

# RELAÇÃO ENTRE OS POLIMORFISMOS RS1800497 NO GENE DRD2 E RS6265 NO GENE BDNF COM O TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA (TCAP) EM INDIVÍDUOS COM OBESIDADE

Genômica Brasil, 1<sup>a</sup> edição, de 10/04/2021 a 11/04/2021  
ISBN dos Anais: 978-65-89908-01-2

**FERREIRA; Flavia Campos<sup>1</sup>, PINHEL; Marcela Augusta Souza<sup>2</sup>, BARATO; Mariana<sup>3</sup>, SOUZA; Dorotéia Rossi Silva<sup>4</sup>, NONINO; Carla Barbosa<sup>5</sup>**

## RESUMO

**Relação entre os polimorfismos rs1800497 no gene DRD2 e rs6265 no gene BDNF com o Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP) em indivíduos com obesidade**

*Flávia de Campos Ferreira; Marcela Augusta Souza Pinhel; Mariana Barato; Dorotéia Rossi Silva Souza; Carla Barbosa Nonino.*

### 1. RESUMO

Introdução: Os genes *DRD2* e *BDNF*, desempenham um papel chave no controle hedônico da ingestão alimentar, e polimorfismos nesses genes tem sido associado ao desenvolvimento do Transtorno de Compulsão Alimentar Periódica (TCAP). Objetivo: Analisar a associação e influência dos polimorfismos *rs1800497* no gene *DRD2* (*C>T*) e *rs6265* no gene *BDNF* (*G>A*), no TCAP, em indivíduos com obesidade. Métodos: Foram selecionados 177 pacientes com idade entre 18 e 60 anos, de ambos os sexos, com obesidade grave (Índice de Massa Corporal – IMC  $\geq 35\text{kg/m}^2$ ). Foram realizados avaliação antropométrica, análise da presença de TCAP por meio de entrevista e aplicação da Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) e coleta de sangue periférico para a genotipagem por qPCR. Para as análises estatísticas foram utilizados os testes de Kolmogorovi-Smirnov e Fisher/qui-quadrado ( $p < 0,05$ ). Resultados: Dos pacientes analisados a média de idade foi de  $40,3 \pm 10,2$  anos, sendo 85,3% do sexo feminino. O peso médio foi de  $132,4 \pm 32,6$  kg e IMC de  $48,4 \pm 8,5$  kg/m $^2$ , ainda, observou-se que 53,1% ( $n = 94$ ) apresentavam TCAP. Desses, 34% ( $n = 32$ ) possuíam o genótipo polimórfico, com pelo menos um alelo *A* (*-/A*) para o *rs6265* no gene *BDNF*, e 55% ( $n = 52$ ) genótipo polimórfico com pelo menos um alelo *T* (*-/T*) para o *rs1800497* no gene *DRD2* (*Taq1A*) conferindo fator de risco para essa doença ( $p = 0,002$ ). O genótipo *GG* do gene *BDNF* (82%) e o genótipo *CC* do gene *DRD2* (67%) foram mais prevalentes no grupo que não apresentava TCAP, quando comparado com o grupo com transtorno ( $p = 0,0017$ ;  $p = 0,004$ , respectivamente). Conclusão: A presença dos genótipos *GG* do gene *BDNF* e *CC* do gene *DRD2* parecem proteger indivíduos com obesidade de apresentarem TCAP. Em contrapartida a presença de genótipos polimórficos (*-/A*) do gene *BDNF* e (*-/T*) do gene *DRD2* podem indicar risco para a doença na casuística estudada.

### 1. ABSTRACT

Introduction: The *DRD2* and *BDNF* genes play a key role in the hedonic control of food intake, and polymorphisms in these genes have been associated with the development of Binge Eating Disorder (BED). Objective: To analyze the association and influence of rs1800497 polymorphisms in the *DRD2* gene (*C> T*) and *rs6265* in the *BDNF* gene (*G> A*), in BED, in individuals with obesity. Methods: 177 patients aged 18 to 60 years, of both sexes, with severe obesity (Body Mass Index - BMI  $\geq 35\text{kg} / \text{m}^2$ ) were selected. Anthropometric evaluation, analysis of the presence of BED by means of interviews and application of the Binge Eating Scale (BES) and collection of peripheral blood for genotyping by qPCR were performed. For statistical analysis, the Kolmogorovi-Smirnov and Fisher / chi-square tests were used ( $p < 0.05$ ). Results: Of the patients analyzed, the mean age was  $40.3 \pm 10.2$  years, with 85.3% being female. The average weight was  $132.4 \pm 32.6$  kg and a BMI of  $48.4 \pm 8.5 \text{ kg} / \text{m}^2$ , yet it was observed that 53.1% ( $n = 94$ ) had BED. Of these, 34% ( $n = 32$ ) had the polymorphic genotype, with at least one *A* (*- / A*) allele for *rs6265* in the *BDNF* gene, and 55% ( $n = 52$ ) polymorphic genotype with at least one *T* allele (*- / T*) for *rs1800497* in the *DRD2* gene (*Taq1A*) conferring a risk factor for this disease ( $p = 0.002$ ). The *GG* genotype of the *BDNF* gene (82%) and the *CC* genotype of the *DRD2*

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP/USP, flavia\_camposferreira@hotmail.com

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP/USP, marcelapinhel@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, marianabarato@live.com

<sup>4</sup> Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, doroteia@famerp.br

<sup>5</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP/USP, carla@fmrp.usp.br

gene (67%) were more prevalent in the group that did not have BED, when compared to the group with the disorder ( $p = 0.0017$ ;  $p = 0.004$ , respectively). Conclusion: The presence of the *GG* genotypes of the *BDNF* gene and the *CC* of the *DRD2* gene seem to protect individuals with obesity from presenting BED. In contrast, the presence of polymorphic genotypes (- / *A*) of the *BDNF* gene and (- / *T*) of the *DRD2* gene may indicate risk for the disease in the studied sample.

## 1. INTRODUÇÃO

O transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP) é caracterizado por episódios recorrentes de compulsão alimentar que ocorrem ao menos uma vez por semana, no período de três meses, associado a falta de controle e sofrimento pronunciado. Os episódios de compulsão alimentar estão geralmente associados a aspectos como, comer mais rápido que o normal, comer uma quantidade que excede a capacidade gástrica, sentimento de vergonha, culpa e angústia após os episódios. No entanto, não está associado a estratégias compensatórias inapropriadas após a compulsão, por isso o TCAP é frequentemente associado à obesidade. Na população adulta a prevalência do TCAP em indivíduos com obesidade é cerca de 2-8%, sendo mais frequente no sexo feminino 1,2,3.

A etiologia do TCAP é multifatorial, envolvendo fatores biológicos, psicológicos e socioculturais. Dentre os aspectos biológicos, destacam-se os fatores genéticos, que podem influenciar significativamente a regulação de circuitos neurais que controlam a via do apetite/saciedade, bem como a regulação dos sistemas de recompensa cerebral. Os genes *DRD2* e *BDNF*, desempenham um papel chave no controle homeostático e hedônico da ingestão alimentar, e polimorfismos nesses genes tem sido associado a fisiopatologia e desenvolvimento do TCAP 2,3,4.

Nesse contexto, o objetivo do estudo foi analisar a associação e influência dos polimorfismos *rs1800497* no gene *DRD2* (*C>T*) e *rs6265* no gene *BDNF* (*G>A*), no transtorno de compulsão alimentar periódica (TCAP), em indivíduos com obesidade.

## 1. METODOLOGIA

Foram selecionados 177 pacientes com idade entre 18 e 60 anos, de etnia miscigenada, de ambos os sexos, com obesidade grave (Índice de Massa Corporal – IMC  $\geq 35\text{kg/m}^2$ ). Não foram incluídos no estudo pacientes com idade < 18 ou > 65 anos, pacientes com distúrbios psiquiátricos, gestantes, lactantes, tabagistas, etilistas e/ou pacientes que estivessem realizando algum tratamento que interferisse no objetivo do estudo.

Foi realizada a avaliação antropométrica utilizando os indicadores de peso e estatura e cálculo do índice de massa corporal (IMC). Os pacientes foram pesados em balança digital da marca Filizola® do tipo plataforma, com capacidade para 300 kg e precisão de 0,2 kg. A estatura foi aferida por meio de haste vertical com graduação de 0,5 cm. O IMC foi obtido utilizando-se a fórmula  $\text{IMC} = \text{P/E}^2$ .

O diagnóstico de TCAP foi realizado por meio de entrevista, de acordo com os critérios do DSM-V (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013), e aplicação da Escala de Compulsão Alimentar Periódica (ECAP) – “Binge Eating Scale (BES)”, traduzida e adaptada para o português por Freitas et al. (2001), considerada um rastreador válido de TCAP.

Foi coletado sangue periférico para a genotipagem do DNA. A análise do SNP *rs1800497* do gene *DRD2* e do SNP *rs6265* do gene *BDNF* foi realizada por Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real (RT-PCR), utilizando o equipamento 7500 Fast – Applied Biosystems®. A genotipagem foi feita pelo kit TaqMan Pre-Designed SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems, Foster City, CA), seguindo as normas do fabricante. Para as análises estatísticas foram utilizados os testes de Kolmogorov-Smirnov e Fisher/qui-quadrado ( $p<0,05$ ).

## 1. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A média de idade dos pacientes foi de  $40,3\pm10,2$  anos, sendo 85,3% do sexo feminino. O peso médio foi de  $132,4\pm32,6$  kg e IMC de  $48,4\pm8,5\text{ kg/m}^2$ , sendo que 53,1% ( $n=94$ ) tiveram diagnóstico de TCAP. Desses, 34% ( $n=32$ ) possuíam o genótipo polimórfico, com pelo menos um alelo *A* (-/*A*) para o *rs6265* no gene *BDNF*, e 55% ( $n=52$ ) genótipo polimórfico com pelo menos um alelo *T* (-/*T*) para o *rs1800497* no gene *DRD2* (*Taq1A*) conferindo fator de risco para essa doença ( $p=0,002$ ).

Por outro lado, o genótipo *GG* do gene *BDNF* (82%) e o genótipo *CC* do gene *DRD2* (67%) foram mais prevalentes no grupo que não apresentava TCAP, quando comparado com o grupo com transtorno ( $p=0,0017$ ;

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP/USP, flavia\_campostorreira@hotmail.com

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP/USP, marcelapinhel@yahoo.com.br

<sup>3</sup> Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, marianabarato@live.com

<sup>4</sup> Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, doroteia@famerp.br

<sup>5</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP/USP, carla@fmrp.usp.br

p=0,004, respectivamente), mostrando um possível caráter protetor para a doença.

Esses dados corroboram com outros estudos, os quais evidenciam uma associação significativa entre o polimorfismo no gene *DRD2* com o desenvolvimento do TCAP e obesidade. A presença do alelo polimórfico, resulta em uma diminuição de 30-40% dos receptores de dopamina (*D2*) no corpo estriado, levando a uma menor resposta de recompensa à alimentação, estimulando assim, o aumento da ingestão de alimentos, podendo predispor a um comportamento de compulsão alimentar 5,6,7.

Em outro estudo, Ceccarini et al. mostraram forte associação do polimorfismo *rs6265*, no gene *BDNF* com a presença de TCAP. Além disso, foi observado que os níveis séricos de *BDNF*, em pacientes portadores do transtorno alimentar, foram significativamente mais baixos em comparação com indivíduos saudáveis, evidenciando o importante papel do *BDNF* no controle dos centros reguladores do comportamento alimentar 3,8.

## 1. CONCLUSÃO

A presença dos genótipos *GG* do gene *BDNF* e *CC* do gene *DRD2* parecem proteger indivíduos com obesidade de apresentarem TCAP. Em contrapartida a presença de genótipos polimórficos (*-A*) do gene *BDNF* e (*-T*) do gene *DRD2* indicam risco para a doença na casuística estudada. Dessa forma, os referidos polimorfismos estão associados ao desenvolvimento do TCAP.

## 1. REFERÊNCIAS

- 1 - American Psychiatric Association. American Psychiatric Association, 2013. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5<sup>a</sup> ed.; **APA: Washington**, DC, EUA, 2013.
- 2 - Nicoletti CF, Delfino HBP, Ferreira FC, Pinhel MAS, Nonino CB. Role of eating disorders-related polymorphisms in obesity pathophysiology. **Reviews in endocrine & metabolic disorders**. 2019;20(1):115-25.
- 3 - Manfredi L, Accoto A, Couyoumdjian A, Conversi D. A Systematic Review of Genetic Polymorphisms Associated with Binge Eating Disorder. **Nutrients**. 2021 Mar 5;13(3):848.
- 4 - Berthoud HR, Münzberg H, Morrison CD. Blaming the Brain for Obesity: Integration of Hedonic and Homeostatic Mechanisms. **Gastroenterology**. 2017;152(7):1728-1738.
- 5 - Alonso-Alonso M, Woods SC, Pelchat M, et al. Food reward system: current perspectives and future research needs. **Nutr Rev**. 2015;73(5):296-307.
- 6 - Deng XD, Jiang H, Ma Y, Gao Q, Zhang B, Mu B, Zhang LX, Zhang W, Er ZE, Xie Y, Liu Y. Association between DRD2/ANKK1 TaqIA polymorphism and common illicit drug dependence: evidence from a meta-analysis. **Hum Immunol**. 2015;76(1):42-51.
- 7 - Palacios A, Canto P, Tejeda ME, Stephano S, Luján H, García-García E, Rojano-Mejía D, Méndez JP. Complete sequence of the ANKK1 gene in Mexican-Mestizo individuals with obesity, with or without binge eating disorder. **Eur Psychiatry**. 2018; 54:59-64.
- 8 - Ceccarini MR, Tasegian A, Franzago M, Patria FF, Albi E, Codini M, Conte C, Bertelli M, Dalla Ragione L, Stuppia L, Beccari T. 5-HT2AR and BDNF gene variants in eating disorders susceptibility. **Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet**. 2020;183(3):155-163.

**PALAVRAS-CHAVE:** TRANSTORNO DE COMPULSÃO ALIMENTAR PERIÓDICA (TCAP), OBESIDADE, POLIMORFISMOS

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP/USP, flavia\_camposferreira@hotmail.com  
<sup>2</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP/USP, marcelapinhel@yahoo.com.br  
<sup>3</sup> Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, marianabarato@live.com  
<sup>4</sup> Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP, doroteia@famerp.br  
<sup>5</sup> Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - FMRP/USP, carla@fmrp.usp.br