

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DO FATOR NEUROTROFICO CILIAR E RELAÇÃO COM O PESO CORPORAL

LAURA VARGAS HOFFMANN¹; GUILHERME RIBEIRO FERREIRA CARDOZO²;
HELLENA STORCH VIEIRA³; INES SCHADOCK⁴; CARLOS CASTILHO DE
BARROS⁵

¹Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Nutrição – lauravh.nutri@gmail.com

²Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Nutrição –
guilherme_ribeiro_ferreira_cardozo@hotmail.com

³Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Nutrição – hsv.r@hotmail.com

⁴Universidade Federal de Rio Grande, Faculdade de Medicina – i.schadock@ymail.com

⁵Universidade Federal de Pelotas, Faculdade de Nutrição – hsv.r@hotmail.com

1. INTRODUÇÃO

O Fator Neurotrófico Ciliar (CNTF) é uma citocina que participa de diversos processos no corpo humano, como a proteção do sistema nervoso em resposta à lesão e a diferenciação de células neuronais (DUFF; BAILE, 2004). A partir da análise experimental do tratamento com CNTF recombinante na esclerose lateral amiotrófica, observaram-se como efeitos colaterais a anorexia e a perda de peso significativa, que se manteve após o término do tratamento (XU; XIE, 2016). Desta forma, a influência do CNTF na regulação do peso corporal e do balanço energético, bem como sua possível aplicação no tratamento da obesidade, vem sendo avaliada por diversos estudos.

Considerando que o tratamento com CNTF recombinante por diversas vias de administração resulta em perda de massa corporal e redução da ingestão calórica (BLÜHER et al, 2004; KOKOEVA et al, 2005), supõe-se que o CNTF produzido no hipotálamo possua uma ação similar no organismo. Neste contexto, estuda-se também a associação de polimorfismos genéticos do CNTF e de seu receptor (CNTFR) com a regulação do peso corporal. Portanto, este trabalho tem como objetivo apresentar evidências com relação aos polimorfismos dos genes CNTF e CNTFR e o peso corporal, a partir dos dados encontrados na condução de uma revisão sistemática da literatura.

2. METODOLOGIA

O trabalho foi conduzido na forma de uma revisão sistemática, incluindo estudos referentes aos efeitos do CNTF na perda de peso, apetite e manutenção da massa corporal, bem como a influência dos polimorfismos genéticos neste contexto. A busca eletrônica foi realizada em duas bases de dados (*PubMed* e *Embase*), utilizando como estratégia de pesquisa uma combinação de palavras-chave relacionadas ao tema. Ao total, foram encontrados 626 artigos, totalizando 465 após a remoção das duplicatas.

Para a seleção dos artigos, foram estabelecidos os seguintes critérios de inclusão: artigos publicados na língua inglesa, que caracterizassem a relação do CNTF ou de seus polimorfismos com a perda de peso e efeitos na fome, no apetite e na saciedade, a partir de estudos realizados em modelos animais ou em seres humanos. Os artigos que não se encaixaram nesses critérios foram excluídos da revisão.

A partir da análise do título e resumo dos estudos encontrados na busca, foram selecionados 92 artigos a serem incluídos na revisão sistemática. Ao

realizar a leitura do texto integral, aplicando os critérios determinados de inclusão e exclusão, resultou um total de 38 artigos, dos quais 11 estavam relacionados aos polimorfismos genéticos.

Após esta triagem inicial, foi realizada a extração dos dados, agrupando informações referentes aos dados de publicação, metodologia dos estudos e resultados obtidos. Desta forma, possibilitou-se a análise e a comparação das evidências presentes na literatura.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os diversos polimorfismos analisados pelos estudos, destaca-se a mutação nula do CNTF (rs1800169) e sua possível relação com o peso corporal. Este polimorfismo resulta na ausência da proteína em homozigotos e redução de sua expressão em heterozigotos. Sendo assim, alguns estudos levantam a hipótese de que a ausência de produção endógena do CNTF poderia resultar em menor resposta anorexígena e, conseqüentemente, em aumento do peso corporal (O'DELL et al, 2002).

As evidências quanto ao papel deste polimorfismo na regulação da massa corporal ainda se mostram bastante contraditórias. Alguns estudos apontam a influência do alelo nulo no ganho de peso, com aumento na média de peso corporal dos portadores do genótipo A/A em comparação a outros genótipos (O'DELL et al, 2002; HEIDEMA et al, 2009). Entretanto, estes resultados se mostram pouco conclusivos, por terem sido realizados em amostras reduzidas. Por sua vez, outros estudos demonstram a inexistência de diferenças significativas no índice de massa corporal entre portadores e não portadores deste polimorfismo (JACOB et al, 2004; MÜNZBERG et al, 2008), indicando assim baixa probabilidade da influência desta variante genética no desenvolvimento da obesidade.

Neste contexto, também são estudados outros polimorfismos do gene CNTF. Em um estudo realizado com adolescentes europeus, relativo à associação de polimorfismos genéticos e marcadores de adiposidade, observou-se que os polimorfismos rs2509914, rs2515363 e rs2515362 deste gene estavam associados ao aumento do índice de massa corporal e das circunferências da cintura e do quadril (PASCUAL-GAMARRA et al, 2020). Sendo assim, os autores sugerem o possível envolvimento deste gene no desenvolvimento de fenótipos relacionados à obesidade.

Além disso, analisa-se a relação entre o genótipo do CNTF e o desenvolvimento de transtornos alimentares, considerando sua influência na regulação da ingestão alimentar. Entre as explicações para esta hipótese, encontram-se as propriedades anorexígenas, a ação similar à leptina e a expressão de seu receptor (CNTFR) em regiões do hipotálamo envolvidas no balanço energético. Assim, um estudo evidenciou a associação dos polimorfismos rs550942, do gene CNTF, e rs2381164, do gene CNTFR, com menor idade no início do transtorno em pacientes com transtornos alimentares (GRATACÔS et al, 2010).

Outras análises realizadas buscam evidenciar a relação das variações dos genes CNTF e CNTFR com a força muscular e a massa livre de gordura. De acordo com MIYAMOTO-MIKAMI et al (2016), o polimorfismo rs41274853 do gene CNTFR mostrou associação com a capacidade atlética, embora não apresente diferença significativa no IMC ou no percentual de gordura entre portadores e não-portadores. Em outro estudo, observou-se a relação entre o

alelo nulo do CNTF (rs1800169) e a menor força muscular em mulheres idosas. (ARKING et al, 2006).

As evidências quanto ao real papel da produção endógena de CNTF no balanço energético ainda são limitadas. No entanto, os estudos disponíveis na literatura sugerem uma provável ação compensatória do CNTF frente ao balanço energético positivo. Em modelos animais, evidencia-se um aumento dos níveis de CNTF no núcleo arqueado de animais submetidos em uma dieta rica em açúcares ou em gorduras, bem como a redução destes níveis em animais submetidos à restrição calórica (VACHER et al, 2008; SEVERI et al, 2013). Sendo assim, este aumento dos níveis de CNTF poderia limitar o ganho de peso, em conjunto com sua ação anorexígena.

A atuação do CNTF na regulação do balanço energético e do peso corporal também pode ser explicada por sua ação similar à leptina no sistema nervoso central, ativando sinalizações importantes em neurônios que controlam a homeostase energética (VENEMA et al, 2020). Da mesma forma, o CNTF promove maior sensibilidade à leptina, ao promover sua entrada no hipotálamo e estimular a proliferação celular (SEVERI et al, 2015).

4. CONCLUSÕES

A análise de polimorfismos relacionados ao peso corporal é de grande importância para identificar fatores de risco à saúde e adequar o tratamento e as medidas preventivas de forma individualizada. Algumas análises dos polimorfismos dos genes CNTF e CNTFR sugerem associação com o peso corporal, em especial no que concerne à mutação nula (rs1800169). Porém, os resultados ainda se mostram contraditórios, visto que não há uma associação direta entre o genótipo e a obesidade. Apesar disso, a partir dos estudos realizados em modelos animais, surgem evidências que sugerem um papel significativo do CNTF endógeno no balanço energético e no controle do peso.

Entretanto, ainda são poucos os estudos relativos à produção endógena de CNTF e aos polimorfismos genéticos. Grande parte das evidências ainda se mostra inconclusiva, devido ao baixo número amostral nos estudos. Desta forma, faz-se necessário o desenvolvimento de novas pesquisas quanto à relação entre o CNTF e o peso corporal, destacando-se a investigação de novas evidências quanto aos polimorfismos e aos efeitos de sua produção endógena em seres humanos.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

XU, B.; XIE, X. Neurotrophic factor control of satiety and body weight. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 17, n. 5, p. 282–292, 2016.

DUFF, E.; BAILE, C. A. Ciliary Neurotrophic Factor: A Role in Obesity? **Nutrition reviews**, v. 61, n. 12, p. 423–426, 2004.

BLÜHER, S. et al. Ciliary Neurotrophic Factor Ax15 Alters Energy Homeostasis, Decreases Body Weight, and Improves Metabolic Control in Diet-Induced Obese and UCP1-DTA Mice. **Diabetes**, v. 53, n. 11, p. 2787-2793, 2004.

KOKOEVA, M. V.; YIN, H.; FLIER, J.S. Neurogenesis in the Hypothalamus of Adult Mice : Potential Role in Energy Balance. **Science**, v. 310, n. 5748, p. 679-683, 2005.

O'DELL, S. D. et al. Null mutation in human ciliary neurotrophic factor gene confers higher body mass index in males. **European Journal of Human Genetics**, v. 10, n.11, p. 749-752, 2002.

MÜNZBERG, H. et al. Screening for variability in the ciliary neurotrophic factor (CNTF) gene: No evidence for association with human obesity. **Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes**, v. 106, n. 2, p. 108-112, 1998.

HEIDEMA, A. G. et al. Sex-specific effects of CNTF, IL6 and UCP2 polymorphisms on weight gain. **Physiology and Behavior**, v. 99, n.1, p. 1-7, 2010.

PASCUAL-GAMARRA, J. M. et al. Association between CNTF Polymorphisms and Adiposity Markers in European Adolescents. **Journal of Pediatrics**, v. 219, n. 1, p. 23-30, 2020.

JACOB, A. C. et al. Ciliary neurotrophic factor (CNTF) genotype and body composition. **European Journal of Human Genetics**, v. 12, n.5, p. 372-376, 2004.

GRATACÒS, M. et al. Role of the neurotrophin network in eating disorders ' subphenotypes: body mass index and age at onset of the disease. **Journal of Psychiatric Research**, v. 44, n.1, p. 834-840, 2010.

ARKING, D. E. et al. Variation in the ciliary neurotrophic factor gene and muscle strength in older caucasian women. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 54, n. 5, p. 823-836, 2006.

MIYAMOTO-MIKAMI, E. et al. CNTFR genotype and sprint/power performance: Case-control association and functional studies. **International Journal of Sports Medicine**, v. 37, n.1, p. 411-417, 2016.

SEVERI, I. et al. Opposite effects of a high-fat diet and calorie restriction on ciliary neurotrophic factor signaling in the mouse hypothalamus. **Frontiers in Neuroscience**, v. 7, n. 7, p. 1-10, 2013.

VACHER, C. M. et al. A putative physiological role of hypothalamic CNTF in the control of energy homeostasis. **FEBS Letters**, v. 582, n. 27, p. 3832–3838, 2008.

VENEMA, W. et al. Ciliary Neurotrophic Factor Acts on Distinctive Hypothalamic Arcuate Neurons and Promotes Leptin Entry Into and Action on the Mouse Hypothalamus. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 14, p. 1-14, 2020.

SEVERI, I. et al. Activation of transcription factors STAT1 and STAT5 in the mouse median eminence after systemic ciliary neurotrophic factor administration. **Brain Research**, v. 1622, p. 217–229, 2015.