



RAYENE CARDOSO RODRIGUES

**ASPECTOS NUTRICIONAIS DA SÍNDROME DE
Joubert**

LAVRAS – MG

2022

RAYENE CARDOSO RODRIGUES

ASPECTOS NUTRICIONAIS DA SÍNDROME DE JOUBERT

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Curso de Nutrição, para a obtenção do título de Bacharel.

Profª Drª Andrezza Fernanda Santiago

Orientadora

Profª Drª Mariana Araújo Vieira

Coorientadora

LAVRAS – MG

2022

AGRADECIMENTOS

À Deus, que me deu a oportunidade de estudar numa Universidade tão bem reconhecida, por sempre estar ao meu lado em toda minha graduação mesmo quando eu me sentia só, me dando forças para terminar a graduação, pela fé que o que ele me prometeu ele cumprirá.

À minha mãe Silvana que é a minha principal inspiradora, meu exemplo de vida e caráter, e que sempre fez o melhor por mim e meus irmãos, e estando ao meu lado e ao meu favor sempre! Aos meus irmãos de sangue Mayra, Maysa e Antônio, e aos meus irmãos de coração Quedma, Queren e Samuel, aos meus cunhados Junio e Eduardo, ao meu pai de sangue Antonio Sérgio, e aos meus pais de coração Gilberto e Ricardo. A minha tia Adriana que também fez parte da minha criação e formação, a minha avó Maria e toda a minha família que mesmo distante me apoiou desde o início, e sempre me encorajou a não desistir dos meus sonhos.

À minha tia Ana e ao meu tio Pedro, por me darem o prazer de ter dois primos lindos e inteligentes, em especial o Pedro Henrique, o ator principal desse estudo. Foi por ele que desde a minha entrada na graduação optei por abordar essa Síndrome neste estudo, foi por ver as dificuldades dele e as dos meus tios para tratá-lo da melhor forma possível mesmo que em meio a tantas dificuldades, dedico esse estudo a você Pedro e espero que algum dia eu possa retribuir para você todo amor, felicidade e carinho que você nos proporciona.

Aos meus amigos que me acompanharam em diversas batalhas, pela paciência e companheirismo, pelas risadas e momentos tão felizes e marcantes, agradeço a vocês, minhas amigas mais próximas Andressa, Roberta, Julia, Andréia, Fernanda, e meus demais amigos de graduação por todo bem e carinho que me proporcionam.

À minha orientadora Andrezza e coorientadora Mariana por aceitar me orientar neste projeto e fazerem parte da realização de um sonho, e a todas (os) docentes que me ajudaram em minha formação acadêmica, sou grata a vocês e a Deus por tê-los em minha vida!

Trabalho produzido e formatado segundo as exigências do periódico para publicação RASBRAN.

Aspectos nutricionais da Síndrome de Joubert

Nutritional aspects of Joubert Syndrome

Rayene Cardoso Rodrigues, Mariana Araújo Vieira e Andrezza Fernanda Santiago.

Resumo

A síndrome de Joubert (SJ) é caracterizada por uma malformação congênita do tronco cerebral e agenesia ou hipoplasia do vérmis cerebeloso (sinal do dente molar) que pode levar a um padrão respiratório anormal, nistagmo, hipotonia, ataxia, e atraso no desenvolvimento motor. É uma doença de hereditariedade autossômica recessiva, até o momento, variantes patogênicas em 34 genes foram associados como o CEP290, TMEM67, e um loci nos cromossomos 9q34 (INPP5E).

A síndrome é considerada uma ciliopatia, fato que pode estar relacionado a quadros de hiperfagia e obesidade, desta forma, o objetivo da presente revisão foi identificar como a síndrome pode afetar o estado nutricional. Através de revisão bibliográfica, foram feitas buscas em bases de dados eletrônicos (Pubmed, Scielo, Researchgate, ASBRAN, Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP) produzidos de 2004 a 2022 usando as palavras-chave: Síndrome de Joubert, Ciliopatias, Obesidade, Estado nutricional. Devido à falta de artigos relacionados ao tema, realizamos pesquisas sobre síndromes semelhantes para obtenção de elementos de comparação.

Ao fim das análises encontramos que o reconhecimento da SJ como ciliopatia esclareceu como a síndrome, assim como outras síndromes e ciliopatias, pode desencadear hiperfagia, sobrepeso e/ou obesidade. Portanto se faz necessário discutir futuramente sobre o papel do nutricionista e quais condutas dietoterápicas de prevenção e tratamento podem ser empregadas para as diferentes patologias associadas à síndrome.

Palavras-chave: síndrome de joubert, ciliopatias, obesidade, nutrição, estado nutricional.

Abstract

Joubert syndrome (JSS) is characterized by a congenital malformation of the brainstem and agenesia or hypoplasia of the cerebellar vermis (molar tooth sign) that can lead to an abnormal breathing pattern, nystagmus, hypotonia, ataxia, and delayed motor development. It is an autosomal recessive inherited disease, to date, pathogenic variants in 34 genes have been associated such as CEP290, TMEM67, and a loci on chromosome 9q34 (INPP5E).

The syndrome is considered a ciliopathy, a fact that may be related to hyperphagia and obesity, thus, the aim of this review was to identify how the syndrome can affect the nutritional status. Through literature review, searches were made in electronic databases (Pubmed, Scielo, Researchgate, ASBRAN, Digital Library of Theses and Dissertations of USP) produced from 2004 to 2022 using the

keywords: Joubert syndrome, Ciliopathies, Obesity, Nutritional status. Due to the lack of articles related to the theme, we conducted research on similar syndromes to obtain elements of comparison. At the end of the analysis we found that the recognition of JS as a ciliopathy clarified how the syndrome, as well as other syndromes and ciliopathies, can trigger hyperphagia, overweight and/or obesity. Therefore, it will be necessary to discuss in the future the role of the nutritionist and which dietary preventive and treatment measures can be used for the different pathologies associated with the syndrome.

Keywords:

joubert syndrome, ciliopathies, obesity, nutrition, diet therapy, Nutritional status.

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Joubert (SJ) e distúrbios relacionados (JSRD) são um grupo de síndromes caracterizadas por uma malformação congênita do tronco cerebral e agenesia ou hipoplasia do vérmis cerebeloso conhecida como sinal do dente molar, a prevalência estimada é de aproximadamente 1/100.000 nascidos vivos, embora esses números possam representar uma subestimação. Entre os sintomas de diagnóstico estão: taquipneia ou apneia episódica, movimentos oculares atípicos, padrão respiratório anormal, nistagmo, hipotonia, ataxia, em alguns casos, podem ocorrer convulsões, atraso no desenvolvimento motor dentre outros. Trata-se de uma doença de hereditariedade autossômica recessiva, e até o momento, variantes patogênicas em 34 genes são conhecidas por causar SJ, como a CEP290 (12q21), TMEM67 (8q22), e um loci nos cromossomos 9q34 (JBTS1).^{1,2}

Outras características às vezes presentes na Síndrome de Joubert incluem distrofia retiniana, hepatopatia, nefronoftise e polidactilia. Estudos mais recentes abordam que a SJ é considerada uma ciliopatia, que pode ser confirmada pela disfunção do cílio primário não móvel encontrado na maioria das células. Dentre os genes e dois loci nos cromossomos 9q34 (INPP5E) e 11p12-q13 (TMEM216) associados à doença até o momento, sua maioria de genes codificam proteínas que constituem o cílio primário ou as proteínas reguladoras e fatores de transcrição envolvidos em seu desenvolvimento e função.³

Esse estudo teve como objetivo identificar de que forma a alimentação e a nutrição de pacientes portadores da Síndrome de Joubert pode ser prejudicada, tendo em vista as

variadas possibilidades de patologias associadas à síndrome. Por se tratar de uma ciliopatia, a SJ pode também estar relacionada a quadros de hiperfagia, assim, a hipótese é que a fisiopatologia da síndrome esteja diretamente relacionada com consumo alimentar excessivo, podendo causar em alguns casos obesidade. A partir dos dados coletados podemos iniciar uma investigação acerca dos aspectos nutricionais de indivíduos portadores da Síndrome, já que é um assunto pouco discutido na literatura. Os estudos na área investigam em sua grande maioria questões genéticas da SJ, assim, pesquisamos estudos voltados para área de nutrição, aspectos nutricionais e estado nutricional envolvendo portadores da síndrome, porém nenhum estudo foi encontrado, devido à falta de artigos relacionados ao tema diretamente, realizamos pesquisas sobre síndromes semelhantes para obtenção de elementos de comparação. A alimentação é parte da vida, e a forma com que nos alimentamos está relacionada a diversos fatores, incluindo sentimentos, culturas, religiões, política, saúde, algo essencial à sobrevivência, sendo necessária atenção por parte dos pesquisadores em seus mais amplos temas.

É de suma importância pensar no tratamento dietoterápico para as patologias que a Síndrome pode apresentar, sendo assim não existe uma dietoterapia voltada especialmente para a SJ, mas sim para as patologias que poderão ser desenvolvidas. Entretanto pode-se buscar métodos alimentares preventivos, até mesmo por alterações que podem ser vistas em estudos epigenéticos, por exemplo. A dietoterapia é imprescindível para tratamento de doenças, na contribuição para tratamento médico, prevenção de alterações nutricionais, restabelecimento do estado nutricional e prevenção do agravamento do estado nutricional.

2 MÉTODOS

O delineamento metodológico foi desenvolvido através de uma revisão bibliográfica narrativa no qual pesquisamos utilizando as seguintes palavras-chave: Síndrome de Joubert, Ciliopatias, Obesidade, Dietoterapia na obesidade, Aspectos nutricionais e Estado Nutricional em artigos, revistas, teses e dissertações eletrônicas produzidos de 2004 a 2022 em bases de dados eletrônicos (Pubmed, Scielo, Researchgate, ASBRAN, Google Acadêmico Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP). Ao todo foram avaliados 26 estudos entre

artigos, diretrizes e, devido à escassez de estudos relacionados ao tema, pesquisamos artigos sobre síndromes semelhantes para embasamento teórico.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Ciliopatias

Com o propósito de entender a complexidade envolvendo a SJ é necessário discutir sobre sua relação com as ciliopatias. Os cílios estão envolvidos em uma infinidade de processos biológicos, sendo que os cílios primários são geralmente imóveis (com exceção dos cílios nodais) e normalmente estão presentes como um único cílio por célula. Os cílios têm sido descritos em vários tipos de células, desde os túbulos renais até os neurônios e o cílio modificado do fotorreceptor da retina, possuem papéis importantes visto que são participantes de processos de sinalização. Há alguns anos atrás foi iniciado um maior aprofundamento acerca de como distúrbios categorizados como ciliopatias, estes estão em constante expansão e evidências sugerem que defeitos do cílio primário são de comum presença nesses distúrbios, presença essa que pode ser responsabilizada pela diversidade de fenótipos.⁵

As ciliopatias, abrangem uma variedade de distúrbios aparentemente distintos, dependendo dos órgãos mais gravemente afetados, alguns exemplos podem ser apresentados a seguir: nefronoftise (NPHP) e doença renal policística (PKD) ambas ciliopatias são definidas por patologias renais císticas, enquanto a amaurose congênita de Leber (LCA) é definida por seu fenótipo de degeneração retiniana de início precoce semelhante à retinite pigmentosa (RP).⁵ Hildbrandt⁶ afirma que essas tais doenças degenerativas de um único gene também incluem a Síndrome de Joubert e síndrome de Meckel como ciliopatias.

Muitos genes diferentes estão envolvidos na manutenção dos cílios, visto que os mesmos são disseminados, as mutações nesses genes afetam uma variedade de tecidos e sistemas de órgãos nos quais as funções do complexo cílio-centrossomo são críticas. Em resumo, as ciliopatias se enquadram como um grupo geneticamente heterogêneo de distúrbios que são causados por mutações em genes em que seus produtos se localizam no complexo cílio-centrossomo. Seus fenótipos variam entre doença renal cística e cegueira a

fenótipos neurológicos, obesidade e diabetes devido às proteínas alteradas. Existe uma característica comum entre as ciliopatias, que é o fato de que os produtos gênicos relevantes para a doença serem expressos nos cílios primários ou centrossomos.⁶

Lancaster e Glesson⁵ abordaram a Síndrome de Bardet-Biedl (BBS), um distúrbio de fenótipo composto que exhibe obesidade, rins císticos e RP, enquanto as síndromes de Meckel-Gruber (MKS) e Joubert (SJ) exibem malformações cerebrais. Os autores afirmaram que estes são exemplos de fenótipos associados ao cílio podem estar associados a uma infinidade de outros defeitos em uma variedade de órgãos afetados, levando a novas classificações (síndrome cerebelo-óculo-renal, CORS) e uma nova apreciação por possíveis mecanismos moleculares semelhantes; assim como observamos nas características da Síndrome de Joubert.

As áreas rombencéfalo-metencéfalo, são responsáveis por diversas funções e sinalizações neuronais, em consonância os cílios neuronais que, são onipresentes e são especialmente abundantes no hipocampo, desenvolvendo cerebelo, bulbo olfatório e hipotálamo.⁵ O fato de a SJ ser caracterizada por uma malformação neste segmento, pode estar relacionado ao fato de a síndrome ter sido recentemente considerada uma ciliopatia, os defeitos em cílios primários neuronais explicariam algumas complicações observadas no início deste estudo, e ainda levantam a necessidade de se investigar o papel dos cílios neuronais no ganho de peso e obesidade, e como estes poderiam afetar um indivíduo com a Síndrome.

Para avaliar os dados que sugerem que há uma conexão entre disfunção ciliar e obesidade, e a importância dos cílios Davenport,⁷ utilizaram alelos condicionais de dois genes ciliogênicos (*Tg737* e *Kif3a*) para induzir sistemicamente a perda de cílios em adultos. Encontraram que ocorre patologia renal cística nos mutantes, mas além disso os camundongos mutantes condicionais dos cílios tornam-se obesos, hiperfágicos e apresentavam níveis elevados de insulina, glicose e leptina séricas.

Ambos os mutantes condicionais *Kif3a* e *Tg737* adultos masculinos e femininos *exibiram* um *aumento* no peso corporal logo após a administração de tamoxifeno. O ganho de peso nesses mutantes foi principalmente devido à hiperfagia, a dieta dos machos *Kif3a*-cKO foi restringida a 4,0g de alimento/dia, semelhante ao consumo de alimentos por irmãos de ninhada de controle em período e idade semelhantes. Esses mutantes não

tiveram mudanças significativas no peso corporal inicialmente, no entanto, a liberação dessa restrição alimentar resultou em um rápido aumento de peso.

A obesidade induzida por hiperfagia levantou a possibilidade de que o comportamento alimentar anormal possa ser devido à perda da função ciliar nos neurônios. Para testar essa hipótese, os autores cruzaram os mutantes condicionais dos cílios com os camundongos *synapsin1-cre* (*Syn1-cre*) Embora não tenha ocorrido rapidamente quanto visto linhagem específica (*CAGG-Cre*), mutantes de cílios masculinos e femininos gerados com *Syn1-cre* tornam-se obesos. A perda “sistêmica” de cílios em mutantes *Kif3a* e *Tg737* ainda alimentados também resultou em níveis elevados de leptina, bem como níveis elevados de glicose sérica em jejum e insulina semelhante ao diabetes tipo II.⁷

Através de um estudo individual, Parisi⁸ afirma a existência do risco significativo do desenvolvimento da obesidade no início da puberdade segundo observações pessoais dela. Ainda reafirma que essa condição não seria algo espantoso, devido às semelhanças ocorridas em distúrbios ciliares nas quais a obesidade é uma característica, e de acordo com o recente reconhecimento das mutações em genes como o *INPP5E*.^{9,10} Em uma nova atualização de estudo, Parisi³ aborda que a obesidade pode estar aumentada na SJ, e sugere uma associação com o distúrbio ciliar BBS; as variantes patogênicas identificadas no *INPP5E* tanto na síndrome JS quanto na síndrome MORM (retardo mental , obesidade, distrofia retiniana e micropenis) dados de outros autores reforçam essa associação. Novamente vemos que pode ser confirmado que a Síndrome de Joubert é uma ciliopatia que pode entrar na lista de síndromes causadoras de sobrepeso/obesidade.

Ciliopatias	Genes	Condições agudas/crônicas
Síndrome de Joubert	CEP290, INPP5E, TMEM67, NPHP1	Neurodesenvolvimento comprometido, hipotonia, distúrbios do sono, distrofia retiniana, doenças renais, doenças hepáticas, desenvolvimento psicomotor atrasado, comportamentos instáveis.
Síndrome de Prader-Willi	SIM1	Neurodesenvolvimento comprometido, hipotonia,

		distúrbios do sono, obesidade, desenvolvimento psicomotor atrasado, comportamentos instáveis, diabetes, hiperfagia
Síndrome de Bardet-Biedl	CEP290	Distrofia retiniana, doenças renais, doenças hepáticas, obesidade, comportamentos instáveis,
Síndrome MORM	INPP5E	Neurodesenvolvimento comprometido, distrofia retiniana, doenças renais, obesidade, comportamentos instáveis
Síndrome de Meckel-Gruber (MKS)	CEP290, TMEM67, RPGRIP1	Neurodesenvolvimento comprometido, doenças renais, doenças hepáticas,
Alstrom	ALMS1	Neurodesenvolvimento comprometido, obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2, distrofia retiniana, doenças renais, doenças hepáticas, desenvolvimento psicomotor comprometido
Síndrome de Senior Loken -Nefronoftise	NPHP1, CEP290	Obesidade, distrofia retiniana, doenças renais, doenças hepáticas,

Tabela 1. Abordagem de algumas ciliopatias, os genes em comum entre as mesmas em sua maioria obesogênicos e patologias associadas.

3.2 Formas genéticas da obesidade

A obesidade é uma doença metabólica crônica e multifatorial, são considerados diversos fatores para o desenvolvimento da mesma, existem diferentes estratégias como estudos de associação, análise de varredura genômica, estudo das formas monogênicas de

obesidade e de síndromes genéticas com anomalias do desenvolvimento associadas à obesidade. Os estudos sugerem uma associação de variantes comuns de genes candidatos com fenótipos de obesidade ou relacionados a ela, entretanto não equivalem a uma grande porcentagem de variação no peso e Índice de Massa Corporal (IMC), logo, pode-se considerar as diferentes variantes genéticas; as diferentes mutações raras em conjuntos de genes; a combinação de ambos e os fatores ambientais.⁹

Dentre as formas de classificação dos tipos de obesidade a nível genético, segundo Ginete¹¹ estão: obesidade sindrômica, obesidade monogênica não sindrômica e obesidade poligênica ou multifatorial. A obesidade sindrômica não é a causa, mas sim uma das características fenotípicas de doenças sindrômicas, como síndrome de Prader-Willi, a síndrome de Bardet-Biedl ou a osteodistrofia hereditária de Albright, e mais de 100 síndromes estão agora associadas à obesidade. Além da obesidade, as síndromes são acompanhadas habitualmente por problemas cognitivos, dismorfismos e distúrbios específicos de órgão.

A obesidade monogênica é rara, grave e de início precoce associada a distúrbios endócrinos, por hereditariedade dominante ou recessiva, resultante de uma mutação patogênica em genes com um papel essencial na manutenção da homeostase energética, principalmente, pela mutação de genes participantes na via leptina-melanocortina.¹² Ambos os tipos são raros e dizem respeito a uma pequena porcentagem dos diagnósticos na Europa.¹¹

Por fim, a obesidade oligogênica é diretamente ligada ao receptor de melanocortina 4 (MC4R), é caracterizada por uma gravidade variável da obesidade, parcialmente dependente de fatores ambientais e da ausência de um fenótipo específico. Este tipo de obesidade é responsável por 2-3% da obesidade em adultos e crianças.

As ciliopatias estão englobadas nos fatores de risco que podem propiciar a obesidade assim como foi demonstrado, Davenport *et al.*⁷ estudaram sobre os papéis dos cílios neuronais e descreveram uma obesidade impressionante em camundongos com ruptura dos cílios hipotalâmicos que é particularmente aplicável ao fenótipo de obesidade visto na(BBS). Dados antigos sugeriam que havia uma conexão entre disfunção ciliar e obesidade, como evidenciado pela descoberta de que proteínas associadas a síndromes de obesidade humana, como Alström (ALMS) e BBS, se localizam nessa organela.

Dado esse fato, os autores buscaram avaliar mais diretamente a importância dos cílios na vida pós-natal, para induzir sistemicamente a perda de cílios em adultos. Notou-se que os camundongos mutantes condicionais dos cílios tornaram-se obesos, hiperfágicos e apresentavam níveis elevados de insulina, glicose e leptina sérica. Além desses resultados, foi definido onde os cílios do corpo são necessários para a homeostase energética normal, interrompendo os cílios nos neurônios em todo o Sistema Nervoso Central (SNC) e nas células que expressam proopiomelanocortina (POMC) no hipotálamo, ambos resultando em obesidade. Concluindo assim que os cílios neuronais funcionam em uma via que regulam as respostas de saciedade, dado que também é de grande valia nesse estudo.

3.3 Genes JBTS e obesidade

Vários genes estão envolvidos na JS, no presente trabalho, focaremos no gene JBTS1/INPP5E. O INPP5E é encarregado de hidrolisar o fosfatidilinositol (PtdIns), 5-fosfato de PtdIns(3,4,5)P3 e PtdIns (4,5) P2. A sinalização de PtdIns é fortemente regulada tanto espacialmente quanto temporalmente por PtdIns quinases e fosfatases localizadas subcelularmente, que alteram dinamicamente os eventos de sinalização a jusante.⁹ As mutações no gene INPP5E, ocorridas na SJ podem resultar em proporções de PtdIns celulares alteradas, visto que o INPP5E se localiza nos cílios dos principais órgãos afetados pela SJ e podem promover desestabilização nas respostas à estimulação; ou seja, existe uma ligação entre a sinalização de PtdIns com os cílios primários (participantes de processos de sinalização), já citados neste estudo.

Bielas et. al⁹ observaram que em 25 famílias consanguíneas com SJ estudadas foi identificado o gene INPP5E como mutado em cada família ligada a JBTS1, sugerindo que essas mutações podem alterar a atividade enzimática. Ademais, o aumento da sensibilidade ciliar, a estimulação do fator de crescimento e a entrada prematura do ciclo celular provavelmente afetam a estabilidade ciliar, resultando em ciliopatias.⁹

Estudos mostram que nas formas genéticas raras de obesidade são encontrados diversos genes que também são participantes da SJ. O gene CEP290 (JBTS5) está entre eles nas formas sindrômicas de obesidade por Huvonne¹³. Ainda, é considerado uma nova variante detectada que consta na lista de variantes que constituem potenciais alelos de risco para a obesidade, segundo Ginete¹² assim como o gene TMEM67 (JBTS6), identificado na lista de potenciais alelos de risco com associação à obesidade.¹¹ Segundo a autora, em

todas as amostras da análise foram identificadas várias variantes que constituem fatores de risco com associação à obesidade (entre 3 e 12 variantes por indivíduo), podendo influenciar o desenvolvimento deste fenótipo nestes indivíduos.¹¹

Bielas et al.⁹ descobriram que resíduos alterados são capazes de alterar a especificidade do substrato PtdIns, e para investigar possíveis conexões com ciliopatias, examinou a localização do INPP5E em células com cílios bem descritos, encontrando INPP5E imediatamente adjacente à base do cílio. Os dados observados sugerem que o INPP5E se localiza predominantemente no cílio primário durante a interfase nas linhagens celulares testados.

Para dar continuidade na associação com as ciliopatias, Bielas et al.⁹ identificaram órgãos afetados em SJ de um camundongo transgênico e obteve-se a localização dos cílios em cada um: nos túbulos coletores renais, no cerebelo em desenvolvimento, no parênquima na grande maioria dessas células. Ainda uma localização ciliar semelhante foi observada nos ductos biliares hepáticos, na região adjacente ao corpo basal e conectando o cílio nas células fotorreceptoras da retina), o que leva a concluir portanto que o INPP5E está predominantemente localizado adjacente ou dentro do cílio em cada um dos principais órgãos afetados na SJ.

Os autores concluíram em seus dados que mutações hipomórficas em *INPP5E* levam a SJ, sendo a primeira evidência de uma ligação entre a sinalização de PtdIns e as ciliopatias, e complementam a importância de determinar se os defeitos de desenvolvimento observados na SJ são o resultado de defeitos na manutenção dos cílios ou devido a uma interrupção mais amplamente definida na sinalização de PtdIns.⁹

Ainda relataram que existem estudos anteriores que teriam sugerido essas possíveis conexões entre a sinalização de PtdIns e o cílio; em Camundongos mutantes Tubby analisaram fenótipos semelhantes a cílios e a proteína codificada a partir do gene mutante se ligava a PtdIns específicos, incluindo PtdIns 3,4,5 (P3).⁹ Ademais, a síndrome de Bardet-Biedl compartilha características de ciliopatia semelhantes à SJ, e a proteína BBS5 pode se ligar a PtdIns. Embora tenham sido obtidas tais informações, as presentes descobertas de Bielas et al.⁹ seriam as primeiras, até onde se sabe, a implicar diretamente na conversão enzimática defeituosa na classe PtdIns.

3.4 Alterações em hormônios orexígenos

Sabemos a importância de se considerar as variantes genéticas que contribuem para a predisposição à obesidade, estas têm sido discutidas através de estudos de associação genômica ampla (GWAS). Entre elas a mais fortemente associada à obesidade em múltiplas populações, um polimorfismo presente dentro de um íntron do gene *FTO* que predispõe à obesidade com uma razão de chances de 1,3 a 1,7, o que se traduz em um ganho de peso de 2 a 3 kg. Vaisse et al.¹⁴ discutiram como polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) associado a *FTO* pode impactar um gene vizinho, *RPGRIP1L*, causando obesidade grave, tanto em humanos quanto em camundongos.

Devemos considerar que mutações podem alterar vias hormonais que controlam a fome-saciedade estas que também levam ao ganho de peso como dito anteriormente, dentre as mutações mais importantes é preciso citar: mutações em genes da leptina (*LEP*), receptor da leptina (*LEPR*), POMC, pró hormônio convertase e receptor-4 da melanocortina (*MC4R*) ao regular o apetite podem causar obesidade devido a hiperfagia.⁹

Fato que se confirma quando Vaisse et al.¹⁴ afirmam que a análise de genes únicos fornece informações sobre como os estoques de energia são regulados em resposta ao acesso variável à nutrição e às demandas de gasto de energia. Tratam-se dos mesmos genes únicos abordados por Santos¹¹ e considera-se como novidade o *SIM1*, todos componentes do sistema leptina-melanocortina.

Mutações ocorridas no *MC4R* são a causa mais comum de obesidade monogênica, entretanto, pouco se sabe sobre os mecanismos moleculares e celulares que envolvem a manutenção do balanço energético nos neurônios que expressam *MC4R*. Ao que se sabe, o *MC4R* se localiza no cílio primário, motivo que levou Wang et al.¹⁵ a levantar a questão de saber se o *MC4R* funciona nessa organela.

A leptina é um hormônio que atua na sinalização energética, por um sinal aferente que permite ao cérebro detectar o nível de estoques de energia. Sua diminuição nos níveis informam também a diminuição do armazenamento de gordura resultante de um balanço energético negativo e efeitos compensatórios no apetite e no gasto energético que podem reabastecer os estoques e restabelecer o balanço energético.¹³

Esta via é ativada após a libertação sistêmica da *LEP* e sua subsequente interação com o *LEPR*, localizado na superfície dos neurônios da região do núcleo arqueado do hipotálamo (*ARC*). Os neurônios POMC se encontram situados no *ARC*, e são ativados pela leptina e pela insulina produzindo hormônio estimulante α -melanócito (α -MSH), este que

ativa o MC4R, resultando num sinal de saciedade. Um grupo diferente de neurônios, que expressam neuropeptídeo Y (NPY) e AGRP (peptídeo relacionado a agouti), produz moléculas que atuam como potentes inibidores da via de sinalização MC4R. Várias mutações em genes envolvidos na via leptina/melanocortina são responsáveis por obesidade grave e precoce.¹³

O MC4R é regulado por 2 ligantes endógenos, um agonista anorexígeno, o α -MSH e um antagonista/agonista inverso orexígeno, peptídeo relacionado a agouti (AgRP). Pode ser encontrado em várias populações neuronais, mas sua expressão no núcleo paraventricular do hipotálamo (PVN) é necessária e suficiente para a regulação da ingestão alimentar e do peso corporal.¹⁴

Visto que os níveis de leptina são proporcionais à massa gorda, a alegação de que o MC4R localiza-se nos cílios primários neuronais sugere que a sinalização dos cílios primários dos neurônios que expressam MC4R é um passo limitante na detecção de reservas de energia e modulação condicional de ingestão de energia. Ao fim dos estudos Wang et al.¹⁵ salientam que apesar da hipótese trazida por eles, a resistência à leptina foi considerada uma consequência, e não uma causa, da obesidade nesta análise, sugerindo que a disfunção de um efector a jusante da leptina pode ser responsável pela obesidade associada à ciliopatia.

3.5 A importância do cuidado nutricional na Síndrome de Joubert

Mediante as informações apresentadas, se faz necessário pensar no cuidado às pessoas afetadas pela SJ, sendo necessárias intervenções não só nutricionais, mas também cuidados de uma equipe multidisciplinar, a fim de oferecer todo suporte necessário a quem precisa, e como base do cuidado nutricional, podemos citar o documento de Sistematização do Cuidado de Nutrição criado pela Associação Brasileira de Nutrição (ASBRAN)¹⁶, além de considerar materiais de prevenção e promoção à saúde como o Guia Alimentar para a população Brasileira (2ª edição)¹⁷, Guia Alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos¹⁸ e os demais documentos e como as diretrizes nacionais e internacionais para tratamento de obesidade e patologias associadas como por exemplo a ABESO,¹⁹ Diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose²⁰, Diretrizes diabetes²¹ entre outras.

Os aspectos nutricionais de forma geral dizem respeito à finalidade a que o alimento possui de fornecer ao organismo humano energia e nutrientes necessários à formação e manutenção do corpo, tais como: carboidratos, proteínas, gorduras, sais minerais, vitaminas e água e o equilíbrio destes. Existem fatores determinantes relacionados à alimentação assim como à obesidade, fatores biológicos e fisiológicos relacionam-se à necessidade calórica e de macronutrientes e micronutrientes, e à ação de hormônios de fome e saciedade, entre outros.

A obesidade além de se tratar de uma doença metabólica crônica e multifatorial, pode demonstrar ocorrência de alterações que frequentemente a associam à síndrome metabólica (SM), a SM nada mais é do que a combinação de obesidade central e diferentes distúrbios metabólicos, como resistência à insulina, hipertensão e dislipidemias.^{22,23,24} Como bem sabemos trata-se de uma condição em que a dietoterapia deve ser utilizada indispensavelmente, e para seu possível tratamento e/ou reversão e prevenção, necessitando um conjunto de ações que envolvem mudanças no estilo de vida, como exemplos clássicos exercício físico e dieta, além de outras estratégias para maior eficiência, o que nos leva a afirmar a necessidade do cuidado nutricional voltado para indivíduos com potencial risco de desenvolvimento de obesidade.

A dietoterapia é imprescindível no tratamento de doenças, na contribuição para tratamento médico, prevenção de alterações nutricionais, restabelecimento do estado nutricional e prevenção do agravamento do estado nutricional. Para determinação de escolhas dietoterápicas também devem ser considerados fatores de diagnóstico da doença e momento evolutivo da doença; síndrome fisiopatológica concomitante; medicamentos em uso e suas interações drogas versus nutrientes; necessidades energéticas, de macro e micronutrientes de cada indivíduo; estado e integridade do aparelho digestivo do paciente, como a microbiota intestinal que pode interferir de forma positiva ou negativa no controle da obesidade.

Os tratamentos preventivos devem ser trabalhados com esses indivíduos, baseando-se nas possíveis patologias que podem ser instaladas e que podem ser evitadas através da alimentação, procurar abordar estratégias em Educação Alimentar e Nutricional pois essas podem ser eficazes neste quesito, abordando de forma completa os hábitos alimentares saudáveis que no geral podem trazer benefícios à saúde da população como um todo. Cada dieta será adaptada aos portadores segundo a patologia que poderá ser

desenvolvida pela síndrome, por exemplo no desenvolvimento de doenças renais, a dietoterapia será voltada para essa patologia, no caso abordado neste estudo, a dietoterapia seria voltada para o tratamento da obesidade.

Muitos estudos têm demonstrado efeitos benéficos das dietas baseadas em balanço energético negativo, dietas mediterrâneas, ácidos graxos n-3, capacidade antioxidante total, frequência de refeições, tipo e porcentagem de carboidratos, índice glicêmico ou carga glicêmica, teor de fibra alimentar e compostos bioativos têm sido sugeridas como abordagens eficazes no tratamento da SM.²² Há evidências de que perdas de peso moderadas (5-10% do peso inicial) em conjunto com tratamentos convencionais, através de abordagens nutricionais, farmacológicas e atividade física promovem benefícios metabólicos.²³

As escolhas alimentares individuais e populacionais são influenciadas por diversos fatores como: fatores biológicos, sensoriais, socioeconômicos, culturais e psicológicos, e também são dependentes de determinantes como o acesso e disponibilidade do alimento. Logo, ao determinarmos um tipo de padrão alimentar de prevenção e/ou tratamento, o nutricionista como profissional da saúde deve considerar tais determinantes para assim determinar qualquer tipo de prescrição dietética, considerando ainda não só a alimentação voltada para os nutrientes de forma isolada, mas sim considerando os aspectos socioculturais alimentares e afetivos que envolvem o ato de se alimentar assim como discorre o Guia Alimentar para a População Brasileira.

4 CONCLUSÃO

Tendo em vista as análises realizadas dos estudos, conclui-se que a Síndrome de Joubert ainda é pouco discutida por cientistas quando comparada com outras síndromes, principalmente quando se diz respeito aos determinantes patológicos e sociais que podem afetar os aspectos nutricionais de indivíduos portadores da Síndrome. O reconhecimento da SJ como ciliopatia esclarece diversos fatores essenciais para a melhor compreensão desses aspectos, como por exemplo aos dados que sugerem que a SJ assim como outras síndromes e ciliopatias podem desencadear hiperfagia, sobrepeso e/ou obesidade a depender da forma genética desse determinado tipo de obesidade.

Em adição às demais análises, apesar de não citados e aprofundados neste estudo, há mais genes da SJ que podem ser significativos no ganho de peso podendo ser observados em estudos do gene AHI1²⁵, que está diretamente relacionado com as características autistas na SJ; e o gene RPGRIP1L²⁶ normalmente característico em pacientes com síndrome de Joubert e nefronoftise, patologia esta que também pode levar ao ganho de peso ou obesidade.

Portanto, podemos indagar que são imprescindíveis a realização de mais estudos sobre a Síndrome de Joubert que sejam voltados para a nutrição, e o cuidado nutricional na Síndrome de Joubert em detrimento dos riscos obesogênicos afetados por genes, vias hormonais, características comportamentais e até mesmo ambientais envolvidos. Discutindo sobre o papel do nutricionista e quais as condutas dietoterápicas de prevenção e tratamento que podem ser empregadas para as diferentes patologias associadas à síndrome.

REFERÊNCIAS

1. Sarikaya B, Akpınar E, Karlı-Oğuz K, Cil B. Joubert syndrome: magnetic resonance imaging findings [Internet]. 2004 [cited 2022 Aug 22]. Disponível em: http://www.neuroanatomy.hacettepe.edu.tr/2004/030_031.pdf
2. ALL. Orphanet: Search a disease [Internet]. Orpha.net. 2020 [cited 2022 Aug 22]. Disponível em: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=1022
3. Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome [Internet]. Nih.gov. University of Washington, Seattle; 2017 [cited 2022 Aug 22]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1325/>
4. Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. Orphanet Journal of Rare Diseases [Internet]. 2010 Jul 8 [cited 2022 Aug 22];5(1). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2913941/>
5. Lancaster MA, Gleeson JG. The primary cilium as a cellular signaling center: lessons from disease. Current Opinion in Genetics & Development [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Aug 22];19(3):220–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2953615/>
6. Hildebrandt F, Benzing T, Katsanis N. Ciliopathies. Schwartz RS, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2011 Apr 21 [cited 2022 Aug 25];364(16):1533–43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3640822/>
7. Davenport JR, Watts AJ, Roper VC, Croyle MJ, van Groen T, Wyss JM, et al. Disruption of Intraflagellar Transport in Adult Mice Leads to Obesity and Slow-Onset Cystic Kidney Disease. Current Biology [Internet]. 2007 Sep [cited 2022 Aug 22];17(18):1586–94. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2084209/>
8. Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics [Internet]. 2009 Nov 15 [cited 2022 Aug 22];151C(4):326–40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19876931/>
9. Bielas SL, Silhavy JL, Brancati F, Kisseleva MV, Al-Gazali L, Sztriha L, et al. Mutations in INPP5E, encoding inositol polyphosphate-5-phosphatase E, link phosphatidylinositol signaling to the ciliopathies. Nature Genetics [Internet]. 2009 Aug 9 [cited 2022 Aug 22];41(9):1032–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19668216/>
10. Jacoby M, Cox JJ, Gayral S, Hampshire DJ, Ayub M, Blockmans M, et al. INPP5E mutations cause primary cilium signaling defects, ciliary instability and ciliopathies in human and mouse. Nature Genetics [Internet]. 2009 Aug 9 [cited 2022 Aug 25];41(9):1027–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19668215/>
11. Santos MFM. Estudos genéticos de síndromes associadas a obesidade [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2014. Disponível em:

https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/41/41131/tde-26082014-155459/publico/Mauren_Santos_SIMP.pdf

12. Catarina A, Ginete H, Brito M. Instituto politécnico de lisboa escola superior de tecnologia da saúde de lisboa genética da obesidade estudo de marcadores moleculares [Internet]. [cited 2022 Aug 22]. Disponível em: https://repositorio.ipl.pt/bitstream/10400.21/12522/1/Genetica%20da%20obesidade_e_estudo%20de%20marcadores%20moleculares.pdf
13. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obesity Facts* [Internet]. 2016 [cited 2022 Aug 22];9(3):158–73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5644891/>
14. Vaisse C, Reiter JF, Berbari NF. Cilia and Obesity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [Internet]. 2017 Jan 17 [cited 2022 Aug 22];9(7):a028217. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5495057/>
15. Wang Y, Bernard A, Comblain F, Yue X, Paillart C, Zhang S, et al. Melanocortin 4 receptor signals at the neuronal primary cilium to control food intake and body weight. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 2021 May 3 [cited 2022 Aug 22];131(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33938449/>
16. Marcia Samia Pinheiro Fidelix. Manual orientativo: Sistematização do Cuidado de Nutrição. São Paulo: Associação Brasileira de Nutrição, 2014.
17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Guia alimentar para a população brasileira. 2ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Dez passos para uma alimentação saudável: guia alimentar para crianças menores de dois anos: um guia para o profissional da saúde na atenção básica. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.
19. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2016. 4 ed. São Paulo: Companygraf; 2016.
20. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose 2017. Rio de Janeiro: Editora Catasonho; 2017.
21. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020. Clannad; 2019.
22. de la Iglesia R, Loria-Kohen V, Zulet M, Martinez J, Reglero G, Ramirez de Molina A. Dietary Strategies Implicated in the Prevention and Treatment of Metabolic Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2016 Nov 10 [cited 2022 Aug 25];17(11):1877. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5133877/>
23. Pedrosa IV, Burgos MGP de A, Souza NC, Morais CN de. Aspectos nutricionais em obesos antes e após a cirurgia bariátrica. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões* [Internet]. 2009 Aug [cited 2022 Aug 25];36(4):316–22. Available from: <https://www.scielo.br/j/rcbc/a/QMrsX6G873XTCgqDGDkMz5x/?lang=pt>
24. de Azevedo FR, Cristina Brito B. Influência das variáveis nutricionais e da obesidade sobre a saúde e o metabolismo. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet].

- 2012 Nov [cited 2022 Aug 25];58(6):714–23. Available from:
<https://www.scielo.br/j/ramb/a/fkfJLYTsZzi7tYfkq7qkpVN/?lang=en>
25. Parisi MA. AHI1 mutations cause both retinal dystrophy and renal cystic disease in Joubert syndrome. *Journal of Medical Genetics* [Internet]. 2005 Sep 9 [cited 2022 Aug 22];43(4):334–9. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2563230/>
26. (5) (PDF) OBESIDADE GENÉTICA NÃO SINDRÔMICA: HISTÓRICO, FISIOPATOLOGIA E PRINCIPAIS GENES. *ResearchGate* [Internet]. 2022 [cited 2022 Aug 25]; Available from:
https://www.researchgate.net/publication/361584602_OBESIDADE_GENETICA_NAO_SINDROMICA_HISTORICO_FISIOPATOLOGIA_E_PRINCIPAIS_GENES