

POLIMORFISMOS DO GENE *PLIN1* E SUA RELAÇÃO COM A PREDISPOSIÇÃO DE DISTÚRBIOS METABÓLICOS

João Victor Castro de Souza, Rayssa Gomes Dos Santos, Aleph Vaz Arruda, Renata de Azevedo Canevari

Universidade do Vale do Paraíba/Faculdade Ciências da Saúde, Avenida Shishima Hifumi, 2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, jvcastrosouza6@gmail.com, rayssagds123@gmail.com

Resumo

O gene perilipina 1 (*PLIN1*), localizado no cromossomo 15q26.1, regula o metabolismo lipídico e a homeostase da gordura corporal. Este estudo revisou a relação entre polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) do *PLIN1* e distúrbios metabólicos como obesidade e diabetes. Foram analisados SNPs em indivíduos obesos ou com diabetes de diversas populações. O SNP rs894160 foi associado à obesidade na população brasileira, enquanto rs2304795 e rs1052700 mostraram correlação com obesidade em mulheres na população americana. Variantes rs2280487 e rs2289487 apresentaram associações variadas conforme a população estudada e não foram associadas ao diabetes. Os resultados destacam a necessidade de mais estudos para identificar SNPs com forte associação a distúrbios metabólicos, visando uma prevenção e tratamento mais personalizados.

Palavras chaves: Gene. *PLIN1*. Polimorfismo. Distúrbios metabólicos.

Área do Conhecimento: Biomedicina

Introdução

O gene *PLIN1* (Perilipina 1) está localizado no cromossomo 15q26.1 e pertence à família dos genes que codificam proteínas associadas às gotículas lipídicas. A sua estrutura genômica é composta por nove éxons, que consistem nas regiões codificadoras que contêm a informação para sintetizar a proteína perilipina 1 (Patel et al., 2022). Esse gene é expresso predominantemente no tecido adiposo branco e em células esteroideogênicas, sendo protagonista na regulação do metabolismo lipídico e, consequentemente, na homeostase das gorduras corporais (Desgrouas et al., 2024).

A proteína perilipina 1, codificada pelo *PLIN1*, atua principalmente na formação de uma camada de proteção das gotículas lipídicas, modulando a ação da lipase em resposta a sinais hormonais e, assim, prevenindo a lipólise prematura, processo de quebra dos triglicerídeos na forma de ácidos graxos e glicerol (Yang e Mottillo, 2020). Em condições normais, a perilipina 1 inibe a ação da enzima lipase, contudo quando os adipócitos recebem sinais hormonais de adrenalina ou glucagon, a perilipina é fosforilada pela proteína quinase dependente de AMP cíclico (AMPC) promovendo assim a ativação da lipase e consequente lipólise (Griseti et al., 2024). A perilipina 1 exerce funções adicionais, tais como a modulação da atividade lipolítica pela interação com a HSL (lipase sensível a hormônios) e ATGL (lipase de triglicerídeos adiposos); resolução de situações de jejum com a facilitação da lipólise pela fosforilação da perilipina 1 e de excesso calórico com a formação de gotículas lipídicas para armazenamento dentro dos adipócitos; também possui implicações na saúde metabólica, visto que as variantes do gene *PLIN1* e alterações de sua expressão estão diretamente associadas às condições metabólicas, tais como obesidade e DM2 (Yang e Mottillo, 2020). Em um contexto geral, o gene *PLIN1* regula o armazenamento e a liberação dos lipídeos dentro dos adipócitos.

A obesidade e a DM2 são doenças multifatoriais, com causas tanto ambientais quanto genéticas, sendo ambas consideradas problemas de saúde pública. Estudos recentes têm mostrado que determinadas variantes genéticas do tipo SNPs no gene *PLIN1* podem desempenhar um papel no desenvolvimento dessas condições. Dentre os SNPs analisados, variantes como rs2280487, rs894160, rs6496589, rs8179078, rs1052700, rs2289487, rs1052700, rs4578621, rs2304795, rs2304795 e 1237T>C, 1243C>T têm sido associados a obesidade e DM2 em várias populações. Por exemplo, o

SNP rs894160 tem sido frequentemente ligado à obesidade em algumas populações (Corella et al., 2005; Meirhaeghe et al., 2006; Ruiz et al., 2011; Holzbach et al., 2022; Bakhshab et al., 2022), enquanto outros SNPs, tais como rs2280487 e rs6496589, mostraram associações com a obesidade que variam conforme o grupo étnico (Luis et al., 2023; Song et al., 2015; Bakhshab et al., 2022).

Este artigo buscou fazer um compilado dos trabalhos publicados de análise de SNPs do *PLIN1* com o objetivo de verificar a existência da relação de diferentes SNPs mapeados neste gene com os distúrbios metabólicos DM2 e obesidade em diferentes populações. Desta forma, esta revisão ao integrar os resultados desses estudos nas diferentes populações oferece uma visão mais ampla da relação dos diferentes SNPs do gene *PLIN1* com o maior risco de desenvolvimento dos distúrbios metabólicos obesidade e diabetes tipo 2.

Metodologia

Esta revisão focou em ensaios clínicos e controlados randomizados de artigos que investigaram a relação entre o gene *PLIN1* e distúrbios metabólicos, como obesidade e DM2. Foram incluídos os estudos que analisaram diferentes SNPs do gene *PLIN1* e as suas associações com parâmetros metabólicos e clínicos, publicados entre os anos de 2000 e 2024, onde foram encontrados 20 artigos. Entretanto, apenas 11 desses artigos foram utilizados nesta revisão. Os demais, foram excluídos por não estarem relacionados ao *PLIN1* ou distúrbios metabólicos, artigos de revisão ou meta-análises. Considerando que nosso estudo é uma revisão de literatura não envolvendo coleta de dados originais, não foi necessária a aprovação ética, mas independente deste fato, vale ressaltar que nossa análise respeitou normas éticas de citação e uso da informação científica.

A busca foi realizada nas bases de dados PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) e Portal Periódico CAPES (<https://www-periodicos-capes-gov-br.ez1.periodicos.capes.gov.br>), utilizando os termos “*PLIN1*”, “Perilipina 1”, “SNP *PLIN1*”, “obesidade”, “diabetes tipo 2”, “ensaios clínicos” e “ensaios controlados randomizados”. A seleção dos estudos envolveu uma triagem inicial dos títulos e resumos por duas pessoas independentes, seguidos pela avaliação da versão completa do artigo. Os dados obtidos dos artigos analisados incluíram o desenho do estudo, características dos participantes, tipos de SNPs do gene *PLIN1* e resultados principais. Todos os dados foram tabulados e organizados em uma planilha padronizada.

A análise qualitativa dos estudos comparou SNPs específicos do *PLIN1* com determinada patologia, incluindo DM2 e obesidade, em uma determinada população. A discussão dos estudos abordou as implicações dos resultados para entender como o *PLIN1* pode influenciar no desenvolvimento dos distúrbios metabólicos, as limitações e desvantagens dos estudos da literatura citados nesses artigos e as áreas para pesquisas futuras.

Resultados

Na análise dos SNPs relacionados com a obesidade, foi observado que esta condição está associada a determinados SNPs do gene *PLIN1* dependendo do grupo populacional avaliado. Na população espanhola, o SNP rs2289487 (6209 T>C) foi identificado como um fator relevante para o desenvolvimento da obesidade, predispondo os indivíduos a esta patologia que possuem o alelo T do *PLIN1* em seu genoma (D. de Luis et al., 2023). Na população brasileira, dos artigos analisados, o SNP rs894160 (11482G>A) foi o mais citado em relação a predisposição a obesidade, onde o alelo G deste SNP foi o mais frequente nos indivíduos obesos (J R Ruiz et al., 2011; Holzbach et al., 2022). Na população norte-americana, dos artigos analisados, o SNP rs2304795 (13041A>G) e rs1052700 (14995A>T) foram os mais citados nesses estudos a estar envolvido com a predisposição a obesidade em mulheres, onde o alelo G e T desses SNPs, respectivamente, foram os mais frequente nos indivíduos obesos (Qi et al., 2004).

Na análise dos SNPs relacionados com a DM2 observou-se que esta condição está associada especificamente ao SNP rs6496589 (14420C>G) na população saudita (Bakhshab et al., 2022). Os demais SNPs analisados e em outras populações não foram relacionados a predisposição a DM2.

Considerando todos os estudos, outros SNPs analisados não foram associados com a obesidade e DM2 nas populações estudadas, tais como espanhola (Qi et al., 2004; Corella et al., 2005; Ruiz et al., 2011), chinesa (Shen et al., 2004; Song et al., 2015) e francesa (Meirhaeghe et al., 2006). Estes incluem

os SNPs rs8179078 (1906A>G), rs4578621 (-1234 C>G), rs2304795 (13041 A>G), 1237 (T/C), 1243 (C/T), rs2289487 (6209 T>C) e rs1052700 (14995 A>T). Esses resultados foram consistentes em todas as populações analisadas, chinesa, francesa e espanhola, indicando que essas variações genéticas não desempenham um papel significativo na predisposição ou desenvolvimento dos distúrbios metabólicos DM2 e obesidade analisados

Na tabela 1 estão descritos os trabalhos analisados nesta revisão contendo os SNPs, as patologias e populações estudadas.

Tabela 1- Principais polimorfismos (SNPs) do gene *PLIN1* estudados em relação aos distúrbios metabólicos DM2 e obesidade nas diferentes populações

SNPs	População	Objetivo	Resultados	Artigo
rs2280487	espanhola	Avaliar o papel do SNP rs2289487 na perda de peso e no metabolismo da glicose.	O genótipo TT foi relacionado apenas com obesidade. O alelo C não foi relacionado com obesidade e DM2	Luis et al., 2023
rs894160	brasileira	Verificar se o SNP rs894160 interage com síndrome de obesidade de peso normal.	O genótipo GG foi relacionado com a obesidade	Holzbach et al., 2022
rs6496589 rs8179078	chinesa	Examinar a associação entre variantes comuns no gene <i>PLIN1</i> e obesidade central.	Não houve relação entre os SNPs e a patologia.	Song et al., 2015
rs2289487 rs1052700	espanhola	Testar a hipótese de que <i>PLIN1</i> interage com perda de peso.	O genótipo TT, o alelo A e C não foram relacionados a obesidade.	Garaulet et al., 2016
rs894160 rs6496589 rs1052700	saudita	Determinar o efeito dos SNPs rs894160, rs6496589 e rs1052700 no risco de T2DM.	O SNP rs496589 foi relacionado à diabetes, os demais SNPs não.	Bakhashab et al., 2022
rs4578621 rs894160	francesa	Examinar SNPs do <i>PLIN1</i> e possíveis associações com obesidade e DM2.	Os resultados não foram significativos em nenhum dos genótipos dos dois SNPs.	Meirhaeghe et al., 2006
rs894160 rs2304795	espanhola	Investigar a associação dos SNPs rs894160 rs2304795 com o metabolismo energético.	Não houve associações entres os SNPs e obesidade.	Ruiz et al., 2011
rs2304795 rs1052700	norte-americana	Examinar a associação entre SNPs comuns no locus da perilipina e obesidade.	Os dois SNPs foram associados à obesidade em mulheres.	Qi et al., 2004
1237T>C 1243C>T	chinesa	Investigar a associação entre os SNPs e a combinação da hipertensão e obesidade.	Não houve associações entre a obesidade e os SNPs estudados.	Shen, Qiang e Gu, 2004
rs2289487	espanhola	Associação entre o SNPs 6209T>C com fenótipos relacionados à obesidade.	O alelo selvagem do SNP rs1414334 foi associado a obesidade em mulheres. Não houve associação para os homens.	Qi, L. et al., 2004

rs894160	espanhola	Examinar a associação de vários SNPs no <i>PLIN1</i> com obesidade e redução de peso.	O alelo A do SNP 11482G>A não foi associado a obesidade	Corella et al., 2005
----------	-----------	---	---	----------------------

Fonte: autores

Discussão

A relação dos SNPs do gene *PLIN1* e sua relação com os distúrbios metabólicos obesidade e DM2 mostrou SNPs diferentes associados a essas condições nas diferentes populações. Além disso, foi observado que SNPs específicos estão associados a uma dessas patologias de forma independente.

Nos artigos pesquisados, o SNP rs894160 (11482 G>A) foi o mais frequentemente estudado. Na população brasileira, houve uma associação desse SNP com a obesidade (Holzbach et al., 2022). Contudo, nas populações saudita (Bakhashab et al., 2022), espanhola (Corella et al., 2005; Ruiz et al., 2011) e francesa (Meirhaeghe et al., 2006) não foi observado associação desse SNP com a obesidade, o que sugere que essa variação do *PLIN1* está associada a obesidade apenas na população brasileira. Desse modo, torna-se necessário estudos adicionais que avaliem novas populações, além de um maior número amostras, para determinar o papel dessa variação genética em populações distintas. Por outro lado, todos os estudos realizados em diferentes populações, incluindo a brasileira, observaram ausência da relação dessa variação com a presença da DM2 (Corella et al., 2005; Meirhaeghe et al., 2006; Ruiz et al., 2011; Bakhashab et al., 2022; Holzbach et al., 2022).

Além da relação observada do SNP rs894160 com a obesidade na população brasileira, os SNPs rs2280487, rs2304795 e rs1052700 apresentaram relação com esta patologia na população espanhola (Luis et al., 2023) e norte-americana (Qi et al., 2004), respectivamente. Ambas populações avaliadas apresentaram aumento da adiposidade que está relacionado intimamente com a função do gene (Luis et al., 2023; Qi et al., 2004).

Em relação a DM2, o único SNP que foi relacionado com o desenvolvimento desse distúrbio foi o rs6496589 na população saudita (Bakhashab et al., 2022). Isso pode ser justificado pelo papel substancial do gene *PLIN1* nos distúrbios metabólicos e resistência à insulina. Nas demais populações e polimorfismos estudados não houve relação com a DM2, o que comprova a necessidade de estudos que analisem outros SNPs localizados neste gene que possam estar relacionados com o desenvolvimento desta doença.

Em nossa revisão vale ressaltar os estudos realizados com população espanhola que foram mais frequentes e, em sua maioria, não apresentaram relação com a obesidade e DM2, exceto o SNP o rs2280487 que foi associado à obesidade, como discutido anteriormente (Luis et al., 2023).

Os SNPs rs6496589, rs817978, 1237T>C e 1243C>T, avaliados em estudo que envolveu a população chinesa (Shen et al., 2004; Song et al., 2015), os SNPs rs2289487, rs1052700 e rs2304795 analisados na população espanhola (Qi, L. et al., 2004; Corella et al., 2005; Ruiz et al., 2011; Garaulet et al., 2016; Luis et al., 2023), e o SNP rs4578621 analisado na população francesa (Meirhaeghe et al., 2006) não foram relacionados com nenhum distúrbio metabólico avaliado.

Estes SNPs não relacionados com a obesidade não interferem, portanto, na função normal do gene *PLIN1*, que age na inibição da enzima lipase e, como consequência, impede a degradação dos lipídeos.

Conclusão

Os polimorfismos do gene *PLIN1* podem estar relacionados com a predisposição ao desenvolvimento dos distúrbios metabólicos DM2 e obesidade. Entretanto, esses resultados dependem das variações genéticas existentes entre as diferentes populações. Com base no levantamento dos artigos que estudaram os diferentes SNPs do *PLIN1* e sua relação com essas patologias, ficou clara a necessidade da realização de novos estudos com outros SNPs, um número amostral maior e em diferentes populações, em especial a população brasileira.

Referências

BAKHASHAB, S. et al. Genetic Association between Different Metabolic Variants in APOA5 and PLIN1 in Type 2 Diabetes Mellitus among the Western Saudi Population: Case-Control Study. **Genes**, v. 13, n. 7, 2022.

CORELLA, D. et al. Obese subjects carrying the 11482G>A polymorphism at the perilipin locus are resistant to weight loss after dietary energy restriction. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 90, n. 9, p. 5121–5126, 2005.

DESGROUAS, C. et al. Perilipin 1: a systematic review on its functions on lipid metabolism and atherosclerosis in mice and humans. **Cardiovascular Research**, v. 120, n. 3, p. 237–248, 2024.

GARAULET, M. et al. Lunch eating predicts weight-loss effectiveness in carriers of the common allele at PERILIPIN1: The ONTIME (Obesity, Nutrigenetics, Timing, Mediterranean) study. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 104, n. 4, p. 1160–1166, 2016.

GRISSETI, E. et al. Molecular mechanisms of perilipin protein function in lipid droplet metabolism. **FEBS Letters**, v. 598, n. 10, p. 1170–1198, 2024.

HOLZBACH, L. C. et al. Polymorphism PLIN1 11482 G>A interacts with dietary intake to modulate anthropometric measures and lipid profile in adults with normal-weight obesity syndrome. **British Journal of Nutrition**, v. 128, n. 6, p. 1004–1012, 2022.

LUIS, D. D. E. et al. RS2289487 variation in PERILIPIN gene is a predictor of weight loss and protection against impaired glucose metabolism after a meal-replacement diet in postmenopausal obese females. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 27, n. 19, p. 9355–9362, 2023.

MEIRHAEGHE, A. et al. Study of the impact of perilipin polymorphisms in a French population. **Journal of Negative Results in BioMedicine**, v. 5, p. 1–6, 2006.

PATEL, K. A. et al. PLIN1 Haploinsufficiency Causes a Favorable Metabolic Profile. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, v. 107, n. 6, p. E2318–E2323, 2022.

QI, LU et al. Gender-specific association of a perilipin gene haplotype with obesity risk in a white population. **Obesity Research**, v. 12, n. 11, p. 1758–1765, 2004.

QI, L. et al. Genetic variation at the perilipin (PLIN) locus is associated with obesity-related phenotypes in White women. **Clinical Genetics**, v. 66, n. 4, p. 299–310, 2004.

RUIZ, J. R. et al. Preliminary findings on the role of PLIN1 polymorphisms on body composition and energy metabolism response to energy restriction in obese women. **British Journal of Nutrition**, v. 106, n. 4, p. 486–490, 2011.

SHEN, Y. A. N.; QIANG, B.; GU, D. Polymorphisms in PLIN and Hypertension. v. 12, n. 11, p. 1733–1737, 2004.

SONG, W. et al. A functional variant in the exon 5 of PLIN1 reduces risk of central obesity by possible regulation of lipid storage. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 456, n. 4, p. 896–900, 2015.

YANG, A.; MOTTILLO, E. P. Adipocyte lipolysis: From molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics. **Biochemical Journal**, v. 477, n. 5, p. 985–1008, 2020.