobox 5 | ENSG00000105880 | PLCXD3 | Phosphatidylinositol Specific Phospholipase C X Domain Containing 3 | ENSG00000182836 |
| DNAJA1 | DnaJ Heat Shock Protein Family (Hsp40) Member A1 | ENSG00000086061 | PLEKHG2 | Pleckstrin Homology and RhoGEF Domain Containing G2 | ENSG00000090924 |
| DR1 | Down-Regulator of Transcription 1 | ENSG00000117505 | PLK4 | Polo Like Kinase 4 | ENSG00000142731 |
| DTX1 | Deltex E3 Ubiquitin Ligase 1 | ENSG00000135144 | PLXNA1 | Plexin A1 | ENSG00000114554 |
| DTX4 | Deltex E3 Ubiquitin Ligase 4 | ENSG00000110042 | PLXNA2 | Plexin A2 | ENSG00000076356 |
| DTYMK | Deoxythymidylate Kinase | ENSG00000168393 | PLXNB2 | Plexin B2 | ENSG00000196576 |
| DVL3 | Dishevelled Segment Polarity Protein 3 | ENSG00000161202 | PODXL2 | Podocalyxin Like 2 | ENSG00000114631 |
| DYM | Dymeclin | ENSG00000141627 | POLB | DNA Polymerase Beta | ENSG00000070501 |
| EBF1 | EBF Transcription Factor 1 | ENSG00000164330 | POLR2B | RNA Polymerase II Subunit B | ENSG00000047315 |
| EEF1A2 | Eukaryotic Translation Elongation Factor 1 Alpha 2 | ENSG00000101210 | POLR3D | RNA Polymerase III Subunit D | ENSG00000168495 |
| EFCAB7 | EF-Hand Calcium Binding Domain 7 | ENSG00000203965 | POU3F3 | POU Class 3 Homeobox 3 | ENSG00000198914 |
| EFTUD1 | Elongation Factor Tu GTP Binding Domain Containing 1 | ENSG00000270893 | PPIP5K2 | Diphosphoinositol Pentakisphosphate Kinase 2 | ENSG00000145725 |
| EIF3E | Eukaryotic Translation Initiation Factor 3 Subunit E | ENSG00000104408 | PPM1G | Protein Phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ Dependent 1G | ENSG00000115241 |
| EIF3H | Eukaryotic Translation Initiation Factor 3 Subunit H | ENSG00000147677 | PPM1L | Protein Phosphatase, Mg ²⁺ /Mn ²⁺ Dependent 1L | ENSG00000163590 |
| EIF4EBP1 | Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Binding Protein 1 | ENSG00000187840 | PPP1R35 | Protein Phosphatase 1 Regulatory Subunit 35 | ENSG00000160813 |
| EIF4EBP2 | Eukaryotic Translation Initiation Factor 4E Binding Protein 2 | ENSG00000148730 | PPP2R2D | Protein Phosphatase 2 Regulatory Subunit Bdelta | ENSG00000175470 |
| ELAVL3 | ELAV Like RNA Binding Protein 3 | ENSG00000196361 | PPP5C | Protein Phosphatase 5 Catalytic Subunit | ENSG00000011485 |
| ELMOD2 | ELMO Domain Containing 2 | ENSG00000179387 | PREP | Prolyl Endopeptidase | ENSG00000085377 |
| EML4 | EMAP Like 4 | ENSG00000143924 | PRIM1 | DNA Primase Subunit 1 | ENSG00000198056 |
| ENAH | ENAH Actin Regulator | ENSG00000154380 | PRIM2 | DNA Primase Subunit 2 | ENSG00000146143 |
| EPC1 | Enhancer Of Polycomb Homolog 1 | ENSG00000120616 | PRKAR2A | Protein Kinase CAMP-Dependent Type II Regulatory Subunit Alpha | ENSG00000114302 |
| EPHA1 | EPH Receptor A1 | ENSG00000146904 | PRMT2 | Protein Arginine Methyltransferase 2 | ENSG00000160310 |
| ERC1 | ELKS/RAB6-Interacting/CAST Family Member 1 | ENSG00000082805 | PROK2 | Prokineticin 2 | ENSG00000163421 |
| ERGIC3 | ERGIC And Golgi 3 | ENSG00000125991 | PSMD13 | Proteasome 26S Subunit, Non-ATPase 13 | ENSG00000185627 |
| ETNK2 | Ethanolamine Kinase 2 | ENSG00000143845 | PTEN | Phosphatase And Tensin Homolog | ENSG00000171862 |
| EVC | EvC Ciliary Complex Subunit 1 | ENSG00000072840 | PTGIS | Prostaglandin I2 Synthase | ENSG00000124212 |
| EVL | Enah/Vasp-Like | ENSG00000196405 | PTN | Pleiotrophin | ENSG00000105894 |
| EXOC6 | Exocyst Complex Component 6 | ENSG00000138190 | PTP4A3 | Protein Tyrosine Phosphatase 4A3 | ENSG00000184489 |
| EXT1 | Exostosin Glycosyltransferase 1 | ENSG00000182197 | PURG | Purine Rich Element Binding Protein G | ENSG00000172733 |

| | | | | | |
|----------|---|-----------------|---------|---|-----------------|
| EZH2 | Enhancer Of Zeste 2 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit | ENSG00000106462 | PWP1 | PWP1 Homolog, Endonuclease | ENSG00000136045 |
| FAM101A | Family With Sequence Similarity 101, Member A | ENSG00000178882 | QPCT | Glutamyl-Peptide Cyclotransferase | ENSG00000115828 |
| FAM109A | PH Domain Containing Endocytic Trafficking Adaptor 1 | ENSG00000198324 | RAB27B | RAB27B, Member RAS Oncogene Family | ENSG00000041353 |
| FAM110B | Family With Sequence Similarity 110 Member B | ENSG00000169122 | RACGAP1 | Rac GTPase Activating Protein 1 | ENSG00000161800 |
| FAM117B | Family With Sequence Similarity 117 Member B | ENSG00000138439 | RAI1 | Retinoic Acid Induced 1 | ENSG00000108557 |
| FAM131B | Family With Sequence Similarity 131 Member B | ENSG00000159784 | RANBP1 | RAN Binding Protein 1 | ENSG00000099901 |
| FAM136A | Family With Sequence Similarity 136 Member A | ENSG00000035141 | RARS2 | Arginyl-TRNA Synthetase 2, Mitochondrial | ENSG00000146282 |
| FAM166A | Family With Sequence Similarity 166 Member A | ENSG00000188163 | RBBP4 | RB Binding Protein 4, Chromatin Remodeling Factor | ENSG00000162521 |
| FAM171A2 | Family With Sequence Similarity 171 Member A2 | ENSG00000161682 | RBFOX2 | RNA Binding Fox-1 Homolog 2 | ENSG00000100320 |
| FAM57B | TLC Domain Containing 3B | ENSG00000149926 | RBM14 | RNA Binding Motif Protein 14 | ENSG00000239306 |
| FAT3 | FAT Atypical Cadherin 3 | ENSG00000165323 | RBM15B | RNA Binding Motif Protein 15B | ENSG00000259956 |
| FBL | Fibrillarin | ENSG00000105202 | RCBTB2 | RCC1 And BTB Domain Containing Protein 2 | ENSG00000136161 |
| FBRSL1 | Fibrosin Like 1 | ENSG00000112787 | RCC2 | Regulator Of Chromosome Condensation 2 | ENSG00000179051 |
| FBXL19 | F-Box and Leucine Rich Repeat Protein 19 | ENSG00000099364 | RCOR2 | REST Corepressor 2 | ENSG00000167771 |
| FBXO46 | F-Box Protein 46 | ENSG00000177051 | REEP1 | Receptor Accessory Protein 1 | ENSG00000068615 |
| FBXO5 | F-Box Protein 5 | ENSG00000112029 | REM2 | RRAD And GEM Like GTPase 2 | ENSG00000139890 |
| FHL3 | Four And A Half LIM Domains 3 | ENSG00000183386 | REV3L | REV3 Like, DNA Directed Polymerase Zeta Catalytic Subunit | ENSG00000009413 |
| FJX1 | Four-Jointed Box Kinase 1 | ENSG00000179431 | RFC3 | Replication Factor C Subunit 3 | ENSG00000133119 |
| FLYWCH2 | FLYWCH Family Member 2 | ENSG00000162076 | RFC4 | Replication Factor C Subunit 4 | ENSG00000163918 |
| FOXG1 | Forkhead Box G1 | ENSG00000176165 | RFC5 | Replication Factor C Subunit 5 | ENSG00000111445 |
| FOXJ2 | Forkhead Box J2 | ENSG00000065970 | RFWD2 | COPI E3 Ubiquitin Ligase | ENSG00000143207 |
| FOXN3 | Forkhead Box N3 | ENSG00000053254 | RFX1 | Regulatory Factor X1 | ENSG00000132005 |
| FOXO1 | Forkhead Box O1 | ENSG00000150907 | RGMA | Repulsive Guidance Molecule BMP Co-Receptor A | ENSG00000182175 |
| FOXO6 | Forkhead Box O6 | ENSG00000204060 | RGMB | Repulsive Guidance Molecule BMP Co-Receptor B | ENSG00000174136 |
| FOXP1 | Forkhead Box P1 | ENSG00000114861 | RHBDD3 | Rhomboid Domain Containing 3 | ENSG00000100263 |
| FOXP2 | Forkhead Box P2 | ENSG00000128573 | RIMKLB | Ribosomal Modification Protein RimK Like Family Member B | ENSG00000166532 |
| FOXP4 | Forkhead Box P4 | ENSG00000137166 | RNF126 | Ring Finger Protein 126 | ENSG00000070423 |
| FRMD3 | FERM Domain Containing 3 | ENSG00000172159 | RNF138 | Ring Finger Protein 138 | ENSG00000134758 |

| | | | | | |
|---------|--|-----------------|---------|---|-----------------|
| FRS3 | Fibroblast Growth Factor Receptor Substrate 3 | ENSG00000137218 | RNF182 | Ring Finger Protein 182 | ENSG00000180537 |
| G2E3 | G2/M-Phase Specific E3 Ubiquitin Protein Ligase | ENSG00000092140 | RNF219 | ORC Ubiquitin Ligase 1 | ENSG00000152193 |
| GABPB1 | GA Binding Protein Transcription Factor Subunit Beta 1 | ENSG00000104064 | RNF38 | Ring Finger Protein 38 | ENSG00000137075 |
| GADD45G | Growth Arrest and DNA Damage Inducible Gamma | ENSG00000130222 | RNF44 | Ring Finger Protein 44 | ENSG00000146083 |
| GALNT1 | Polypeptide N-Acetylgalactosaminyltransferase 1 | ENSG00000141429 | RNGTT | RNA Guanylyltransferase And 5'-Phosphatase | ENSG00000111880 |
| GART | Phosphoribosylglycinamide Formyltransferase, Phosphoribosylglycinamide Synthetase, Phosphoribosylaminoimidazole Synthetase | ENSG00000159131 | RPS14 | Ribosomal Protein S14 | ENSG00000164587 |
| GCK | Glucokinase | ENSG00000106633 | RPS3 | Ribosomal Protein S3 | ENSG00000149273 |
| GDI2 | GDP Dissociation Inhibitor 2 | ENSG00000057608 | RPS8 | Ribosomal Protein S8 | ENSG00000142937 |
| GDPD5 | Glycerophosphodiester Phosphodiesterase Domain Containing 5 | ENSG00000158555 | RRM1 | Ribonucleotide Reductase Catalytic Subunit M1 | ENSG00000167325 |
| GEMIN4 | Gem Nuclear Organelle Associated Protein 4 | ENSG00000179409 | RSL1D1 | Ribosomal L1 Domain Containing 1 | ENSG00000171490 |
| GFER | Growth Factor, Augmenter Of Liver Regeneration | ENSG00000127554 | RSPRY1 | Ring Finger and SPRY Domain Containing 1 | ENSG00000159579 |
| GINS1 | GINS Complex Subunit 1 | ENSG00000101003 | RTKN2 | Rhotekin 2 | ENSG00000182010 |
| GINS2 | GINS Complex Subunit 2 | ENSG00000131153 | RTN1 | Reticulon 1 | ENSG00000139970 |
| GLIS2 | GLIS Family Zinc Finger 2 | ENSG00000126603 | RUFY3 | RUN And FYVE Domain Containing 3 | ENSG00000018189 |
| GLTPD1 | Ceramide-1-Phosphate Transfer Protein | ENSG00000224051 | RUNDC3B | RUN Domain Containing 3B | ENSG00000105784 |
| GLTPD2 | Glycolipid Transfer Protein Domain Containing 2 | ENSG00000182327 | RUNX1T1 | RUNX1 Partner Transcriptional Co-Repressor 1 | ENSG00000079102 |
| GMEB1 | Glucocorticoid Modulatory Element Binding Protein 1 | ENSG00000162419 | RUSC1 | RUN And SH3 Domain Containing 1 | ENSG00000160753 |
| GMIP | GEM Interacting Protein | ENSG00000089639 | RUSC2 | RUN And SH3 Domain Containing 2 | ENSG00000198853 |
| GNAS | GNAS Complex Locus | ENSG00000087460 | RYBP | RING1 And YY1 Binding Protein | ENSG00000163602 |
| GNB1 | G Protein Subunit Beta 1 | ENSG00000078369 | S1PR2 | Sphingosine-1-Phosphate Receptor 2 | ENSG00000267534 |
| GNB4 | G Protein Subunit Beta 4 | ENSG00000114450 | SAAL1 | Serum Amyloid A Like 1 | ENSG00000166788 |
| GNG4 | G Protein Subunit Gamma 4 | ENSG00000168243 | SAE1 | SUMO1 Activating Enzyme Subunit 1 | ENSG00000142230 |
| GNL2 | G Protein Nucleolar 2 | ENSG00000134697 | SAMD10 | Sterile Alpha Motif Domain Containing 10 | ENSG00000130590 |
| GNL3 | G Protein Nucleolar 3 | ENSG00000163938 | SBK1 | SH3 Domain Binding Kinase 1 | ENSG00000188322 |
| GPR137C | G Protein-Coupled Receptor 137C | ENSG00000180998 | SCAI | Suppressor Of Cancer Cell Invasion | ENSG00000173611 |
| GPR153 | G Protein-Coupled Receptor 153 | ENSG00000158292 | SCAND1 | SCAN Domain Containing 1 | ENSG00000171222 |
| GPR56 | Adhesion G Protein-Coupled Receptor G1 | ENSG00000205336 | SCARF2 | Scavenger Receptor Class F Member 2 | ENSG00000244486 |
| GRIK2 | Glutamate Ionotropic Receptor Kainate Type Subunit 2 | ENSG00000164418 | SCUBE3 | Signal Peptide, CUB Domain And EGF Like Domain Containing 3 | ENSG00000146197 |
| GRIK5 | Glutamate Ionotropic Receptor Kainate Type Subunit 5 | ENSG00000105737 | SDC3 | Syndecan 3 | ENSG00000162512 |

| | | | | | |
|----------|---|-----------------|----------|--|-----------------|
| GRIN2B | Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 2B | ENSG00000273079 | SDK1 | Sidekick Cell Adhesion Molecule 1 | ENSG00000146555 |
| GRIN2D | Glutamate Ionotropic Receptor NMDA Type Subunit 2D | ENSG00000105464 | SEMA5B | Semaphorin 5B | ENSG00000082684 |
| GRK5 | G Protein-Coupled Receptor Kinase 5 | ENSG00000198873 | SENP1 | SUMO Specific Peptidase 1 | ENSG00000079387 |
| GRWD1 | Glutamate Rich WD Repeat Containing 1 | ENSG00000105447 | SENP7 | SUMO Specific Peptidase 7 | ENSG00000138468 |
| GSK3B | Glycogen Synthase Kinase 3 Beta | ENSG00000082701 | SEPHS1 | Selenophosphate Synthetase 1 | ENSG00000086475 |
| GSR | Glutathione-Disulfide Reductase | ENSG00000104687 | SERINC2 | Serine Incorporator 2 | ENSG00000168528 |
| GSX2 | GS Homeobox 2 | ENSG00000180613 | SET | SET Nuclear Proto-Oncogene | ENSG00000119335 |
| GTF2E2 | General Transcription Factor IIE Subunit 2 | ENSG00000197265 | SETBP1 | SET Binding Protein 1 | ENSG00000152217 |
| GTF3C4 | General Transcription Factor IIIC Subunit 4 | ENSG00000125484 | SETD1B | SET Domain Containing 1B, Histone Lysine Methyltransferase | ENSG00000139718 |
| H3F3A | Adhesion G Protein-Coupled Receptor G1 | ENSG00000205336 | SETDB1 | SET Domain Bifurcated Histone Lysine Methyltransferase 1 | ENSG00000143379 |
| HAPLN3 | Hyaluronan And Proteoglycan Link Protein 3 | ENSG00000140511 | SFMBT1 | Scm Like with Four Mbt Domains 1 | ENSG00000163935 |
| HAS3 | Hyaluronan Synthase 3 | ENSG00000103044 | SFRP2 | Secreted Frizzled Related Protein 2 | ENSG00000145423 |
| HAUS1 | HAUS Augmin Like Complex Subunit 1 | ENSG00000152240 | SGTA | Small Glutamine Rich Tetratricopeptide Repeat Co-Chaperone Alpha | ENSG00000104969 |
| HDAC2 | Histone Deacetylase 2 | ENSG00000196591 | SH2B2 | SH2B Adaptor Protein 2 | ENSG00000160999 |
| HECW1 | HECT, C2 And WW Domain Containing E3 Ubiquitin Protein Ligase 1 | ENSG00000002746 | SH2D3C | SH2 Domain Containing 3C | ENSG00000095370 |
| HELLS | Helicase, Lymphoid Specific | ENSG00000119969 | SH2D7 | SH2 Domain Containing 7 | ENSG00000183476 |
| HES5 | Hes Family BHLH Transcription Factor 5 | ENSG00000197921 | SH3BP2 | SH3 Domain Binding Protein 2 | ENSG00000087266 |
| HIST3H2A | H2A Clustered Histone 25 | ENSG00000181218 | SH3GL1 | SH3 Domain Containing GRB2 Like 1, Endophilin A2 | ENSG00000141985 |
| HIVEP3 | HIVEP Zinc Finger 3 | ENSG00000127124 | SH3GLB1 | SH3 Domain Containing GRB2 Like, Endophilin B1 | ENSG00000097033 |
| HMGA1 | High Mobility Group AT-Hook 1 | ENSG00000137309 | SHF | Src Homology 2 Domain Containing F | ENSG00000138606 |
| HMGCLL1 | 3-Hydroxymethyl-3-Methylglutaryl-CoA Lyase Like 1 | ENSG00000146151 | SHISA5 | Shisa Family Member 5 | ENSG00000164054 |
| HMGCS1 | 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase 1 | ENSG00000112972 | SIKE1 | Suppressor Of IKBKE 1 | ENSG00000052723 |
| HMGXB4 | HMG-Box Containing 4 | ENSG00000100281 | SIPA1L3 | Signal Induced Proliferation Associated 1 Like 3 | ENSG00000105738 |
| HNRNPA3 | Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A3 | ENSG00000170144 | SKIL | SKI Like Proto-Oncogene | ENSG00000136603 |
| HNRNPD | Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein D | ENSG00000138668 | SLAIN2 | SLAIN Motif Family Member 2 | ENSG00000109171 |
| HNRNPL | Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein L | ENSG00000104824 | SLC25A15 | Solute Carrier Family 25 Member 15 | ENSG00000102743 |
| HSBP1 | Heat Shock Factor Binding Protein 1 | ENSG00000230989 | SLC35E1 | Solute Carrier Family 35 Member E1 | ENSG00000127526 |
| HSPA13 | Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 13 | ENSG00000155304 | SLC35F1 | Solute Carrier Family 35 Member F1 | ENSG00000196376 |

| | | | | | |
|---------|---|-----------------|---------|---|-----------------|
| HSPA14 | Heat Shock Protein Family A (Hsp70) Member 14 | ENSG00000187522 | SLC37A3 | Solute Carrier Family 37 Member 3 | ENSG00000157800 |
| HTRA2 | HtrA Serine Peptidase 2 | ENSG00000115317 | SLC43A2 | Solute Carrier Family 43 Member 2 | ENSG00000167703 |
| HUNK | Hormonally Up-Regulated Neu-Associated Kinase | ENSG00000142149 | SLC4A1 | Solute Carrier Family 4 Member 1 (Diego Blood Group) | ENSG00000004939 |
| ID4 | Inhibitor Of DNA Binding 4 | ENSG00000172201 | SLC7A5 | Solute Carrier Family 7 Member 5 | ENSG00000103257 |
| IFT52 | Intraflagellar Transport 52 | ENSG00000101052 | SLCO2A1 | Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 2A1 | ENSG00000174640 |
| IFT81 | Intraflagellar Transport 81 | ENSG00000122970 | SLCO5A1 | Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 5A1 | ENSG00000137571 |
| IGDCC3 | Immunoglobulin Superfamily DCC Subclass Member 3 | ENSG00000174498 | SMARCA4 | SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily A, Member 4 | ENSG00000127616 |
| IGF2BP2 | Insulin Like Growth Factor 2 mRNA Binding Protein 2 | ENSG00000073792 | SMARCD3 | SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily D, Member 3 | ENSG00000082014 |
| IL17RD | Interleukin 17 Receptor D | ENSG00000144730 | SMARCE1 | SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily E, Member 1 | ENSG00000073584 |
| ILF2 | Interleukin Enhancer Binding Factor 2 | ENSG00000143621 | SMC4 | Structural Maintenance of Chromosomes 4 | ENSG00000113810 |
| ING4 | Inhibitor Of Growth Family Member 4 | ENSG00000111653 | SMEK2 | Protein Phosphatase 4 Regulatory Subunit 3B | ENSG00000275052 |
| INTS12 | Integrator Complex Subunit 12 | ENSG00000138785 | SNAI2 | Snail Family Transcriptional Repressor 2 | ENSG00000019549 |
| IQCB1 | IQ Motif Containing B1 | ENSG00000173226 | | | |

Table S5 shows the gene name, description, and Ensembl for each one of the 87 genes used in ePRS-D2-STR. Gene description was obtained at <https://www.genecards.org/>.

Table S5

List of genes used to create ePRS-D2-VTA

| Gene | Description | Ensembl | Gene | Description | Ensembl |
|---------|--|-----------------|---------|---------------------------------------|-----------------|
| ADD2 | Adducin 2 | ENSG00000075340 | MMP15 | Matrix Metalloproteinase 15 | ENSG00000102996 |
| APAF1 | Apoptotic Peptidase Activating Factor 1 | ENSG00000120868 | MTSS1 | MTSS I-BAR Domain Containing 1 | ENSG00000170873 |
| APC2 | APC Regulator Of WNT Signaling Pathway 2 | ENSG00000115266 | MYEF2 | Myelin Expression Factor 2 | ENSG00000104177 |
| B4GALT5 | Beta-1,4-Galactosyltransferase 5 | ENSG00000158470 | NFE2L3 | NFE2 Like BZIP Transcription Factor 3 | ENSG00000050344 |
| BFAR | Bifunctional Apoptosis Regulator | ENSG00000103429 | NKIRAS2 | NFKB Inhibitor Interacting Ras Like 2 | ENSG00000168256 |

| | | |
|----------|---|-----------------|
| BMPR1A | Bone Morphogenetic Protein Receptor Type 1A | ENSG00000107779 |
| CD151 | CD151 Molecule (Raph Blood Group) | ENSG00000177697 |
| CDC42EP4 | CDC42 Effector Protein 4 | ENSG00000179604 |
| CDC5L | Cell Division Cycle 5 Like | ENSG00000096401 |
| CHMP7 | Charged Multivesicular Body Protein 7 | ENSG00000147457 |
| CHST11 | Carbohydrate Sulfotransferase 11 | ENSG00000171310 |
| CLPP | Caseinolytic Mitochondrial Matrix Peptidase Proteolytic Subunit | ENSG00000125656 |
| CNOT2 | CCR4-NOT Transcription Complex Subunit 2 | ENSG00000111596 |
| CNOT6 | CCR4-NOT Transcription Complex Subunit 6 | ENSG00000113300 |
| CSK | C-Terminal Src Kinase | ENSG00000103653 |
| CUEDC1 | CUE Domain Containing 1 | ENSG00000180891 |
| CXADR | CXADR Ig-Like Cell Adhesion Molecule | ENSG00000154639 |
| DAZAP1 | DAZ Associated Protein 1 | ENSG00000071626 |
| DPYSL5 | Dihydropyrimidinase Like 5 | ENSG00000157851 |
| DVL3 | Dishevelled Segment Polarity Protein 3 | ENSG00000161202 |
| EFNB3 | Ephrin B3 | ENSG00000108947 |
| EIF4B | Eukaryotic Translation Initiation Factor 4B | ENSG00000063046 |
| ENAH | ENAH Actin Regulator | ENSG00000154380 |
| EPHA3 | EPH Receptor A3 | ENSG00000044524 |
| FAM76B | Family With Sequence Similarity 76 Member B | ENSG00000077458 |
| FBXW8 | F-Box And WD Repeat Domain Containing 8 | ENSG00000174989 |
| GNA13 | G Protein Subunit Alpha 13 | ENSG00000120063 |
| HDGF | Heparin Binding Growth Factor | ENSG00000143321 |
| HNRNPA1 | Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein A1 | ENSG00000135486 |
| HNRNPK | Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein K | ENSG00000165119 |
| HNRNPR | Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein R | ENSG00000125944 |
| IMPDH2 | Inosine Monophosphate Dehydrogenase 2 | ENSG00000178035 |
| INTS7 | Integrator Complex Subunit 7 | ENSG00000143493 |

| | | |
|----------|--|-----------------|
| NLN | Neurolysin | ENSG00000123213 |
| NUP107 | Nucleoporin 107 | ENSG00000111581 |
| OCIAD2 | OCIA Domain Containing 2 | ENSG00000145247 |
| PATZ1 | POZ/BTB And AT Hook Containing Zinc Finger 1 | ENSG00000100105 |
| PHIP | Pleckstrin Homology Domain Interacting Protein | ENSG00000146247 |
| PIAS4 | Protein Inhibitor Of Activated STAT 4 | ENSG00000105229 |
| PITPNC1 | Phosphatidylinositol Transfer Protein Cytoplasmic 1 | ENSG00000154217 |
| PKNOX1 | PBX/Knotted 1 Homeobox 1 | ENSG00000160199 |
| POLD2 | DNA Polymerase Delta 2, Accessory Subunit | ENSG00000106628 |
| PPP1R10 | Protein Phosphatase 1 Regulatory Subunit 10 | ENSG00000204569 |
| PRIM2 | DNA Primase Subunit 2 | ENSG00000146143 |
| PRPSAP2 | Phosphoribosyl Pyrophosphate Synthetase Associated Protein 2 | ENSG00000141127 |
| PTPN12 | Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 12 | ENSG00000127947 |
| RALGDS | Ral Guanine Nucleotide Dissociation Stimulator | ENSG00000160271 |
| RBFOX2 | RNA Binding Fox-1 Homolog 2 | ENSG00000100320 |
| RELA | RELA Proto-Oncogene, NF-KB Subunit | ENSG00000173039 |
| RNF2 | Ring Finger Protein 2 | ENSG00000121481 |
| RP9 | RP9 Pre-mRNA Splicing Factor | ENSG00000164610 |
| RPL37 | Ribosomal Protein L37 | ENSG00000145592 |
| RPS20 | Ribosomal Protein S20 | ENSG00000008988 |
| SALL2 | Spalt Like Transcription Factor 2 | ENSG00000165821 |
| SCRIB | Scribble Planar Cell Polarity Protein | ENSG00000180900 |
| SDC3 | Syndecan 3 | ENSG00000162512 |
| STK32B | Serine/Threonine Kinase 32B | ENSG00000152953 |
| SUFU | SUFU Negative Regulator Of Hedgehog Signaling | ENSG00000107882 |
| THRAP3 | Thyroid Hormone Receptor Associated Protein 3 | ENSG00000054118 |
| TNFRSF19 | TNF Receptor Superfamily Member 19 | ENSG00000127863 |
| TOP2B | DNA Topoisomerase II Beta | ENSG00000077097 |

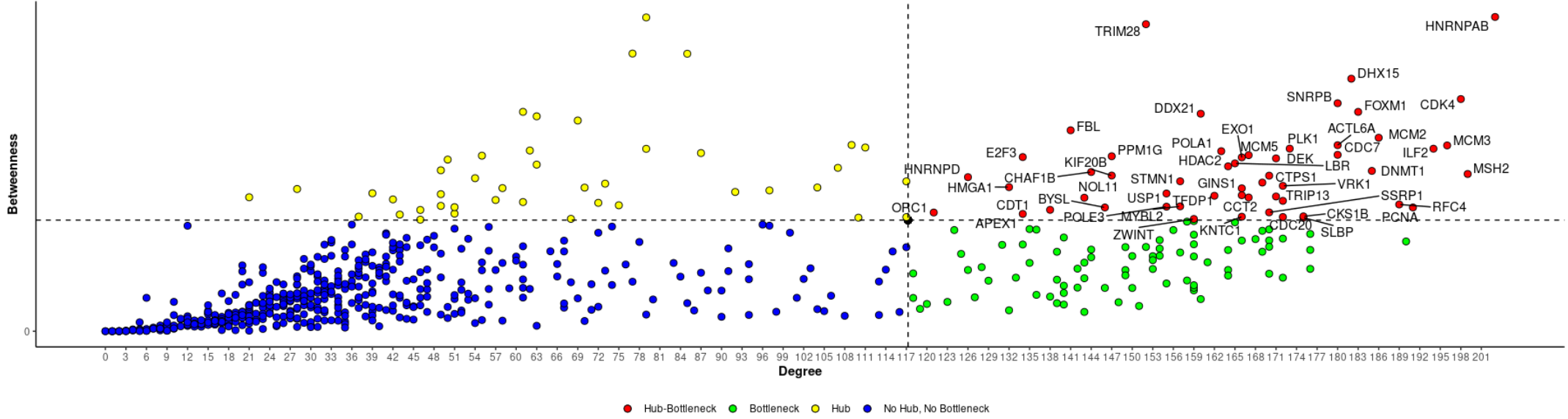
| | | | | | |
|---------|--|-----------------|--------|--|-----------------|
| IPO4 | Importin 4 | ENSG00000196497 | TTYH3 | Tweety Family Member 3 | ENSG00000136295 |
| IRF2BP2 | Interferon Regulatory Factor 2 Binding Protein 2 | ENSG00000168264 | UBE2R2 | Ubiquitin Conjugating Enzyme E2 R2 | ENSG00000107341 |
| KIF2A | Kinesin Family Member 2A | ENSG00000068796 | USP1 | Ubiquitin Specific Peptidase 1 | ENSG00000162607 |
| KLF12 | KLF Transcription Factor 12 | ENSG00000118922 | VAT1 | Vesicle Amine Transport 1 | ENSG00000108828 |
| KLF6 | KLF Transcription Factor 6 | ENSG00000067082 | XPO1 | Exportin 1 | ENSG00000082898 |
| LIMD1 | LIM Domain Containing 1 | ENSG00000144791 | ZFP37 | ZFP37 Zinc Finger Protein | ENSG00000136866 |
| LMNB1 | Lamin B1 | ENSG00000113368 | ZFP62 | ZFP62 Zinc Finger Protein | ENSG00000196670 |
| LRP8 | LDL Receptor Related Protein 8 | ENSG00000157193 | ZIK1 | Zinc Finger Protein Interacting With K Protein 1 | ENSG00000171649 |
| MAPRE1 | Microtubule Associated Protein RP/EB Family Member 1 | ENSG00000101367 | ZNF260 | Zinc Finger Protein 260 | ENSG00000254004 |
| MCU | Mitochondrial Calcium Uniporter | ENSG00000156026 | ZNF618 | Zinc Finger Protein 618 | ENSG00000157657 |
| MGAT2 | Alpha-1,6-Mannosyl-Glycoprotein 2-Beta-N-Acetylglucosaminyltransferase | ENSG00000168282 | | | |

Hub-Bottleneck Genes

Figure S3 below shows the hub-bottleneck genes, categorized as having high degree and betweenness centrality, for the list of genes used in ePRS-D2-STR.

Figure S3

Hub-bottleneck genes according the observed levels of degree and betweenness centrality



All 54 hub-bottleneck genes were inserted into PubMed together with key-words associated with phenotypes of interest. The following combination of terms was used between 06/2022 and 12/2022: ((Gene Symbol) AND ((Obes*) OR (Fat) OR (Saturated Fat) OR (Sugar) OR (Reversal Learning) OR (Cognit*) OR (psychiatr*))). Studies in which gene expression or its manipulation were significantly associated with phenotypes of interest were then selected as references and presented in Table S6.

Table S6

List of hub-bottleneck genes significantly associated with phenotypes of interest

| Gene Symbol | Psychiatric Conditions OR Learning | Obesity | Saturated fat | Reference |
|-------------|--|---|---|---|
| CCT2 | Association with Bacteroidaceae and Bacteroides in patients with MDD | | | Liu et al. (2022) |
| CDK4 | Potential biomarker of schizophrenia (with other genes) | Inhibition of this gene associated with lower chances of obesity | | Okazaki et al. (2016); Iqbal et al. (2018) |
| DDX21 | Associated with bipolar disorder | | | Bryzgalov et al. (2018) |
| DEK | Associated with schizophrenia in men | | | O'Donovan et al. (2018) |
| DNMT1 | Associated with schizophrenia | | Gene expression Increased in babies after high-fat diet | Saxena et al. (2021a/2021b); Sershen et al. (2021); Korsmo et al., 2022 |
| FBL | De novo mutation in OCD | | | Lin et al. (2022) |
| HDAC2 | Obsessions in OCD | Protective for obesity - positive correlation with pro-inflammatory cytokines | | Dondu et al. (2022); Shanaki et al. (2020) |
| HMGA1 | | Prevents obesity and insulin resistance when overexpressed | | Arce-Cerezo et al. (2015); Williams et al. (2012) |
| PCNA | | | High-fat diet decrease PCNA mRNA | Moradi-Ozarlou et al. (2021) |
| POLE3 | | Associated with obesity | | Wei et al. (2018) |
| PPM1G | Hypermethylation of PPM1G associated with risk taking and alcohol use disorder | | | Park et al. (2020) |
| STMN1 | Expressed after fear conditioning | | | Ehls et al. (2011); Federighi et al. (2018) |
| TOPBP1 | | Changes in the expression of this gene | | Berisha et al. (2011) |

happen after bariatric surgery
 Deletion increases chances of obesity

Bond et al. (2021);
 Cimino et al. (2021)

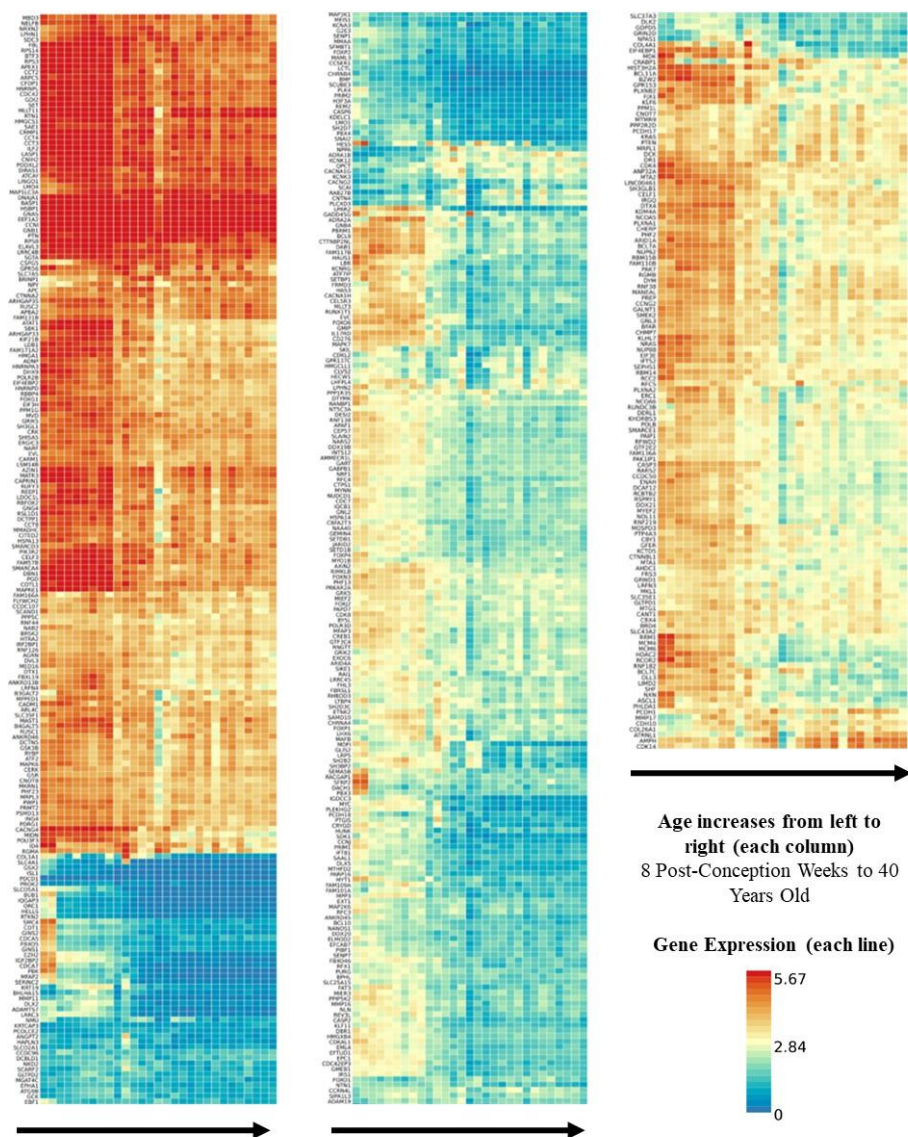
Note. MDD: Major Depressive Disorder. OCD: Obsessive-Compulsive Disorder. PCNA: Proliferating cell nuclear antigen.

Gene Expression Throughout the Development

The results from the gene expression analysis using FUMA GWAS revealed that the majority of genes had their expression changed from childhood to adulthood (Figure S4).

Figure S4

Gene expression of ePRS-D2-STR genes throughout the development



Negative Control Analysis with ePRS-D2-VTA

In MAVAN, GxE interactions using ePRS-D2-VTA scores revealed no significant results (Reversal Errors: $\beta = -0.025$, $p = 0.702$; Learning Errors: $\beta = 0.019$, $p = 0.762$; Diff Errors: $\beta = -0.036$, $p = 0.580$; ED Errors: $\beta = 0.016$, $p = 0.805$), thus strengthening the idea that only gene networks associated with the DRD2 function in the striatum works as moderators of the effects of diet on cognitive flexibility. The GEE model conducted with MAVAN data using ePRS-D2-VTA also revealed null results for Diff-Errors outcome ($\beta = 0.003$, $p = 0.490$).

We tested if saturated fat interacted with ePRS-D2-VTA in the prediction DCCS outcomes in GUSTO. The interactions for post-switch accuracy ($\beta = -0.077$, $p = 0.175$), pre-switch RT ($\beta = -0.083$, $p = 0.216$), and post-switch RT ($\beta = 0.059$, $p = 0.359$) were not significant. However, a significant interaction was observed for Diff RT ($\beta = 0.122$, $p = 0.049$), but the result did not survive FDR correction ($p = 0.196$).

In ALSPAC, regressions using ePRS-D2-VTA as the genetic score did not reveal significant effects for Learning Errors ($\beta = -0.016$, $p = 0.657$), Reversal Errors ($\beta = 0.011$, $p = 0.760$), Diff Errors ($\beta = 0.018$, $p = 0.610$). Null results were also found in UK Biobank (TMT-A: $\beta = 0.003$, $p = 0.586$; TMT-B: $\beta = 0.002$, $p = 0.631$, Diff TMT: $\beta = 0.002$, $p = 0.719$).

Referências do Material Suplementar

- Arce-Cerezo, A., García, M., Rodríguez-Nuevo, A., Crosa-Bonell, M., Enguix, N., Però, A., Muñoz, S., Roca, C., Ramos, D., Franckhauser, S., Elias, I., Ferre, T., Pujol, A., Ruberte, J., Villena, J. A., Bosch, F., & Riu, E. (2015). HMGA1 overexpression in adipose tissue impairs adipogenesis and prevents diet-induced obesity and insulin resistance. *Scientific reports*, *5*, 14487. <https://doi.org/10.1038/srep14487>
- Berisha, S. Z., Serre, D., Schauer, P., Kashyap, S. R., & Smith, J. D. (2011). Changes in whole blood gene expression in obese subjects with type 2 diabetes following bariatric surgery: a pilot study. *PloS one*, *6*(3), e16729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016729>
- Bond, S. T., King, E. J., Henstridge, D. C., Tran, A., Moody, S. C., Yang, C., Liu, Y., Mellett, N. A., Nath, A. P., Inouye, M., Tarling, E. J., de Aguiar Vallim, T. Q., Meikle, P. J., Calkin, A. C., & Drew, B. G. (2021). Deletion of Trim28 in committed adipocytes promotes obesity but preserves glucose tolerance. *Nature communications*, *12*(1), 74. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20434-3>
- Bryzgalov, L.O., Korbolina, E.E., Brusentsov, I.I. et al. Novel functional variants at the GWAS-implicated loci might confer risk to major depressive disorder, bipolar affective disorder and schizophrenia. *BMC Neuroscience*, *19*, 22 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12868-018-0414-3>
- Cimino, I., Rimmington, D., Tung, Y., Lawler, K., Larraufie, P., Kay, R. G., Virtue, S., Lam, B., Fagnocchi, L., Ma, M., Saudek, V., Zvetkova, I., Vidal-Puig, A., Yeo, G., Farooqi, I. S., Pospisilik, J. A., Gribble, F. M., Reimann, F., O'Rahilly, S., & Coll, A. P. (2021). Murine neuronatin deficiency is associated with a hypervariable food intake and bimodal obesity. *Scientific reports*, *11*(1), 17571. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96278-8>

- Dondu, A., Caliskan, M., & Orenay-Boyacioglu, S. (2022). Link between obsessive-compulsive disorder and polymorphisms in HDAC genes. *Revista brasileira de psiquiatria*, 44(2), 156–163. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2020-1715>
- Ehlis, A. C., Bauernschmitt, K., Dresler, T., Hahn, T., Herrmann, M. J., Röser, C., Romanos, M., Warnke, A., Gerlach, M., Lesch, K. P., Fallgatter, A. J., & Renner, T. J. (2011). Influence of a genetic variant of the neuronal growth associated protein Stathmin 1 on cognitive and affective control processes: an event-related potential study. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics*, 156B(3), 291–302. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.31161>
- Federighi, G., Traina, G., Bernardi, R., Baldi, E., Bucherelli, C., & Scuri, R. (2018). Contextual fear conditioning modulates the gene expression over time. *Archives italiennes de biologie*, 156(1-2), 40–47. <https://doi.org/10.12871/00039829201814>
- Iqbal, N. J., Lu, Z., Liu, S. M., Schwartz, G. J., Chua, S., Jr, & Zhu, L. (2018). Cyclin-dependent kinase 4 is a preclinical target for diet-induced obesity. *JCI insight*, 3(17), e123000. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.123000>
- Korsmo, H. W., Dave, B., Trasino, S., Saxena, A., Liu, J., Caviglia, J. M., Edwards, K., Dembitzer, M., Sheeraz, S., Khaldi, S., & Jiang, X. (2022). Maternal Choline Supplementation and High-Fat Feeding Interact to Influence DNA Methylation in Offspring in a Time-Specific Manner. *Frontiers in nutrition*, 9, 841787. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.84178>
- Lin, G. N., Song, W., Wang, W., Wang, P., Yu, H., Cai, W., Jiang, X., Huang, W., Qian, W., Chen, Y., Chen, M., Yu, S., Xu, T., Jiao, Y., Liu, Q., Zhang, C., Yi, Z., Fan, Q., Chen, J., & Wang, Z. (2022). De novo mutations identified by whole-genome sequencing implicate chromatin modifications in obsessive-compulsive disorder. *Science advances*, 8(2), eabi6180. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abi618>

- Liu, P., Gao, M., Liu, Z., Zhang, Y., Tu, H., Lei, L., Wu, P., Zhang, A., Yang, C., Li, G., Sun, N., & Zhang, K. (2022). Gut Microbiome Composition Linked to Inflammatory Factors and Cognitive Functions in First-Episode, Drug-Naive Major Depressive Disorder Patients. *Frontiers in neuroscience*, *15*, 800764. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.800764>
- Moradi-Ozarlou, M., Moshari, S., Rezaei Agdam, H., Nomanzadeh, A., Shahmohamadlou, S., & Razi, M. (2021). High-fat diet-induced obesity amplifies HSP70-2a and HSP90 expression in testicular tissue; correlation with proliferating cell nuclear antigen (PCNA). *Life sciences*, *279*, 119633. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119633>
- Okazaki, S., Boku, S., Otsuka, I., Mouri, K., Aoyama, S., Shiroya, K., Sora, I., Fujita, A., Shirai, Y., Shirakawa, O., Kokai, M., & Hishimoto, A. (2016). The cell cycle-related genes as biomarkers for schizophrenia. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, *70*, 85–91. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.05.005>
- O'Donovan, S. M., Franco-Villanueva, A., Ghisays, V., Caldwell, J. L., Haroutunian, V., Privette Vinnedge, L. M., McCullumsmith, R. E., & Solomon, M. B. (2018). Sex differences in DEK expression in the anterior cingulate cortex and its association with dementia severity in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *202*, 188–194. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.01>
- Park, C.I., Kim, H.W., Hwang, S.S. et al. Association of PPM1G methylation with risk-taking in alcohol use disorder. *Scientific Reports*, *10*, 5490 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62504-y>
- Saxena, S., Maroju, P. A., Choudhury, S., Voina, V. C., Naik, P., Gowdhaman, K., Kkani, P., Chennoju, K., Ganesh Kumar, S., Ramasubramanian, C., Prasad Rao, G., Jamma, T., Narayan, K. P., & Mohan, K. N. (2021a). Functional Analysis of DNMT1 SNPs

- (rs2228611 and rs2114724) Associated with Schizophrenia. *Genetics research*, 2021, 6698979. <https://doi.org/10.1155/2021/669897>
- Saxena, S., Choudhury, S., Maroju, P. A., Anne, A., Kumar, L., & Mohan, K. N. (2021b). Dysregulation of schizophrenia-associated genes and genome-wide hypomethylation in neurons overexpressing DNMT1. *Epigenomics*, 13(19), 1539–1555. <https://doi.org/10.2217/epi-2021-0133>
- Sershen, H., Guidotti, A., Auta, J., Drnevich, J., Grayson, D. R., Veldic, M., Meyers, J., Youseff, M., Zhubi, A., Faurot, K., Wu, R., Zhao, J., Jin, H., Lajtha, A., Davis, J. M., & Smith, R. C. (2021). Gene Expression Of Methylation Cycle And Related Genes In Lymphocytes And Brain Of Patients With Schizophrenia And Non-Psychotic Controls. *Biomarkers in neuropsychiatry*, 5, 100038. <https://doi.org/10.1016/j.bionps.2021.100038>
- Shanaki, M., Omidifar, A., Shabani, P., & Toolabi, K. (2020). Association between HDACs and pro-inflammatory cytokine gene expressions in obesity. *Archives of physiology and biochemistry*, 1–7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1080/13813455.2020.1734843>
- Wei, L., Xin, C., Wang, W., & Hao, C. (2018). Microarray analysis of obese women with polycystic ovary syndrome for key gene screening, key pathway identification and drug prediction. *Gene*, 661, 85–94. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.03.079>
- Williams, M. J., Almén, M. S., Fredriksson, R., & Schiöth, H. B. (2012). What model organisms and interactomics can reveal about the genetics of human obesity. *Cellular and molecular life sciences*, 69(22), 3819–3834. <https://doi.org/10.1007/s00018-012-1022-5>

APÊNDICE G – PARECERES DO COMITÊ DE ÉTICA (ESTUDOS 2 E 3)

Estudo 2

INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL -



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Desenvolvimento de uma tarefa comportamental de motivação implícita

Pesquisador: Lisiane Bizarro Araujo

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 18075019.9.0000.5334

Instituição Proponente: Instituto de Psicologia - UFRGS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 4.289.447

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma segunda emenda, com nova mudança no cronograma e no formato de coleta de um dos dados do projeto “Desenvolvimento de uma tarefa comportamental de motivação implícita: Approach, Avoidance, and Conflict Task (AACT)” (Plataforma Brasil no 18075019.9.0000.5334). Devido às dificuldades em manter a coleta presencial, os pesquisadores solicitam que seja possível coletar os dados da medida RLWM remotamente. Para tanto, elaboraram um breve protocolo (Anexo B) que explica como a coleta remota ocorrerá. A estrutura da coleta envolve três etapas: 1) a realização da primeira parte da RLWM com duração de cerca de 20 minutos; 2) o preenchimento de questionários online pelo participante durante cerca de 10 minutos (questionários no anexo A); 3) a execução da segunda parte da RLWM com duração estimada de 10 minutos. O acesso remoto será utilizado apenas durante a execução da primeira e segunda etapa da RLWM, portanto, destaca-se aqui que o acesso remoto não dá ao auxiliar de pesquisa acesso ao computador dos participantes em nenhum momento. A principal justificativa para a modificação da coleta e novamente do cronograma é a parada na coleta de dados devido às medidas sanitárias em vigor para conter a infecção humana por Coronavírus (Covid-19) na população brasileira (Ministério da Saúde, 2020). A coleta seguirá as recomendações contidas no comunicado do CONEP de 05/06/2020 (SEI/MS - 0015188696) para pesquisas relacionadas à saúde mental.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2600 Sala 116
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-003
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-5698 **Fax:** (51)3308-5698 **E-mail:** cep-psico@ufrgs.br

INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL -



Continuação do Parecer: 4.289.447

O objetivo do presente projeto é avaliar experimentalmente o efeito de duas versões da AACT, uma explícita e uma implícita, sobre o desempenho de indivíduos adultos da população normal.

Objetivo Secundário:

Avaliar se grupos contrastantes divididos pelas características de personalidade da Reinforcement Sensitivity theory (RST) obtém resultados diferentes nas versões implícita explícita da AACT. Verificar se os resultados encontrados na amostra total e nos subgrupos se mantêm um mês depois em uma análise em reteste. Demonstrar as propriedades comportamentais e psicométricas da AACT.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Durante a coleta online algumas perguntas dos questionários poderão mobilizar os participantes. Neste caso, eles poderão entrar em contato com o experimentador Gibson Juliano Weydmann pelo telefone contido no TCLE para receber encaminhamento e acompanhamento. Durante a coleta experimental, algumas imagens utilizadas no experimento comportamental poderão gerar desconforto. Neste caso os auxiliares de pesquisa estarão treinados para encerrar a coleta de dados, acolher o desconforto do participante e realizar encaminhamentos e acompanhamentos sob supervisão dos pesquisadores responsáveis.

Benefícios:

A participação não trará benefícios diretos ao participante.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa apresenta adequação teórico-metodológica. A tarefa experimental incluída como Adendo será realizada de forma remota, o que atende às recomendações da Conep para a realização de pesquisas durante a pandemia.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

No que confere às coletas online, o documento do CONEP recomenda mudanças no TCLE que foram incorporadas no TCLE em anexo, que será aplicado antes da coleta remota online.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências ou recomendações. A nova emenda ao projeto está aprovada.

Considerações Finais a critério do CEP:

Ressalta-se que cabe ao pesquisador responsável encaminhar os relatórios parciais e finais da pesquisa, por meio de plataforma Brasil, via notificação do tipo "relatório", para que sejam devidamente apreciados no CEP, conforme norma operacional CNS 001/13.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2600 Sala 116
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-003
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-5698 **Fax:** (51)3308-5698 **E-mail:** cep-psico@ufrgs.br

Página 02 de 04

**INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL -**



Continuação do Parecer: 4.289.447

Recomendamos a todos os pesquisadores do Instituto de Psicologia que avaliem os seus projetos de pesquisa em andamento e considerem os impactos da COVID-19 na continuidade de sua realização.

Esta recomendação se aplica a todos os projetos de pesquisa. Devem ser avaliadas as situações de interação pessoal em coletas de dados e outras situações decorrentes da realização dos estudos.

Caso necessite de uma consultoria, o CEP do Instituto de Psicologia fica à disposição para discutir cada situação de forma pontual.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|-------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1607375_E2.pdf | 04/08/2020 20:12:22 | | Aceito |
| Outros | Protocolo_Coleta_Remota.pdf | 04/08/2020 20:10:47 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Coleta_Remota.pdf | 04/08/2020 20:10:08 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| Cronograma | Cronograma_novo_2020_2021_Segunda_emenda.pdf | 04/08/2020 20:08:53 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| Outros | Segunda_Ementa_projeto_aact.pdf | 04/08/2020 20:08:27 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Experimento.pdf | 26/08/2019 15:18:13 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Coleta_Online.pdf | 26/08/2019 15:17:16 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| Brochura Pesquisa | Projeto_AACT_Pendencias_Revisadas.pdf | 26/08/2019 15:16:46 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| Outros | COMPESQAACACT.docx | 29/07/2019 18:51:23 | Lisiane Bizarro Araujo | Aceito |

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2600 Sala 116
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-003
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-5698 **Fax:** (51)3308-5698 **E-mail:** cep-psico@ufrgs.br

Página 03 de 04

INSTITUTO DE PSICOLOGIA
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL -



Continuação do Parecer: 4.289.447

| | | | | |
|---|---------------------|------------------------|----------------------------|--------|
| Folha de Rosto | folhaDeRostoCEP.pdf | 28/03/2019 17:55:57 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projeto_aact.pdf | 27/03/2019 17:26:00 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 21 de Setembro de 2020

Assinado por:
Jerusa Fumagalli de Salles
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos, 2600 Sala 116
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-003
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3308-5698 **Fax:** (51)3308-5698 **E-mail:** cep-psico@ufrgs.br

Página 04 de 04

Estudo 3

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Compulsão alimentar e sua associação com fatores de risco para obesidade em jovens adultos saudáveis com e sem predisposição

Pesquisador: Rogério Friedman

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 62798716.2.0000.5327

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Patrocinador Principal: Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.637.576

Apresentação do Projeto:

As grandes modificações políticas, econômicas e sociais influenciaram no modo de vida e repercutiram na saúde das populações. Os jovens adultos, cuja definição ainda é controversa, estão se tornando obesos mais rápido do que qualquer outro grupo de idade. O ganho de peso e o aparecimento de comorbidades relacionadas a obesidade muitas vezes começam na adolescência. E é nessa fase que ocorrem mudanças na alimentação e em comportamentos. Além disso, na idade jovem os sintomas são mínimos, sendo menos propensos a se envolver com cuidados da saúde mesmo que estas complicações possam piorar no decorrer dos anos. Intervenções de estilo de vida e de comportamento alimentar na adolescência têm o potencial de modificar o risco de obesidade na fase adulta. Os autores deste projeto pretendem estudar, através de um estudo transversal, se indivíduos saudáveis, porém com maior risco para obesidade possuem um comportamento alimentar diferente daqueles com menor risco. O estudo possibilita a busca de novas abordagens para a prevenção da obesidade. Atualmente, entende-se que a obesidade decorre da superposição de comportamentos alimentares deletérios sobre um arcabouço genético. Estudos disponíveis encontram polimorfismos/mutações prevalentes no cenário da obesidade já instalada. Da mesma forma, transtornos alimentares e/ou comportamentais desfavoráveis são

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 3.637.576

encontrados com maior frequência entre obesos. A questão que se impõe é: os padrões alimentares individuais incidiriam sobre indivíduos predispostos ou seriam condição necessária para levar à obesidade estes indivíduos? Para tal, será avaliado o comportamento alimentar de jovens adultos (18 a 24 anos de idade) saudáveis [Índice de Massa Corporal (IMC) entre 18,5 e 24,99 kg/m²] com e sem risco para obesidade. Este projeto contará com a parceria de pesquisadores e especialistas nas áreas de endocrinologia e nutrição do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Delineamento e Metodologia: Estudo transversal. Os participantes (jovens adultos com 18 a 24 anos de idade e IMC adequado) serão categorizados em alto e baixo risco para obesidade. Serão avaliados: Variáveis demográficas, história familiar, variáveis psicossociais, avaliação clínica com medidas de pressão arterial e laboratorial com avaliação de perfil lipídico (dosagens de triglicerídeos, colesterol total, LDL-c e HDL-c), dosagens de glicose sérica, insulina e marcadores inflamatórios (proteína C reativa). Para uma possível avaliação dos níveis de adiponectina, uma amostra de soro será armazenada. Para isso, o armazenamento do sangue deve ser em tubo sem anticoagulante e, imediatamente após a coleta, deve ser homogeneizado. A análise é feita através de ensaio imunoenzimático. Devido ao alto custo do kit, esta avaliação dependerá da aprovação de projetos futuros. Os participantes serão convidados ativamente por um bolsista de iniciação científica, através de divulgação na mídia e redes sociais. As consultas serão no Centro de Pesquisa Experimental do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O bolsista irá descrever o projeto para cada participante em potencial, fornecer as instruções em uma linguagem simples e convidá-los para participar do estudo. O TCLE será obtido antes da entrevista. Todos os dados serão coletados em formulário específico e inseridos em um banco de dados.

H0: O comportamento alimentar alterado não depende da predisposição genética para a obesidade.

H1: O comportamento alimentar alterado depende da predisposição genética para a obesidade.

Critério de Inclusão: Jovens adultos com idade entre 18 e 24 anos e Índice de Massa Corporal

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

Página 02 de 06

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 3.637.576

adequado (entre 18,5 kg/m² e 24,99 kg/m²).

Critério de Exclusão: Participantes incapazes de responder aos questionários e/ou assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); Portadores de doenças autoimunes ativas ou neoplasias que impactem na saúde; Mulheres grávidas.

Cálculo do tamanho da amostra: Utilizando-se o programa WINPEPI 11.25 e levando-se em conta uma prevalência de 3,2% de TCAP na população adulta jovem, um poder amostral de 90% e p alfa de 0,05, a amostra necessária seria de 230 pacientes. Considerando 10% para possíveis perdas de acompanhamento, a amostra total é de 253 pacientes.

Análise estatística As descrições serão feitas através de frequências, médias, medianas, desvios padrões e intervalo interquartil (P25-75). As variáveis que não obedecerem a uma distribuição normal sofrerão transformação logarítmica para que se aproximem da distribuição normal. Comparações entre grupos serão realizados através do teste de χ^2 , teste t de student, ANOVA ou testes não paramétricos. A análise de correlação entre variáveis contínuas será realizada pelo teste de correlação linear simples de Pearson ou Spearman. O ajuste para variáveis de confusão será realizado utilizando-se modelos de análise multivariada. O nível de significância adotado será de 5%.

Objetivo da Pesquisa:

Verificar se o comportamento alimentar desfavorável se associa com fatores de risco para obesidade em jovens adultos com IMC normal predispostos e não predispostos ou se este comportamento é independente da predisposição genética.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não são conhecidos riscos pela participação na pesquisa. O único desconforto previsto é o da picada da agulha para retirada do sangue, que poderá deixar mancha roxa e/ou leve dolorimento (passageiro) no local.

Benefícios: A participação na pesquisa não trará benefícios diretos aos participantes, porém, contribuirá para o aumento do conhecimento sobre o assunto estudado, e, se aplicável, poderá beneficiar futuros pacientes. O participante terá uma avaliação de sua saúde, com exames laboratoriais e avaliações de risco para obesidade.

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 3.637.576

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal para avaliar se o comportamento alimentar desfavorável se associa com fatores de risco para obesidade em jovens adultos com IMC normal predispostos e não predispostos ou se este comportamento é independente da predisposição genética. Os participantes (jovens adultos com 18 a 24 anos de idade e IMC adequado) serão categorizados em alto e baixo risco para obesidade conforme características demográficas, antropométricas, psicossociais, familiar e clínicas e serão classificados conforme o padrão de consumo alimentar em normal ou alterado.

EMENDA 1 com a seguinte justificativa:

Inclusão de novos instrumentos de medida com o intuito de ampliar a abrangência do estudo na compreensão dos fatores de risco para obesidade em jovens adultos. Abaixo constam os instrumentos a serem incluídos no projeto.

Escala de Imprevisibilidade Familiar na Infância (EIFI¹) para controlar o acesso a recursos financeiros, afetivos, alimentares e disciplinares ao longo do desenvolvimento;

Childhood Trauma Questionnaire (CTQ²) para controlar o efeito de traumas na infância;

Escalas de personalidade Behavior Impulsivity System/Behavior Activation System (BIS/BAS3) para avaliar a reatividade ao ambiente;

Questionário de Cronotipo de Munich (QCM4) para avaliação do sono;

Three Factor Eating Questionnaire (TFEQ5) para controlar o efeito de dimensões do comportamento alimentar como a alimentação emocional, o descontrole alimentar e a restrição cognitiva na amostra.

Somados aos demais instrumentos psicométricos mencionados no projeto e ao questionário de dados sócio demográficos, estima-se que os participantes da pesquisa necessitarão de cerca de 1 hora para preencher todos os instrumentos. Portanto, requisitamos que o preenchimento dessas medidas de autorrelato ocorra por coleta online. Desta forma os participantes preencherão os questionários em casa ou pelo celular, antes da coleta de material biológico e da aplicação das medidas experimentais.

Algumas das características associadas à obesidade são manifestações comportamentais que não podem ser avaliadas através de questionários ou escalas. Portanto, gostaríamos de incluir algumas

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília **CEP:** 90.035-903
UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 **Fax:** (51)3359-7640 **E-mail:** cep@hcpa.edu.br

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 3.637.576

medidas comportamentais que avaliam funções psicológicas usualmente prejudicadas na obesidade (e.g., prejuízos na memória de trabalho, aprendizagem por reforçamento e controle da impulsividade motora 6-8) através de paradigmas experimentais. Portanto, solicitamos a inclusão dos seguintes paradigmas experimentais:

Operation Span Task (OSPAN8) para avaliação da memória de trabalho;

Probability Selection Task (PST7) para avaliação da aprendizagem por reforçamento;

Stop Signal Reaction Time (SSRT6), uma medida de impulsividade motora.

Considerando que o declínio cognitivo pode ser decorrente de fatores positivamente associados à obesidade, como a resistência à insulina, solicitamos também a inclusão de um dinamômetro para medir a força dos participantes no teste de prensão manual. Tal inclusão se justifica pela relação inversa estabelecida entre altos níveis séricos de insulina e força na prensão manual.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos obrigatórios apresentados.

Recomendações:

Corrigir a numeração de páginas no TCLE presencial.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências emitidas para a emenda no parecer 3.553.344 foram adequadamente respondidas pelos pesquisadores, conforme carta de respostas adicionada em 13/09/2019. Não apresenta novas pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Emenda E1 aprovada.

Documentos aprovados:

Projeto_revisado_pendencias_2019.pdf

TCLE_online_presencial_revisado_2019.pdf

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

Página 05 de 06

UFRGS - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
DA UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL
HCPA



Continuação do Parecer: 3.637.576

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|--|------------------------|-------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_1393035_E1.pdf | 13/09/2019 14:08:53 | | Aceito |
| Outros | Carta_ao_CEP_HCPA.docx | 13/09/2019 12:02:06 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto_revisado_pendencias_2019.pdf | 13/09/2019 12:01:38 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_online_presencial_revisado_2019.pdf | 13/09/2019 11:58:36 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| Cronograma | Cronograma_atualizado_2019.pdf | 26/08/2019 14:38:13 | Gibson Juliano Weydmann | Aceito |
| Folha de Rosto | Folharosto.pdf | 05/12/2016 20:51:15 | Natália Luiza Kops | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 11 de Outubro de 2019

Assinado por:
José Roberto Goldim
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ramiro Barcelos 2.350 sala 2229
Bairro: Santa Cecília CEP: 90.035-903
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3359-7640 Fax: (51)3359-7640 E-mail: cep@hcpa.edu.br

APÊNDICE H – ATA DA DEFESA DO PROJETO




PPGPSICO
UNIVERSIDADE FEDERAL
DO RIO GRANDE DO SUL.

ATA DE DEFESA DO PROJETO DE TESE INTITULADO: “APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO E MEMÓRIA DE TRABALHO EM PESSOAS COM OBESIDADE E GRUPOS DE RISCO PARA OBESIDADE” DE AUTORIA DO DOUTORANDO GIBSON JULIANO WEYDMANN.

Aos vinte e três dias do mês de janeiro do ano de dois mil e vinte, às dez horas e trinta minutos, na Sala 215 do Instituto de Psicologia UFRGS, reuniu-se a Banca Examinadora do projeto de tese intitulado **“APRENDIZAGEM POR REFORÇAMENTO E MEMÓRIA DE TRABALHO EM PESSOAS COM OBESIDADE E GRUPOS DE RISCO PARA OBESIDADE”**, de autoria do doutorando **GIBSON JULIANO WEYDMANN**, sob a orientação da Prof^a Dr^a Lisiane Bizarro Araújo. A Banca Examinadora foi composta pelos professores Prof. Dr. Gustavo Gauer/ UFRGS, Prof. Dr. Giovanni Abrahão Salum Júnior/ UFRGS e Profa. Dra. Patricia Pelufo Silveira/ McGill University (via videoconferência). Após a apresentação do doutorando, a Banca procedeu à arguição. Os pareceres da Banca Examinadora serão anexados à Ata. O projeto de tese foi aprovado. Nada mais havendo a tratar, a sessão foi encerrada às 12:35, sendo a presente ATA, lavrada por mim, Prof. Dr. Eduardo Augusto Remor, Coordenador do PPG em Psicologia da UFRGS.-.-.-.-


Prof. Dr. Gustavo Gauer/ UFRGS


Prof. Dr. Giovanni Abrahão Salum Júnior/ UFRGS


Profa. Dra. Patricia Pelufo Silveira/ McGill University (via videoconferência)