

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

AYMEE FERNANDA GROS

**VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À DIABETES MELLITUS 2  
EM POPULAÇÕES BRASILEIRAS**

**CURITIBA  
2023**

**Aymee Fernanda Gros**

**VARIANTES GENÉTICAS ASSOCIADAS À DIABETES MELLITUS 2  
EM POPULAÇÕES BRASILEIRAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
ao Curso de Biomedicina, Setor de Ciências  
Biológicas, Universidade Federal do Paraná,  
como exigência parcial para obtenção do grau de  
Bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Profa. Dra. Márcia Holsbach Beltrame

**CURITIBA  
2023**

***À minha avó, Normalita,***  
*que me ensinou o valor da memória familiar,*  
*seja ela nossa ou dos outros.*

*Te amarei para sempre.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Oxalá, à Iemanjá, a Oxóssi, e a todos os orixás e guias que me sustentaram nesse caminho.

À Professora Dra. Márcia Holsbach Beltrame, pela orientação e por me apresentar a Genética de Populações, área pela qual me apaixonei.

Aos colegas do LGMH, em especial Iriel, Natalie e Priscila por me ensinarem tudo aquilo que eu sei de biologia molecular, análises bioinformáticas e bancada.

À Karen, Heloise e Carolina, por estarem presentes ao longo de todos esses anos, me apoiando, incentivando e não me deixando desanimar nos maus momentos.

Ao meu irmão Pedro, pelo companheirismo e pelas conversas com assuntos intermináveis.

Aos meus pais, Valdir e Soraia, que sempre lutaram para que eu tivesse a melhor educação e nunca deixaram que me faltasse afeto e amor.

Aos meus avós, Celso e Normalita, por serem a luz dos meus dias e razão da minha busca incessante na preservação das memórias e tradições familiares.

*“O caminho no estado selvagem não existe;  
não é coisa de saber;  
faz-se na ocasião da marcha através da floresta ou do campo,  
e em certa direção; aquele que o tem e o dá,  
é realmente senhor do caminho”.*

José de Alencar

## RESUMO

A Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) caracteriza-se pela elevação e sustentação dos níveis de glicemia (maior ou igual a 126 mg/dL, em jejum), resultante da baixa produção ou resistência ao hormônio insulina. Estima-se que 60% dos casos ainda não foram detectados, e que aproximadamente 75% dos indivíduos com o quadro possuem histórico familiar. A herdabilidade estimada da DM2 é de 47%. O Brasil é o sexto país com o maior número de diabéticos. A doença é, ainda, a sétima causa de morte no país, resultado de complicações como a doença vascular, que representa metade das mortes relacionadas a DM2. Há, ainda, complicações que impactam a vida do paciente, como a perda da sensibilidade nas extremidades, nefropatia e complicações oculares, como glaucoma, catarata e retinopatia diabética. Em especial, nota-se uma maior incidência da doença em populações de ascendência africana. No Paraná, enquanto a taxa geral de prevalência é de 19,7%, na população negra ultrapassa os 30%. Sendo uma doença multifatorial, é importante encará-la através de seus aspectos nutricionais, de acesso à saúde e genéticos, no qual se focou o presente trabalho. Nas duas comunidades estudadas (Restinga e Feixo), cerca de 20% dos participantes relataram possuir DM2, e 3% dos que não relataram diabetes tiveram taxa de glicemia acima do valor de corte em exames realizados no último trimestre de 2021. Os objetivos do estudo foram delinear estratégias para investigar se a alta incidência de DM2 nas comunidades quilombolas do Feixo e da Restinga pode estar ligada a fatores genéticos; organizar os dados dos participantes da pesquisa em heredogramas, que possam fornecer direcionamento para uma futura análise genômica desses indivíduos; elencar polimorfismos associados a Diabetes tipo 2 de maior interesse na população negra; e realizar as análises de equilíbrio de Hardy-Weinberg e de desequilíbrio de ligação nesses SNPs. Para a identificação dos SNPs foram utilizados dados de microarranjo genômico Infinium® CoreExome-24 v1.1 BeadChip (® illumina) previamente realizado em uma amostra da população brasileira. A partir de um artigo de meta-análise, elencou-se 1673 SNPs (*single nucleotide polymorphisms*), dos quais 196 foram genotipados no microarranjo. Analisou-se, então as frequências alélicas encontradas entre negros, brancos, indígenas e amarelos e entre as regiões norte, nordeste, sul, sudeste e centro-oeste utilizando o software Plink. Foram identificados 67 SNPs associados à DM2 e cujas frequências são significativamente mais altas em negros do que em brancos. Dados de 96 indivíduos residentes ou familiares de residentes da comunidade da Restinga resultaram em 18 heredogramas e de 244 da Restinga, em outros 44 arquivos. Na população preta/parda identificou-se 5 SNPs que não estavam em equilíbrio de HW, enquanto na população preta, todos se encontravam em equilíbrio. Já a análise de desequilíbrio de ligação permitiu identificar 3 pares de SNPs em DL nas populações preta e do sul, e 20 nas populações preta/parda e do sul.

Palavras-chave: Quilombos. SNPs. Diabetes.

## ABSTRACT

Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) is characterized by elevated and sustained blood glucose levels (greater than or equal to 126 mg/dL, fasting), resulting from low production or resistance to the hormone insulin. It is estimated that 60% of cases have not yet been detected, and that approximately 75% of individuals with the condition have a family history. The estimated heritability of DM2 is 47%. Brazil is the sixth country with the highest number of diabetics. The disease is also the seventh cause of death in the country, resulting from complications such as vascular disease, which represents half of deaths related to DM2. There are also complications that impact the patient's life, such as loss of sensitivity in the extremities, nephropathy and ocular complications, such as glaucoma, cataracts and diabetic retinopathy. In particular, there is a higher incidence of the disease in populations of African descent. In Paraná, while the general prevalence rate is 19.7%, in the black population it exceeds 30%. Being a multifactorial disease, it is important to view it through its nutritional, access to health and genetic aspects, on which this work focused. In the two communities studied (Restinga and Feixo), around 20% of participants reported having DM2, and 3% of those who did not report diabetes had a blood glucose level above the cutoff value in tests carried out in the last quarter of 2021. The objectives of the study were to outline strategies to investigate whether the high incidence of DM2 in the quilombola communities of Feixo and Restinga may be linked to genetic factors; organize data from research participants into pedigrees, which can provide guidance for future genomic analysis of these individuals; list polymorphisms associated with Type 2 Diabetes of greatest interest in the black population; and perform Hardy-Weinberg equilibrium and linkage disequilibrium analyzes on these SNPs. To identify SNPs, data from the Infinium® CoreExome-24 v1.1 BeadChip (® illumina) genomic microarray previously performed on a sample of the Brazilian population were used. From a meta-analysis article, 1673 SNPs (single nucleotide polymorphisms) were listed, of which 196 were genotyped on the microarray. The allele frequencies found among blacks, whites, indigenous people and yellows and between the north, northeast, south, southeast and central-west regions were then analyzed using the Plink software. 67 SNPs associated with DM2 were identified and whose frequencies are significantly higher in blacks than in whites. Data from 96 individuals residing or family members of residents of the Restinga community resulted in 18 pedigrees and 244 from Restinga, in another 44 files. In the black/brown population, 5 SNPs were identified that were not in HW balance, while in the black population, all were in balance. The linkage disequilibrium analysis allowed the identification of 3 pairs of SNPs in DL in the black and southern populations, and 20 in the black/brown and southern populations.

Keywords: *Quilombos*. SNPs. Diabetes.

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	PRINCIPAIS ROTAS DE COMÉRCIO DE ESCRAVOS ENTRE OS SÉCULOS XIV e XIX .....	4
FIGURA 2 -	DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS AUTODECLARADOS QUILOMBOLAS POR ESTADO DA FEDERAÇÃO.....	7
FIGURA 3 -	COMPOSIÇÃO DAS ILHOTAS DE LANGERHANS.....	9
FIGURA 4 -	SECREÇÃO DA INSULINA PELAS CÉLULAS BETA-PÂNCREÁTICAS POR MEIO DA REGULAÇÃO DE GLICOSE.....	10
FIGURA 5 -	METABOLISMO ENERGÉTICO DO FÍGADO EM JEJUM PROLONGADO OU EM DIABETES MELLITUS NÃO CONTROLADA.....	11
FIGURA 6 -	MODELO DE TABELA DE DADOS DOS SNPS SELECIONADOS PARA ANÁLISE POR FENÓTIPO E REGIÃO GEOGRÁFICA.....	17

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	COMUNIDADES QUILOMBOLAS DO PARANÁ.....	8
TABELA 2 -	SNPS RESULTANTES DA ANÁLISE DE FENÓTIPO E REGIÃO GEOGRÁFICA.....	19
TABELA 3 -	ANÁLISE DA ADERÊNCIA DOS GENÓTIPOS AO EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG POR FENÓTIPO.....	22
TABELA 4 -	ANÁLISE DA ADERÊNCIA DOS GENÓTIPOS AO EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG POR REGIÃO GEOGRÁFICA.....	25
TABELA 5 -	SNPS EM DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO NA POPULAÇÃO PRETA E NA REGIÃO SUL - P-VALUE.....	27
TABELA 6 -	SNPS EM DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO NA POPULAÇÃO PRETA / PARDA E NA REGIÃO SUL - P-VALUE.....	27

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>2 REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>3</b>
2.1 ESCRAVIDÃO.....	4
2.1.1 Tráfico ilegal.....	5
2.2 QUILOMBOS.....	5
2.2.1 A resistência negra e a formação dos quilombos.....	5
2.2.2 Quilombos da Lapa (PR).....	6
2.2.3 Remanescentes de quilombo.....	6
2.3 DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	9
2.3.1 Insulina.....	9
2.3.2 Fisiopatologia.....	10
2.3.3 Complicações.....	12
2.3.4 Epidemiologia.....	12
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>14</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	14
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>15</b>
4.1 PREPARO DOS HEREDOGRAMAS DAS FAMÍLIAS PARTICIPANTES.....	15
4.2 LEVANTAMENTO DE SNPS DE INTERESSE.....	15
4.3 ASSOCIAÇÃO COM O BANCO DE DADOS DE MICROARRANJO GENÔMICO.....	15
4.4 SELEÇÃO DE SNPS MAIS FREQUENTES NA POPULAÇÃO NEGRA.....	16
4.5 EXTRAÇÃO DE CONJUNTO DE FAIXAS DE SNPS.....	16
4.6 ANÁLISE POR FENÓTIPO E POR REGIÃO GEOGRÁFICA.....	16
4.7 ANÁLISE DE EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG E DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO.....	18
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
5.1 CONFECÇÃO DOS HEREDOGRAMAS.....	19
5.2 ANÁLISE DOS SNPS.....	19
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>29</b>
6.1 ANÁLISE DOS HEREDOGRAMAS.....	29
6.1.1. Consanguinidade.....	29
6.2. GENES SELECIONADOS.....	30
6.2.1. Secreção de insulina.....	30
6.2.2 Sensibilidade e resistência à insulina.....	32
6.2.3 Obesidade.....	33
6.2.4 Outras alterações metabólicas.....	34
6.2.5 Alterações renais.....	34
6.2.6 Cardiovasculares.....	35

6.2.7 Retinopatias.....	36
<b>7 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>37</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>38</b>
<b>APÊNDICE 1 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 1.....</b>	<b>47</b>
<b>APÊNDICE 2 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 2.....</b>	<b>48</b>
<b>APÊNDICE 3 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 3.....</b>	<b>49</b>
<b>APÊNDICE 4 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 4.....</b>	<b>50</b>
<b>APÊNDICE 5 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 5.....</b>	<b>51</b>
<b>APÊNDICE 6 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 6.....</b>	<b>52</b>
<b>APÊNDICE 7 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 7.....</b>	<b>53</b>
<b>APÊNDICE 8 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 8.....</b>	<b>54</b>
<b>APÊNDICE 9 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 9.....</b>	<b>55</b>
<b>APÊNDICE 10 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 10.....</b>	<b>56</b>
<b>APÊNDICE 11 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 11.....</b>	<b>57</b>
<b>APÊNDICE 12 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 12.....</b>	<b>58</b>
<b>APÊNDICE 13 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 13.....</b>	<b>59</b>
<b>APÊNDICE 14 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 14.....</b>	<b>60</b>
<b>APÊNDICE 15 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 15.....</b>	<b>61</b>
<b>APÊNDICE 16 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 16.....</b>	<b>62</b>
<b>APÊNDICE 17 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 17.....</b>	<b>63</b>
<b>APÊNDICE 18 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 18.....</b>	<b>64</b>
<b>APÊNDICE 19 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 19.....</b>	<b>65</b>
<b>APÊNDICE 20 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 20.....</b>	<b>66</b>
<b>APÊNDICE 21 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 21.....</b>	<b>67</b>
<b>APÊNDICE 22 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 22.....</b>	<b>68</b>
<b>APÊNDICE 23 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 23.....</b>	<b>69</b>
<b>APÊNDICE 24 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 24.....</b>	<b>70</b>
<b>APÊNDICE 25 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 25.....</b>	<b>71</b>
<b>APÊNDICE 26 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 26.....</b>	<b>72</b>
<b>APÊNDICE 27 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 27.....</b>	<b>73</b>
<b>APÊNDICE 28 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 28.....</b>	<b>74</b>
<b>APÊNDICE 29 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 29.....</b>	<b>75</b>
<b>APÊNDICE 30 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 30.....</b>	<b>76</b>
<b>APÊNDICE 31 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 31.....</b>	<b>77</b>
<b>APÊNDICE 32 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 32.....</b>	<b>78</b>
<b>APÊNDICE 33 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 33.....</b>	<b>79</b>
<b>APÊNDICE 34 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 34.....</b>	<b>80</b>
<b>APÊNDICE 35 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 35.....</b>	<b>81</b>
<b>APÊNDICE 36 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 36.....</b>	<b>82</b>
<b>APÊNDICE 37 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 37.....</b>	<b>83</b>
<b>APÊNDICE 38 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 38.....</b>	<b>84</b>

<b>APÊNDICE 39 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 39.....</b>	<b>85</b>
<b>APÊNDICE 40 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 40.....</b>	<b>86</b>
<b>APÊNDICE 41 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 41.....</b>	<b>87</b>
<b>APÊNDICE 42 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 42.....</b>	<b>88</b>
<b>APÊNDICE 43 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 43.....</b>	<b>89</b>
<b>APÊNDICE 44 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 44.....</b>	<b>90</b>
<b>APÊNDICE 45 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 1.....</b>	<b>91</b>
<b>APÊNDICE 46 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 2.....</b>	<b>92</b>
<b>APÊNDICE 47 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 3.....</b>	<b>93</b>
<b>APÊNDICE 48 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 4.....</b>	<b>94</b>
<b>APÊNDICE 49 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 5.....</b>	<b>95</b>
<b>APÊNDICE 50 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 6.....</b>	<b>96</b>
<b>APÊNDICE 51 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 7.....</b>	<b>97</b>
<b>APÊNDICE 52 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 8.....</b>	<b>98</b>
<b>APÊNDICE 53 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 9.....</b>	<b>99</b>
<b>APÊNDICE 54 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 10.....</b>	<b>100</b>
<b>APÊNDICE 55 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 11.....</b>	<b>101</b>
<b>APÊNDICE 56 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 12.....</b>	<b>102</b>
<b>APÊNDICE 57 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 13.....</b>	<b>103</b>
<b>APÊNDICE 58 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 14.....</b>	<b>104</b>
<b>APÊNDICE 59 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 15.....</b>	<b>105</b>
<b>APÊNDICE 60 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 16.....</b>	<b>106</b>
<b>APÊNDICE 61 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 17.....</b>	<b>107</b>
<b>APÊNDICE 62 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 18.....</b>	<b>108</b>
<b>ANEXO A – SCRIPT EM LINGUAGEM R PARA PLOTAR HEREDOGRAMAS....</b>	<b>109</b>
<b>ANEXO B - COMANDO PLINK PARA EXTRAÇÃO DE CONJUNTO DE FAIXA..</b>	<b>110</b>
<b>ANEXO C - COMANDO PLINK PARA GERAR PLANILHA COM OS DADOS.....</b>	<b>111</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus (DM) é uma doença metabólica caracterizada pelo defeito na ação ou na secreção da insulina, resultando na hiperglicemia, ou seja, no aumento de açúcares no sangue, e o metabolismo prejudicado de carboidratos, lipídeos e proteínas (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013). Apresenta-se em duas formas primárias: a diabetes mellitus tipo 1 (DM1), dependente da insulina, e a diabetes mellitus tipo 2 (DM2), não dependente de insulina. Essa segunda forma da doença é a mais comum, representando de 90% a 95% de todos os pacientes diabéticos (TRIPATHI, SRIVASTAVA, 2006). Mesmo que, no geral, os pacientes com DM2 não sejam dependentes do uso de insulina, eles podem necessitar usá-la quando não há o controle dos níveis glicêmicos pela dieta ou com medicamentos hipoglicemiantes orais (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013).

Resultado da interação de diversos fatores socioeconômicos, ambientais, demográficos e genéticos, a DM2 é uma das patologias mais frequentes na população mundial, atingindo cerca de 9,3% dos adultos, entre 20 e 79 anos, em um total de 463 milhões de pessoas, superando previsões anteriores (IDF, 2017). Estimava-se que até 2030 cerca de 300 milhões de indivíduos irãodesenvolver DM e de 10 a 25% destes iriam apresentar comorbidades ou complicações, como doenças cardiovasculares, neuropatia diabética (perda da sensibilidade tátil e dolorosa), nefropatia e retinopatia. Para 2045, uma previsão mais recente estima que a DM atinja 645 milhões de pessoas (IDF, 2017).

Segundo a Federação Internacional de Diabetes (IDF, 2017), o Brasil se destaca nesse cenário de forma alarmante, sendo o 5º país em incidência de DM, com 16,8 milhões de adultos afetados. O país fica atrás apenas da China, Índia, Estados Unidos e Paquistão.

Se por um lado os dados genéticos a respeito da DM concentram-se majoritariamente em populações de ancestralidade europeia e asiática (VUJKOVIC et al., 2020), a doença tem alta prevalência em certas minorias étnicas (KARTER et al., 2002; YOUNG et al, 2003; SOUZA, BARROSO, GUIMARÃES, 2014). Estudos populacionais também demonstram uma disparidade na incidência das comorbidades em diferentes populações. Nos Estados Unidos, por exemplo, entre as décadas de 80 e 90, foram relatadas taxas maiores de complicações

microvasculares, em particular de doença renal terminal e amputação das extremidades inferiores em negros e hispânicos em relação a brancos com diabetes (COWIE et. al., 1989; ROSTAND et. al., 1982; PUGH et. al., 1988; LAVERY et. al., 1996)

No Brasil, o enriquecimento das análises direcionadas à população negra ganha destaque devido ao perfil demográfico do país. Segundo o último Censo, 10,6% da população brasileira se autodeclara preta e outros 45,3%, parda ou miscigenada (IBGE, 2022). No Paraná, segundo dados do Conselho Estadual de Saúde, no período de 2016 a 2019, a doença apresentou uma prevalência de 19,7% na população do estado, porcentagem que chegou a mais de 30% na população negra (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ, 2016).

Com diferentes graus de interação com os europeus, as comunidades remanescentes de quilombos conservam um alto grau de ancestralidade genômica africana, devido ao seu relativo isolamento que remonta ao período próximo à abolição formal da escravidão no Brasil. Sendo assim, elas são tanto uma relevante fonte de dados genéticos quanto uma comunidade que se beneficiaria imensamente dos resultados de pesquisas que relacionem a ancestralidade africana na população brasileira com dados epidemiológicos e de predisposição a doenças como diabetes e hipertensão.

No estado do Paraná, existem 34 comunidades quilombolas reconhecidas pela Fundação Cultural Palmares (2012), entre elas os quilombos da Restinga e do Feixo, escolhidos para o projeto, ambos localizados na Lapa, município da Região Metropolitana de Curitiba (RMC). Nessas duas comunidades, cerca de 20% dos participantes relataram possuir DM2, e 3% dos que não relataram tiveram taxa glicêmica acima do valor de corte em exames realizados no último trimestre de 2021.

Segundo Vujkovic et al. (2020), estratégias de manejo clínico, como a estratificação de pacientes, ou mesmo a otimização do desenho experimental de ensaios laboratoriais, poderiam ser obtidas pela identificação de genes e fatores genéticos que constituem a base de complicações relacionadas à Diabetes Mellitus tipo 2. O autor destaca também o direcionamento da abordagem farmacológica para o tratamento da doença. Mas, segundo ele, para que isso seja possível é necessário a realização de mais estudos de coortes multi-ancestrais que relacionem os

fenótipos das doenças com dados genéticos, uma vez que a maior parte dos estudos realizados até o momento se baseiam apenas em coortes de ancestralidade europeia ou asiática.

O presente estudo teve como objetivo selecionar SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único, do inglês, *single nucleotide polymorphisms*), ou seja, variantes genéticas, já associadas à DM2 e suas complicações em outras populações, de forma direcionar o estudo nas populações quilombolas, bem como a confeccionar heredogramas que possibilitem a análise da ocorrência familiar de DM2 em comunidades remanescentes de quilombo, localizadas no município de Lapa (PR), direcionando para uma futura análise genômica desses indivíduos.

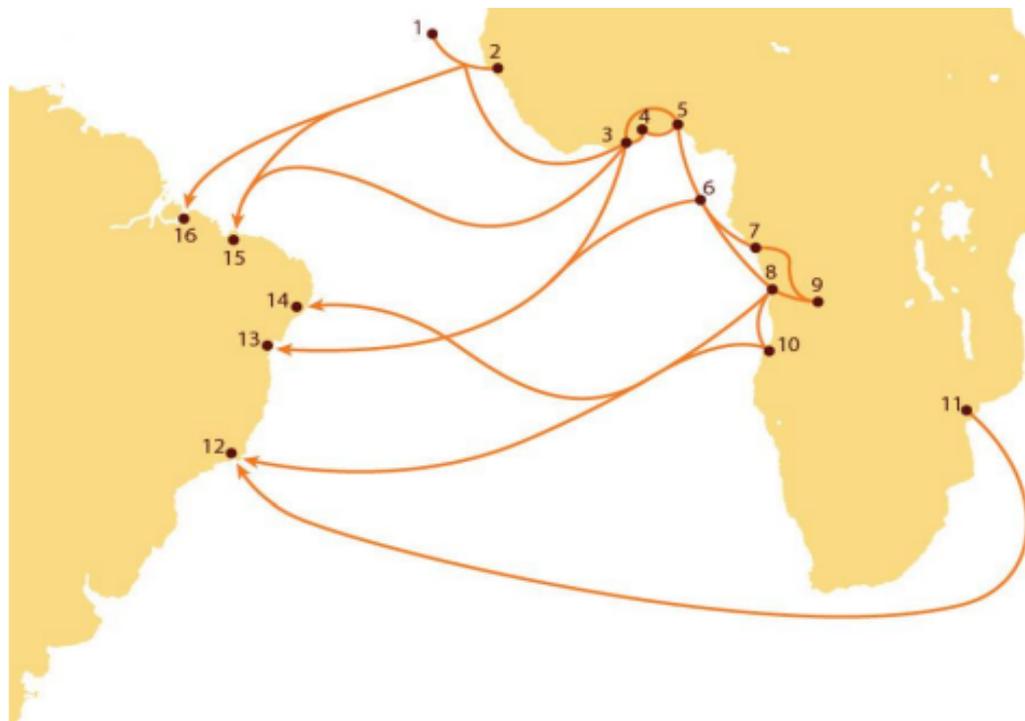
## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ESCRAVIDÃO

O Brasil foi o destino de cerca de 40% dos africanos trazidos à força para as Américas, num total que pode chegar a 15 milhões de pessoas, de acordo com algumas estimativas (MOURA, 1993). Segundo Duque-Estrada (2005), os primeiros negros escravizados teriam chegado no Brasil já em 1534, com o estabelecimento da capitania hereditária e a invasão da Guiné pelos portugueses no mesmo ano.

Entre os séculos XVI e XVII, a maior parte dos cativos provinham da chamada “Costa da Mina” (região que hoje compreende os territórios da Nigéria, Togo, Gana, e Benin), enquanto nos séculos XVIII e XIX, o sequestro passou a ocorrer mais ao sul, na região da Angola (LEWKOWICZS; GUTIÉRREZ; FLORENTINO, 2008). Algumas das rotas utilizadas para o comércio de africanos podem ser identificadas na Figura 1.

FIGURA 1 - PRINCIPAIS ROTAS DE COMÉRCIO DE ESCRAVOS ENTRE OS SÉCULOS XIV e XIX



FONTE: UFG (2015)

LEGENDA: 1. Cabo Verde; 2. Bissau (Guiné-Bissau); 3. São Jorge da Mina (Gana); 4. Ajudá (Benim); 5. Lagos (Nigéria); 6. São Tomé (São Tomé e Príncipe); 7. Cabinda (Angola); 8. Luanda (Angola); 9. Cassanje

(Angola); 10. Benguela (Angola); 11. Moçambique; 12. Rio de Janeiro (Rio de Janeiro, Brasil); 13. Salvador (Bahia, Brasil); 14. Recife (Pernambuco, Brasil); 15. São Luís (Maranhão, Brasil); 16. Belém (Pará, Brasil)

Lewkowiczs, Gutiérrez e Florentino (2008) também indicam que os portugueses teriam o controle dos portos de Luanda e Benguela, dois dos três grandes eixos do comércio de escravizados. Os autores destacam, ainda, a variação dos locais de destino dos cativos, bem como suas diferenças étnicas e culturais:

Os negros do noroeste africano eram conhecidos por nomes como minas, nagôs (iorubás), jejes ou haussás, estes de religião muçumana, e era bastante comum encontrá-los em portos da Bahia, Pernambuco e, em geral, em regiões mais ao norte, de colonização mais antiga. Em contrapartida, os negros chamados congos, angolas, benguela ou moçambiques, originários da região central e austral da África, foram enviados com mais frequência ao Rio de Janeiro, a São Paulo e a regiões sulinas, áreas com demanda mais intensa de cativos nos séculos XVIII e XIX.

(LEWKOWICZS; GUTIÉRREZ; FLORENTINO, 2008, p. 21).

### 2.1.1 Tráfico ilegal

A escravidão no Brasil perdurou por séculos sem qualquer restrição ou desaprovação por parte da comunidade internacional. Apenas após a abolição da escravidão na Inglaterra, o que refletiu na sua perda de caráter competitivo no comércio, os ingleses exerceram pressão para que o tráfico fosse abolido no Brasil, em troca do reconhecimento da independência do país. (DUQUE-ESTRADA, 2005)

Porém essa restrição só foi estabelecida na legislação em 1830, na lei proposta pelo Marquês de Barbacena que ficou popularmente conhecida como a “Lei para inglês ver”, uma vez que na prática ela pareceu ter o efeito contrário. (PROJETO QUERINO, 2022). O que se verificou foi o aumento do tráfico ilegal, que entre 1830 e 1850 atingiu 500 mil africanos sequestrados, chegando em 1880 à alarmante marca de 1 milhão. (TESKE, 2010).

## 2.2 QUILOMBOS

### 2.2.1 A resistência negra e a formação dos quilombos

A resistência à escravidão foi empregada pelos africanos e seus descendentes de diversas formas, sendo a mais conhecida o estabelecimento dos

quilombos. Priori (2012) os define como representações da resistência negra, destacando o caráter de enfrentamento às más condições a que eram submetidos foram representações da resistência negra que ocorreram em todo o país. Fugindo dos maus tratos, da exploração e da má alimentação, buscavam lugares de difícil acesso, desenvolvendo atividades comunitárias de agricultura, caça e pesca (PRIORI, 2012).

### 2.2.2 Quilombos da Lapa (PR)

Historicamente, as terras que compõem o quilombo do Feixo teriam sido “cedidas” pelos antigos senhores de escravos, a família Braga. Mesmo após receber a terra, os negros ainda continuaram a trabalhar para a família, nascendo e morrendo na propriedade (RIBAS, 2019). Já o quilombo de Restinga teria origem na Fazenda Santa Amélia de Hipólito Alves de Araújo, que deu parte de suas terras para os escravos. Esse panorama vem de encontro ao já descrito por Priori (2012), que relatou a formação de quilombos em terras doadas por famílias que escravizavam negros.

### 2.2.3 Remanescentes de quilombo

O uso do termo quilombo ou comunidades remanescentes de quilombos empregados para descrever comunidades contemporâneas não se referem a entidades que tenham uma continuidade aos antigos quilombos, além de não caracterizarem apenas comunidades isoladas (O'DWYER, 2002)

A Fundação Cultural Palmares (2020) define comunidades remanescentes de quilombos como “um conceito político-jurídico que tenta dar conta de uma realidade extremamente complexa e diversa, que implica na valorização de nossa memória e no reconhecimento da dívida histórica e presente que o Estado brasileiro tem com a população negra”.

Já a definição estabelecida no Decreto 4.887, artigo 2º, de 20 de novembro de 2003 da Presidência da República é de que

Consideram-se remanescentes das comunidades dos quilombos, para os fins deste Decreto, os grupos étnico-raciais, segundo critérios de autoatribuição, com trajetória histórica própria, dotados de relações

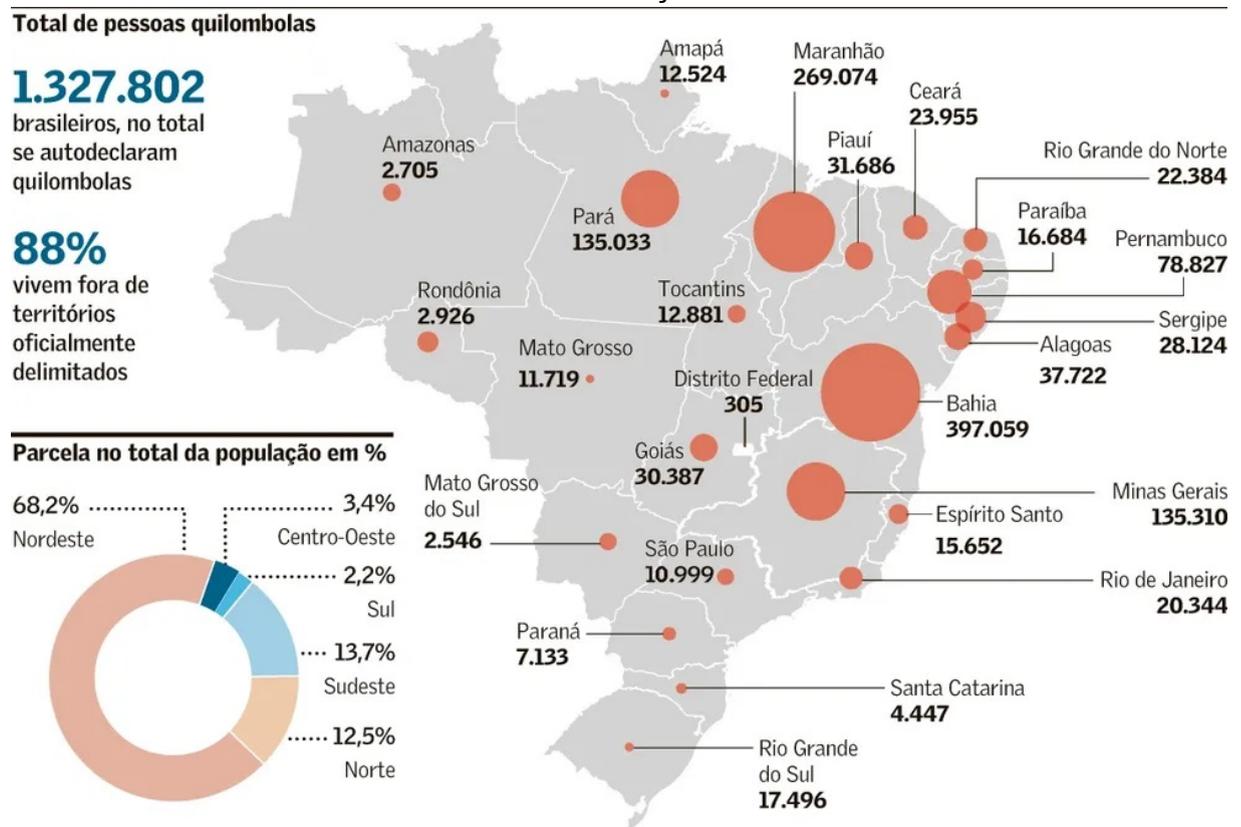
territoriais específicas, com presunção de ancestralidade negra relacionada com a resistência à opressão histórica sofrida.

(BRASIL, 2003)

O último censo do IBGE (2022) foi o primeiro a incluir a autodeclaração das populações quilombolas. Os dados coletados indicam 1,32 milhões de pessoas, sendo esse valor 0,65% do total de habitantes do país. 68,19% dos quilombolas se concentram na região Nordeste, com a Bahia se destacando como a Unidade da Federação com a maior quantidade de quilombolas: um total de 397.059 pessoas. (IBGE, 2022).

No sul do país, o Rio Grande do Sul se destacou como o estado com a maior população quilombola, num total de 17.496 indivíduos. O Paraná, com um número relativamente inferior (7.113 quilombolas) foi o segundo estado com a maior população da região (IBGE, 2022). A distribuição da população quilombola por estados da federação pode ser observada na Figura 2.

FIGURA 2 - DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS AUTODECLARADOS QUILOMBOLAS POR ESTADO DA FEDERAÇÃO



Fonte: Adaptado de VALOR ECONÔMICO (2023)

Em 2012, a Fundação Cultural Palmares havia reconhecido 34 comunidades quilombolas no Paraná, entre elas as comunidades Feixo e Restinga, no município da Lapa, na Região Metropolitana de Curitiba. Mas também existem comunidades que ainda não são reconhecidas. Um levantamento realizado por Santos (2012) forneceu dados a respeito das comunidades quilombolas existentes nos diferentes municípios do estado (TABELA 1).

TABELA 1 - COMUNIDADES QUILOMBOLAS DO PARANÁ

<b>Município</b>	<b>Quant.</b>	<b>Comunidades (continua)</b>
Adrianópolis	16	Areia Branca; Bairro Córrego do Franco; Bairro dos Roque; Bairro Três Canais; Comunidade Negra Rural de Sete Barras; Estreitinho; Guaraçaí; João Surá; Poço Grande; Porto Velho; Praia do Peixe; São João; Sede; Tatupeva; Três Canais; Córrego das Moças.
Arapoti	2	Arapoti; Calogeras (Rua Bem-te-vi)
Bocaiúva do Sul	1	Areia Branca
Campo Largo	2	Palmital dos Pretos; Sete Saltos
Candói	13	Barreiro; Bebinha; Cachoeira; Cavernoso; Despraiado; Divisa de Santa Clara; Faxinal de Santo Antônio; Linha Destacado; Nova Esperança; Passo Grande; Rio da Lage; Santa Marta; Vila São Tomé
Cantagalo	3	Cavaco; Invernadinha; Vila R. São Foco
Castro	13	Arroio Grande; Comunidade Negra Rural de Castro; Faxinal de São João; Imbuial; Limita; Mamãs; Pinheiro Seco; Porteira; Ribeirão; Serra do Apon; Tronco; Vila Operária
Curiúva	2	Água Morna; Guajuvira
Doutor Ulysses	4	Bairro do Cerrado; Queimadinhos; Três Barras; Varzeão
General Carneiro	6	Bairro Iratim; Batuva; Guaraqueçaba; Itaqui; Rio dos Pelados; Rio Verde
Guaíra	1	Manoel Ciriaco dos Santos
Guarapuava	1	Invernada Paiol da Telha
Guaraqueçaba	2	Batuva; Rio Verde
Ivaí	2	Rio do Meio; São Roque

Município	Quant.	Comunidades (conclusão)
Jaguariaíva	2	Água Clara; Comunidade dos Lança
Lapa	3	Feixo; Restinga; Vila Esperança
Palmas	3	Adelaide Maria Trindade Batista; Castorina Maria da Conceição; Tobias Ferreira
Pinhão	1	Invernada Paiol da Telha
Pirai do Sul	1	Calogeras
Ponta Grossa	2	Comunidade Negra Rural de Sutil; Santa Cruz
Reserva do Iguaçu	1	Invernada Paiol da Telha
São Miguel do Iguaçu	1	Apepu
Tibagi	2	Conceição; Guartelá
Turvo	1	Campina dos Morenos

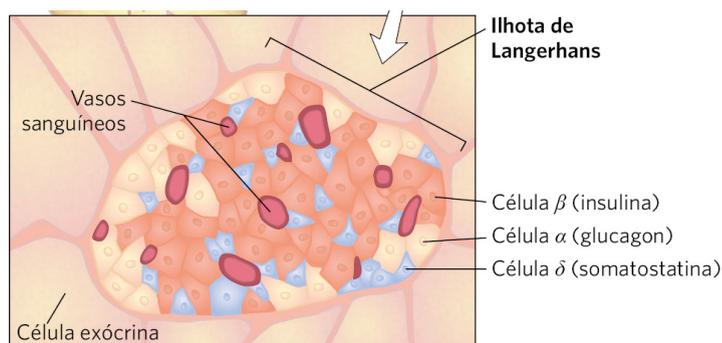
FONTE: Adaptada de SANTOS (2012).

## 2.3 DIABETES MELLITUS TIPO 2

### 2.3.1 Insulina

A insulina é um hormônio peptídico produzido pelas células beta das ilhotas de Langerhans (FIGURA 3), um aglomerado de células pancreáticas especializadas. Após a ingestão de carboidratos, a presença da glicose na corrente sanguínea leva ao aumento da secreção de insulina, que age controlando seus níveis (NELSON et al., 2022).

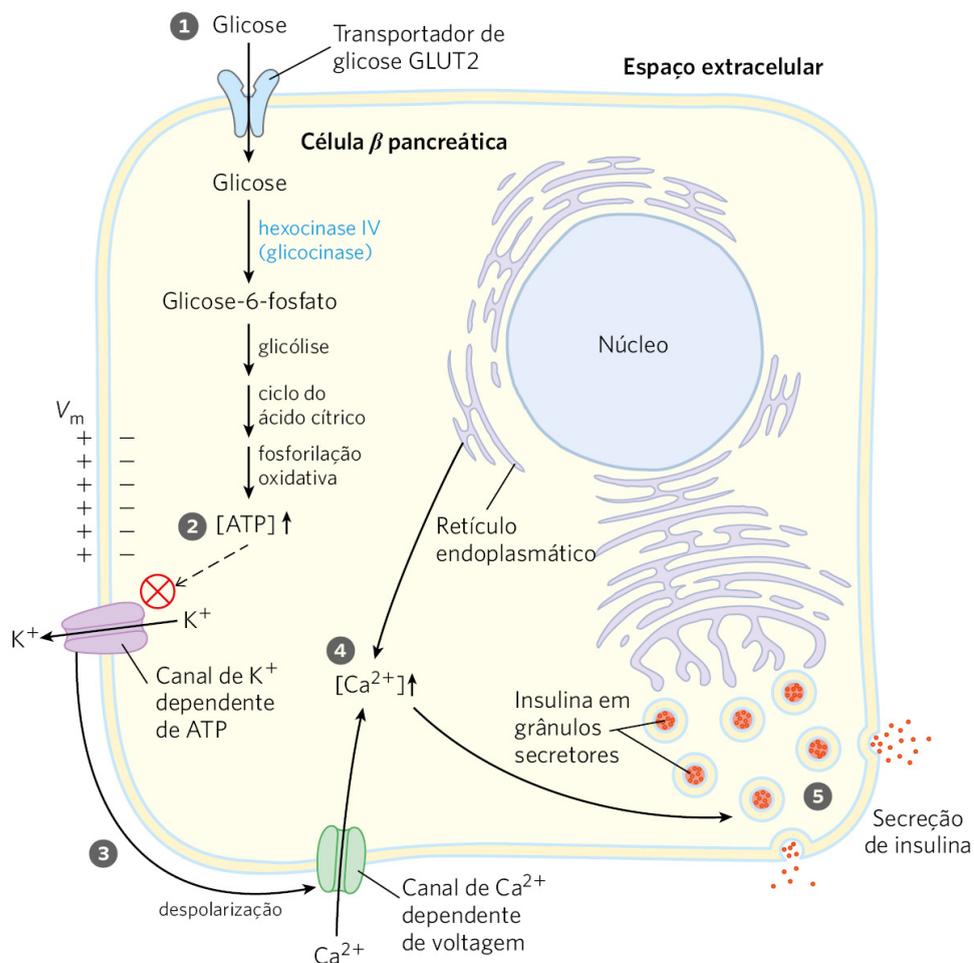
FIGURA 3 - COMPOSIÇÃO DAS ILHOTAS DE LANGERHANS



FONTE: Adaptado de NELSON et al., 2022

Conforme descrito por Nelson et al. (2022), os transportadores GLUT2 levam a glicose para o interior das células beta, onde ela é convertida em glicose-6-fosfato pela ação da glicocinase, iniciando assim a glicólise. A produção de ATP nesta etapa leva ao fechamento dos canais de potássio dependentes de ATP, que despolariza a membrana, abrindo os canais de cálcio dependentes de voltagem. Por fim, o aumento da concentração de cálcio citoplasmático leva à exocitose de insulina (FIGURA 4).

FIGURA 4 - SECREÇÃO DA INSULINA PELAS CÉLULAS BETA-PANCREÁTICAS POR MEIO DA REGULAÇÃO DE GLICOSE



FONTE: NELSON et al., 2022

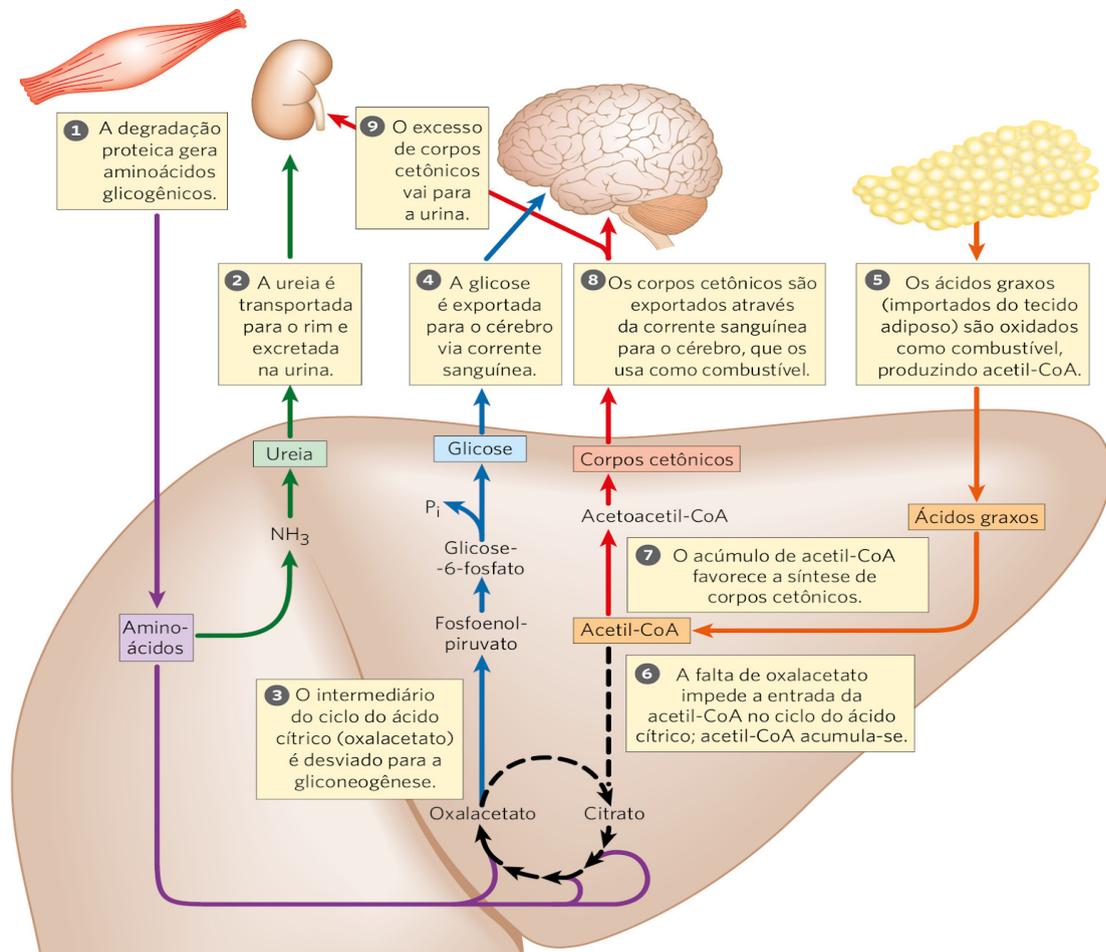
### 2.3.2 Fisiopatologia

A Diabetes mellitus, é definida pela American Diabetes Association como “um grupo de doenças metabólicas caracterizadas por hiperglicemia resultante de

defeitos da secreção ou da ação da insulina ou dos dois combinados” (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION, 2013). A grande maioria dos casos (> 90%) é de Diabetes mellitus tipo 2 (DM2), uma doença pouco sintomática ou assintomática, que ocorre tipicamente em pessoas de mais de 50 anos de idade com obesidade, sobrepeso ou histórico familiar de diabetes.

A secreção prejudicada de insulina pelas células beta-pancreáticas é a principal causa do quadro, que ocorre após quadros de resistência à insulina no fígado, tecido adiposo e sistema musculoesquelético. Os efeitos da DM2 nos diferentes tecidos é muito similar ao que ocorre no jejum prolongado (FIGURA 5)

FIGURA 5 - METABOLISMO ENERGÉTICO DO FÍGADO EM JEJUM PROLONGADO OU EM DIABETES MELLITUS NÃO CONTROLADA



FONTE: NELSON et al., 2022

### 2.3.3 Complicações

As complicações da DM2 são tão características que alguns autores consideram a Diabetes não como um único quadro, mas sim um conjunto de doenças, que compartilham o mesmo critério diagnóstico: a hiperglicemia (COLE, FLOREZ, 2020). Bandeira et al. (2015) destacam que são essas complicações que impactam os indivíduos e têm maior efeito na saúde pública.

A maior parte das complicações podem ser divididas em complicações macrovasculares (doença cardiovascular) e microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia), que resultam no aumento da mortalidade e diminuição da qualidade de vida dos pacientes e, mais especificamente, na falência renal e cegueira (COLE, FLOREZ, 2020).

### 2.3.4 Epidemiologia

Nas últimas décadas ocorreu o aumento da prevalência da DM2 em países em desenvolvimento. No Brasil, o quadro é o único entre as doenças metabólicas degenerativas que apresentou tendência crescente em todas as capitais entre os anos de 1950 e 2000. (BANDEIRA et al., 2015)

Bandeira et al. (2015) discutem a alteração na distribuição da obesidade globalmente, verificando que ela passou de um indicador de riqueza e acesso aos alimentos para um marcador de vulnerabilidade social e financeira. A falta de acesso a refeições nutritivas e atividades de lazer implicam diretamente no desenvolvimento de diversas doenças metabólicas, entre elas a DM2, um dos quadros causadores de obesidade.

A doença tem se mostrado mais prevalente em alguns grupos étnicos, como os afrodescendentes. A população nipo-brasileira da cidade de Bauru apresentou uma prevalência da doença muito superior à encontrada no Sudeste como um todo. Enquanto a doença apresentava uma prevalência estimada de 12% na região do país, na população descendente de japoneses da cidade ela chegou a 36%.

Mas a população que mais tem sido relacionada com a suscetibilidade à DM2 é a afro-americana. Estudos com afroamericanos indicaram diferenças entre fatores de risco genéticos e não-genéticos com a população nativa africana (TEKOLA-AYELE; ADEYEMO; ROTIMI, 2013). Entre os afroamericanos, verificou-se um risco de 30% a 40% maior de desenvolver DM2 naqueles com a maior taxa de

ancestralidade africana (CHENG et al., 2012). A herdabilidade da DM2 também é importante de ser discutida. Estudos familiares e com gêmeos indicaram que uma taxa de herdabilidade de 20 a 80% em alguns casos e parentes de primeiro grau de pacientes com DM2 são três vezes mais propensos a desenvolver o quadro do que indivíduos sem histórico familiar (ALI, 2013).

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Delinear estratégias para investigar se a alta incidência de DM2 nas comunidades quilombolas do Feixo e da Restinga pode estar ligada a fatores genéticos.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Confeccionar heredogramas das famílias participantes do projeto, que possibilitem a discussão de consanguinidade;
- b) Encontrar na literatura SNPs relacionados à DM2;
- c) Elencar polimorfismos associados a Diabetes tipo 2 de maior interesse na população negra;
- d) Verificar se os SNPs elencados estão em equilíbrio de Hardy Weinberg;
- e) Avaliar se os polimorfismos analisados se encontram em desequilíbrio de ligação;
- f) Explorar o papel dos genes e dos polimorfismos elencados, de forma a delinear os melhores candidatos para o estudo.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 PREPARO DOS HEREDOGRAMAS DAS FAMÍLIAS PARTICIPANTES

Com base nos dados colhidos pelo grupo em visitas às comunidades Feixo e Restinga (Lapa, Paraná), foi possível organizar os dados de filiação de cada indivíduo participante da pesquisa de saúde da população negra num arquivo de entrada para o pacote Kinship2, versão 1.8.5 (SINNWELL; THERNEAU, 2020), implementado na linguagem de programação R (R CORE TEAM, 2020).

Nessa etapa, buscou-se a melhor visualização do parentesco dos indivíduos, bem como a elaboração de um arquivo de entrada facilmente editável que permita futuras marcações de fenótipos de interesse em cada indivíduo e agrupamento da doença em famílias.

### 4.2 LEVANTAMENTO DE SNPS DE INTERESSE

A partir do artigo de meta-análise intitulado “*Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis*” (VUJKOVIC et al, 2020), listou-se SNPs relacionados à diabetes ou seus fenótipos associados (hiperlipidemia, hipercolesterolemia, glaucoma e manifestações neurológicas, etc.) em populações africanas, europeias e afro-estadunidenses, assim como SNPs considerados tran-ancestrais, ou seja, que não se relacionavam a populações específicas.

### 4.3 ASSOCIAÇÃO COM O BANCO DE DADOS DE MICROARRANJO GENÔMICO

Através das informações a respeito dos cromossomos em que os polimorfismos se localizam, bem como suas posições gênicas, foi possível cruzar essas informações com o banco de dados de microarranjo genômico Infinium® CoreExome-24 v1.1 BeadChip (® illumina) previamente realizado (AUGUSTO et al., 2021).

Com base em informações retiradas do banco de dados online Ensemble.org, foi possível verificar os alelos ancestrais e derivados de cada SNP, e as frequências alélicas nas 3 populações que mais contribuíram para a formação do povo brasileiro (americana, europeia e africana). Da população africana, em específico, foram

incluídos dados a respeito das subpopulações ACB (afro-caribenha de Barbados), ASW (população de ancestralidade africana do sudoeste dos Estados Unidos), LWK (população Luhya de Webuye, no Quênia), ESN (Esan, na Nigéria), YRI (população iorubá, da Nigéria), GWD (população da divisão ocidental da Gâmbia) e MSL (população Mende, da Serra Leoa).

Além disso, pelo Ensemble.org foi possível identificar SNPs que já haviam sido estudados pelo grupo e que, portanto, não precisam ser investigados novamente.

#### 4.4 SELEÇÃO DE SNPS MAIS FREQUENTES NA POPULAÇÃO NEGRA

Para um melhor direcionamento da análise, deu-se destaque aos SNPs que possuísem alta prevalência do alelo associado à susceptibilidade a DM2 em populações africanas e afro-estadunidenses. Uma análise de desvio padrão permitiu um rápido direcionamento para os SNPs em que a frequência do alelo diverge mais entre os grupos.

#### 4.5 EXTRAÇÃO DE CONJUNTO DE FAIXAS DE SNPS

Foi elaborado um arquivo de entrada para o programa Plink (PURCELL et. al, 2007), com as informações a respeito do número do cromossomo, faixa da posição cromossômica e uma numeração para contabilizar o total de SNPs.

Dados dos SNPs foram inseridos em um arquivo de entrada para o programa Plink, no formato .txt, contendo as informações do número do cromossomo, faixa da posição cromossômica e um número R, que permitiu a contagem dos SNPs. A partir desse arquivo, realizou-se o cruzamento dos dados com o microarranjo, e extraiu-se o conjunto de faixas (R). O programa também gerou um arquivo .ped, utilizado para gerar uma nova planilha de dados.

#### 4.6 ANÁLISE POR FENÓTIPO E POR REGIÃO GEOGRÁFICA

Com base no arquivo .ped, organizou-se duas planilhas, uma com base no fenótipo e outra na região geográfica. Para a análise por região geográfica, optou-se por incluir apenas indivíduos de população urbana miscigenada (regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, bem como indivíduos da Bolívia e Paraguai), excluindo dessa tabela os dados de indivíduos de comunidades

indígenas (GKW, GRC, KIV, KRC). Já para a análise de fenótipo (White, Black, Amerindian, Black/Pardo), essas comunidades foram incluídas e analisadas individualmente.

A planilha resultante do arquivo .ped foi editada conforme o modelo da figura 6. A partir da linha 3, nas colunas A e B, temos o nome das amostras, bem como o grupo fenotípico. Os códigos rs dos SNPs pesquisados estão na terceira linha, a partir da coluna C. O número de marcadores utilizados na análise pode ser identificado na célula A1, o número de indivíduos na B1, e na C1, o número total de grupos. O número de indivíduos em cada população pode ser visualizado nas linhas 1 e 2, colunas D a K. Além disso, as letras identificadoras dos 4 possíveis alelos (A, T, G ou C), foram convertidas em números (A=1; C=2; G=3; T=4; :=5; -=5; outros caracteres = 0), seguindo a orientação do guia do suplemento para Excel *GenAIEx* (PEAKALL; SMOUSE, 2006; PEAKALL; SMOUSE SMOUSE, 2012)

FIGURA 6 - MODELO DE TABELA DE DADOS DOS SNPS SELECIONADOS PARA ANÁLISE POR FENÓTIPO E REGIÃO GEOGRÁFICA

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	22	454	7	74	321	42	5	8	3	1	
2				S	CW	SE	no_inf	N	Paraguay	Bolivia	
3	ID	Region	rs576674		rs602633		rs668459		rs6712905		
4	043MLP	S	4	4	4	4	4	4	4	1	1
5	074KAB	S	4	4	4	4	4	4	4	1	1
6	099ABB	S	4	4	1	4	4	4	4	1	1
7	311RVS	S	1	4	4	4	4	4	4	4	4
8	315DGA	S	4	4	1	1	3	4	4	4	1
9	322MDA	S	4	4	4	4	4	4	4	1	1

FONTE: A autora, 2022

A planilha foi então cruzada com um arquivo contendo todas as informações relativas a cada amostra do conjunto de dados do microarranjo. Com o auxílio do *GenAIEx*, foi possível a elaboração de dois arquivos no formato *genepop* e outros dois arquivos .txt (*Region.txt* e *Phenotype.txt*).

#### 4.7 ANÁLISE DE EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG E DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO

Através do programa Genepop (ROUSSET, 2008), realizou-se a análise do Equilíbrio de Hardy-Weinberg para cada SNP em cada um dos 15 grupos populacionais delimitados na etapa anterior. Também utilizando o Genepop, realizou-se a análise de desequilíbrio de ligação entre os pares dos SNPs para as mesmas populações.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 CONFECÇÃO DOS HEREDOGRAMAS

Através do pacote Kinship2, versão 1.8.5 (SINNWELL; THERNEAU, 2020), para a linguagem R (R CORE TEAM, 2020), foi possível plotar 44 heredogramas referentes à comunidade do Feixo (ANEXOS 1 a 44), com um total de 244 indivíduos. Nessa comunidade restaram ainda outros 43 participantes que não se relacionam com nenhum outro, não sendo incluídos nos heredogramas. Já na comunidade da Restinga, todos os 96 indivíduos participantes da pesquisa puderam ser adicionados aos heredogramas, resultando em 18 arquivos plotados (ANEXOS 45 a 62).

### 5.2 ANÁLISE DOS SNPS

Inicialmente, o artigo de Vukjovic et al. (2020) permitiu a identificação de 1673 SNPs relacionados à DM2 que eram considerados trans-ancestrais ou que possuíam maior frequência nas populações de interesse (africanas, europeias e afro-americanas). O cruzamento dos dados com o microarranjo genômico realizado anteriormente pelo grupo retornou 196 SNPs. Ocorreu a exclusão posterior de mais 5 SNPs que já haviam sido estudados previamente pelo grupo de pesquisa.

O valor de desvio padrão entre os grupos, associado com os descritores das complicações associadas ao polimorfismo, permitiu identificar 69 SNPs que seriam mais relevantes na população africana quando comparados às outras populações. Por fim, através do software Plink, análises relacionadas aos fenótipos dos indivíduos do microarranjo e a região geográfica do país foram realizadas, indicando 67 polimorfismos que seriam mais interessantes para o estudo (TABELA 2).

TABELA 2 - SNPS RESULTANTES DA ANÁLISE DE FENÓTIPO E REGIÃO GEOGRÁFICA

rs	Gene	Cromossomo	Posição cromossômica (continua)
rs1065674	NUP133	1	229623338
rs10801922	PTGFRN	1	117529458

rs	Gene	Cromossomo	Posição cromossômica (continua)
rs12116935	SH3D21 / EVA1B	1	36789546
rs340874	PROX1 / PROX1-AS1	1	214159256
rs602633	-	1	109821511
rs10195252	COBLL1	2	165513091
rs1260326	GCKR	2	27730940
rs13389219	COBLL1	2	165528876
rs1919128	C2orf16	2	27801759
rs2943650	-	2	227105921
rs6712905	-	2	196952010
rs2255703	PLXND1	3	129293256
rs2292662	ATXN7	3	63897215
rs3887925	ST6GAL1	3	186665645
rs4132228	ADAMTS9-AS2	3	64708114
rs7645613	-	3	115063672
rs7651090	IGF2BP2	3	185513392
rs12503111	SHROOM3	4	77503120
rs1996617	-	4	52798624
rs734312	WFS1	4	6303354
rs2307111	POC5	5	75003678
rs4976033	-	5	67714246
rs668459	-	6	139835689
rs7754840	CDKAL1	6	20661250
rs7756992	CDKAL1	6	20679709
rs9390022	-	6	143056556
rs10240790	C7orf63	7	89880949
rs13238568	GTF2I	7	74076493
rs10096633	-	8	19830921
rs1561927	-	8	129568078
rs17294565	SGCZ	8	14124809
rs2796441	-	9	84308948
rs7026688	STRBP	9	125975397
rs10882891	-	10	99059645
rs2862954	ERLIN1	10	101912064
rs4132670	TCF7L2	10	114.767.771
rs705145	-	10	125226178
rs10750397	-	11	128234144
rs10830963	MTNR1B	11	92708710
rs10838787	-	11	1702929

rs	Gene	Cromossomo	Posição cromossômica (conclusão)
rs10899283	TSKU	11	76505202
rs2237895	KCNQ1	11	2857194
rs3816605	NUP160	11	47857253
rs5215	KCNJ11	11	17408630
rs5219	KCNJ11	11	17409572
rs757081	NUCB2	11	17351683
rs757110	ABCC8	11	17418477
rs1042725	HMGA2	12	66358347
rs1169288	HNF1A	12	121416650
rs1531343	RPSAP52	12	66174894
rs2612035	RPSAP52	12	66192667
rs7316626	-	12	6691452
rs576674	-	13	33554302
rs11159347	-	14	25947436
rs4899280	DCAF5	14	69526307
rs7163757	-	15	62391608
rs7169799	FAM227B	15	49794020
rs1421085	FTO	16	53800954
rs12602834	EVI2B / NF1	17	29637308
rs2291725	GIP	17	47039132
rs781831	ZZEF1	17	3947644
rs781852	ZZEF1	17	3953102
rs9891146	C17orf58	17	65988049
rs2032217	CDH7	18	63426979
rs10408163	ZC3H4	19	47597102
rs7274134	-	20	22428284
rs738409	PNPLA3	22	44324727

FONTE: A autora (2023)

No software Genepop (ROUSSET, 2008) efetuou-se as análises de equilíbrio de Hardy-Weinberg para as populações organizadas por fenótipo (Tabela 3) e por região geográfica (Tabela 4), através do “teste exato de Hardy-Weinberg” (HALDANE, 1954; WEIR, 1996; GUO, THOMPSON, 1992). Nele, a probabilidade da amostra observada é usada para definir a zona de rejeição da hipótese nula  $H_0$  (segundo a qual a união de gametas ocorre de forma aleatória), e o valor P do teste corresponde à soma das probabilidades de todas as tabelas (com as mesmas contagens alélicas) com probabilidade igual ou inferior (ROUSSET, 2008). Valores P



locus	Ameríndio	Branco	GKW	GRC	KIV	KRC	Preto	Preto/ Pardo (continua)
rs12602834	1.0000	0.3554	0.4404	1.0000	1.0000	-	0.3933	0.5596
rs1260326	0.5932	0.9115	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.7013
rs13238568	0.2819	0.6995	0.4418	1.0000	1.0000	1.0000	0.4837	1.0000
rs13389219	1.0000	0.1703	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
rs1421085	1.0000	0.2490	1.0000	1.0000	0.4308	0.3333	0.4810	0.3487
rs1531343	0.0621	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.2569
rs1561927	1.0000	0.1785	1.0000	0.4396	1.0000	-	1.0000	0.5003
rs17294565	0.5765	0.1365	1.0000	1.0000	1.0000	-	1.0000	0.2470
rs1919128	1.0000	0.0326 *	0.1060	1.0000	0.3340	0.3360	-	0.6935
rs1996617	1.0000	0.7109	0.1612	0.4396	1.0000	1.0000	0.2735	0.8454
rs2032217	1.0000	0.1123	1.0000	0.2301	1.0000	0.1116	1.0000	0.1567
rs2237895	0.0109 *	0.7271	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.1519	0.2206
rs2255703	1.0000	0.0550	0.0777	1.0000	1.0000	1.0000	-	0.1716
rs2291725	0.4054	0.4674	-	1.0000	0.3307	-	0.2721	1.0000
rs2292662	1.0000	0.1114	0.4399	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.6513
rs2307111	1.0000	0.9084	1.0000	1.0000	1.0000	0.4301	1.0000	0.5807
rs2612035	0.0156 *	0.6048	0.4434	0.4390	1.0000	1.0000	1.0000	0.6646
rs2796441	1.0000	0.7266	0.4367	0.4398	0.3281	0.1256	0.3959	0.7058
rs2862954	0.5347	0.6811	1.0000	0.4401	0.3657	1.0000	1.0000	0.6539
rs2943650	0.2165	0.0630	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.3211
rs340874	1.0000	0.5760	-	0.4396	1.0000	1.0000	-	0.3344
rs3816605	1.0000	0.7264	0.1051	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.5156
rs3887925	1.0000	0.4849	0.4378	0.4405	-	0.3326	0.4797	0.8147
rs4132228	1.0000	0.0854	1.0000	1.0000	1.0000	0.3362	0.1482	0.5403
rs4132670	1.0000	0.2678	1.0000	1.0000	1.0000	0.3322	0.1517	0.4083
rs4899280	1.0000	0.2210	1.0000	1.0000	1.0000	0.3343	0.1513	0.4077
rs4976033	0.4861	0.8998	1.0000	1.0000	0.3678	1.0000	1.0000	1.0000
rs5215	0.0752	0.1387	1.0000	0.2321	1.0000	0.4293	1.0000	1.0000
rs5219	0.4876	0.4566	-	0.4415	1.0000	-	1.0000	0.5215
rs576674	1.0000	0.0221 *	1.0000	1.0000	1.0000	-	1.0000	0.8188
rs602633	0.4896	0.6572	1.0000	1.0000	-	-	-	0.5160
rs668459	1.0000	0.4125	1.0000	-	-	1.0000	0.2723	0.5578
rs6712905	1.0000	0.4734	1.0000	-	1.0000	1.0000	0.2758	0.1063
rs7026688	1.0000	0.2576	1.0000	1.0000	1.0000	0.4296	-	0.2512
rs705145	0.5375	0.1095	1.0000	0.4437	1.0000	0.3339	1.0000	0.8447
rs7163757	0.1435	0.8942	0.2295	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.8386
rs7169799	1.0000	0.5558	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.0745
rs7274134	0.2134	0.1162	0.4419	1.0000	1.0000	0.3332	1.0000	1.0000
rs7316626	0.2393	0.1649	0.4381	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	0.4593
rs734312	1.0000	0.1204	1.0000	0.4394	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000

locus	Ameríndio	Branco	GKW	GRC	KIV	KRC	Preto	Preto/ Pardo (conclusão)
rs738409	1.0000	0.1185	-	1.0000	-	1.0000	0.0872	0.3535
rs757081	0.1954	0.6983	1.0000	0.5113	1.0000	1.0000	1.0000	0.5143
rs757110	0.2206	0.0882	1.0000	0.1177	1.0000	1.0000	0.2720	0.0145 *
rs7645613	0.0642	0.5713	1.0000	0.1035	1.0000	0.0483 *	0.2758	0.0231 *
rs7651090	1.0000	0.9072	1.0000	0.4410	0.3334	1.0000	0.0885	0.7121
rs7754840	1.0000	0.5651	1.0000	1.0000	1.0000	0.4292	1.0000	0.5611
rs7756992	1.0000	0.9062	0.4388	1.0000	1.0000	0.3344	1.0000	1.0000
rs781831	0.5273	0.4690	0.4416	0.5112	0.4252	1.0000	1.0000	0.4441
rs781852	0.0753	0.8167	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
rs9390022	0.5404	1.0000	0.4401	0.4407	-	-	1.0000	0.0172 *
rs9891146	0.5384	0.7080	0.1027	1.0000	1.0000	0.3310	0.3940	1.0000

FONTE: A autora (2023)

NOTA: Estão destacados com asterisco (\*) valores de p significativos ( $< 0,05$ ), indicando ausência de equilíbrio. Com - estão sinalizadas ausência de informações a respeito da variante na população.

LEGENDA: GKW = Guarani Kaiowá ; GRC = M'byá do Rio das Cobras; . KIV = Kaingang do Rio Ivaí; KRC = Kaingang do Rio das Cobras

Quando organizados e analisados por região geográfica, verificamos que o microarranjo não inclui informações de indivíduos do Nordeste. Além disso, haviam dados de populações provenientes de outros países da América do Sul (Bolívia e Paraguai) e também alguns sem informação a respeito do local de origem.

Nas regiões brasileiras, os grupos do Sul e Sudeste apresentaram 2 polimorfismos que não estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg, enquanto no Centro-oeste apenas 1. Todos os SNPs apresentaram-se em equilíbrio de ligação na região Norte. Por sua vez, não haviam informações suficientes a respeito de alguns SNPs nos indivíduos provenientes do Paraguai, ocorrendo o equilíbrio em todos aqueles com informações disponíveis. A ausência de informações a respeito de alguns SNPs também ocorreu entre os indivíduos sem população identificada, com a presença de 1 SNP que não estava em equilíbrio de HW. Os valores de P por região geográfica foram organizados na Tabela 4, não sendo incluídos dados a respeito da população da Bolívia, uma vez que o software não retornou nenhuma informação a seu respeito.

TABELA 4 - ANÁLISE DA ADERÊNCIA DOS GENÓTIPOS AO EQUILÍBRIO DE HARDY-WEINBERG POR REGIÃO GEOGRÁFICA

locus	S	CW	SE	no_inf	N	Paraguai (continua)
rs10096633	0.2649	0.7134	0.6944	1.0000	0.3867	-
rs10195252	0.5525	0.9009	0.2768	1.0000	0.5297	-
rs10240790	1.0000	0.4235	0.3521	1.0000	1.0000	0.2002
rs10408163	0.4836	0.4094	1.0000	-	1.0000	1.0000
rs1042725	0.5768	0.1907	1.0000	1.0000	0.5291	1.0000
rs1065674	0.2263	0.8013	0.5237	1.0000	0.2001	-
rs10750397	0.5975	0.2147	0.4538	1.0000	1.0000	1.0000
rs10801922	0.1538	0.1005	0.0480 *	0.4299	1.0000	1.0000
rs10830963	0.4735	0.1796	0.0461 *	0.4252	1.0000	1.0000
rs10838787	1.0000	0.1860	0.7177	1.0000	0.1973	-
rs10882891	0.4634	0.8073	0.5270	-	1.0000	0.2035
rs10899283	0.6283	0.6865	0.6564	-	1.0000	--
rs11159347	0.1012	0.4266	0.3592	1.0000	0.1383	1.0000
rs1169288	1.0000	0.7785	0.5071	-	1.0000	1.0000
rs12116935	1.0000	0.4816	0.5333	1.0000	1.0000	1.0000
rs12503111	1.0000	0.1598	0.4627	1.0000	1.0000	1.0000
rs12602834	0.4813	0.4261	0.3201	1.0000	0.2168	-
rs1260326	0.8168	0.5587	1.0000	1.0000	1.0000	0.2002
rs13238568	0.5966	0.7030	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
rs13389219	0.8174	0.2095	1.0000	1.0000	1.0000	-
rs1421085	0.3492	0.8221	0.7643	0.3332	1.0000	1.0000
rs1531343	0.8171	0.8161	0.7556	0.4298	0.5296	1.0000
rs1561927	0.7719	0.1902	1.0000	0.3328	1.0000	-
rs17294565	1.0000	0.0430 *	0.7425	1.0000	0.3816	-
rs1919128	0.1613	0.2032	0.0909	1.0000	0.2163	-
rs1996617	0.7950	0.3190	1.0000	0.1296	1.0000	1.0000
rs2032217	0.6314	0.2410	0.3417	-	1.0000	-
rs2237895	1.0000	0.8107	0.1826	1.0000	1.0000	-
rs2255703	0.2843	0.1596	0.0674	1.0000	1.0000	-
rs2291725	1.0000	0.4834	0.2961	-	0.2004	-
rs2292662	0.7881	0.2655	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
rs2307111	0.8142	1.0000	1.0000	1.0000	0.4756	-
rs2612035	1.0000	0.8941	0.1841	1.0000	1.0000	0.3988
rs2796441	0.4735	0.8216	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
rs2862954	0.0108 *	0.1514	0.5120	1.0000	1.0000	-
rs2943650	1.0000	0.1692	0.7157	1.0000	0.5317	1.0000
rs340874	0.7966	0.6703	0.6183	0.0482 *	1.0000	1.0000
rs3816605	0.3545	0.9045	0.6980	-	1.0000	1.0000

locus	S	CW	SE	no_inf	N	Paraguay (conclusão)
rs3887925	0.5103	0.3228	1.0000	1.0000	1.0000	0.2013
rs4132228	0.7681	0.0624	0.2871	1.0000	1.0000	1.0000
rs4132670	0.7664	0.1865	0.2874	1.0000	1.0000	1.0000
rs4899280	0.7704	0.1081	0.1577	1.0000	1.0000	1.0000
rs4976033	0.3451	0.7103	0.3331	1.0000	0.5304	-
rs5215	0.5619	0.2968	0.1612	0.1078	0.4861	1.0000
rs5219	0.1692	0.4403	0.4066	0.4290	1.0000	-
rs576674	0.7927	0.3481	1.0000	1.0000	0.3846	1.0000
rs602633	0.1400	0.1328	0.6567	-	-	-
rs668459	0.1922	0.8499	0.6518	-	1.0000	-
rs6712905	0.4988	0.5993	1.0000	-	1.0000	-
rs7026688	0.8179	0.1124	1.0000	1.0000	0.4419	-
rs705145	0.1275	0.8008	1.0000	1.0000	0.3819	1.0000
rs7163757	1.0000	0.6942	0.3306	1.0000	1.0000	1.0000
rs7169799	0.6271	0.8103	1.0000	1.0000	1.0000	0.3985
rs7274134	1.0000	1.0000	0.4842	1.0000	1.0000	-
rs7316626	0.8098	0.5457	1.0000	1.0000	1.0000	0.4019
rs734312	0.8152	0.2125	1.0000	0.3633	1.0000	0.4022
rs738409	1.0000	0.6798	1.0000	1.0000	1.0000	-
rs757081	0.4585	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000	-
rs757110	0.0100 *	0.3723	0.5296	0.3336	0.5297	1.0000
rs7645613	0.2226	0.1625	1.0000	0.3664	0.1970	1.0000
rs7651090	0.1688	0.8227	0.2137	0.3387	1.0000	-
rs7754840	1.0000	0.8163	1.0000	1.0000	1.0000	0.4006
rs7756992	0.8192	0.8988	1.0000	1.0000	1.0000	1.0000
rs781831	0.3173	0.7276	0.7482	1.0000	1.0000	1.0000
rs781852	0.4627	0.6593	1.0000	1.0000	1.0000	-
rs9390022	0.5577	0.2482	0.7359	1.0000	1.0000	1.0000
rs9891146	1.0000	1.0000	0.7299	1.0000	1.0000	1.0000

FONTE: A autora (2023)

NOTA: Estão destacados com asterisco (\*) valores de p significativos (< 0,05), indicando ausência de equilíbrio. Com - estão sinalizadas ausência de informações a respeito da variante na população.

LEGENDA: S = Região Sul; CW = Centro-Oeste; SE = Sudeste; N=Norte; NE= Nordeste

LEGENDA: GKW = Guarani Kaiowá ; GRC = M'byá do Rio das Cobras; . KIV = Kaingang do Rio Ivaí; KRC = Kaingang do Rio das Cobras

Também através do software Genepop (ROUSSET, 2008) foi feita a verificação do desequilíbrio de ligação para todos os pares de SNPs, em cada uma das populações. Utilizou-se o teste do desequilíbrio de ligação composto (WEIR, 1996, p. 126-128), no qual a hipótese nula  $H_0$  é a de que “os genótipos de um locus

são independentes dos genótipos de outro locus”. Dessa forma, a rejeição à hipótese nula ( $p < 0,05$ ) corresponde a presença de desequilíbrio de ligação. A estatística utilizada pelo teste padrão é a estatística de razão de verossimilhança logarítmica (teste G). (ROUSSET, 2008)

Para o objetivo do estudo, era necessário inferir se os SNPs poderiam apresentar desequilíbrio de ligação nas populações quilombolas da Lapa, no estado do Paraná. Por isso, após a realização do teste de DL, cruzou-se os dados entre população preta e região sul, bem como população preta/parda e região sul, para identificar os pares que estavam em desequilíbrio considerando os dois conjuntos (TABELA 5 e TABELA 6) .

**TABELA 5 - SNPS EM DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO NA POPULAÇÃO PRETA E NA REGIÃO SUL - P-VALUE**

<b>Locus 1</b>	<b>Locus 2</b>	<b>Black</b>	<b>S</b>
rs108019	rs108309	0.015210	0.000000
rs413222	rs413267	0.015800	0.000000
rs413267	rs489928	0.017100	0.000000

FONTE: A autora (2023)

**TABELA 6 - SNPS EM DESEQUILÍBRIO DE LIGAÇÃO NA POPULAÇÃO PRETA/PARDA E NA REGIÃO SUL - P-VALUE**

<b>Locus 1</b>	<b>Locus 2</b>	<b>Preto/Pardo</b>	<b>S (continua)</b>
rs156192	rs172945	0.000000	0.000000
rs108992	rs294365	0.016540	0.029630
rs340874	rs413222	0.021530	0.018350
rs388792	rs413222	0.000000	0.000000
rs340874	rs413267	0.025620	0.020520
rs388792	rs413267	0.000000	0.000000
rs413222	rs413267	0.000000	0.000000
rs388792	rs489928	0.000000	0.000000
rs413222	rs489928	0.000000	0.000000
rs413267	rs489928	0.000000	0.000000
rs775699	rs989114	0.030730	0.022520
rs668459	rs671290	0.000000	0.000000
rs602633	rs702668	0.034160	0.024560
rs716979	rs731662	0.029900	0.019690

<b>Locus 1</b>	<b>Locus 2</b>	<b>Preto/Pardo</b>	<b>S (conclusão)</b>
rs757110	rs764561	0.000000	0.000000
rs106567	rs107503	0.000050	0.000000
rs108019	rs108309	0.000000	0.000000
rs781852	rs225570	0.041600	0.026520
rs738409	rs229266	0.024300	0.041230
rs716375	rs294365	0.046120	0.032960

FONTE: A autora (2023)

## 6 DISCUSSÃO

### 6.1 ANÁLISE DOS HEREDOGRAMAS

#### 6.1.1. Consanguinidade

Casamentos consanguíneos têm sido relatados em algumas comunidades remanescentes de quilombo. Em outra comunidade estudada anteriormente pelo grupo, a de Sertão do Valongo, no estado de Santa Catarina, verificou-se elevado grau de consanguinidade, com o coeficiente médio de endocruzamentos,  $F$ , equivalente a 0,081 (SUKOW, 2020; SOUZA; CULPI, 2005) – mais elevado que o estimado, na mesma época, para o estado de Santa Catarina ( $F = 0,00032$ ) e para o Brasil ( $F = 0,00088$ ) (FREIRE-MAIA, 1990). Nessa comunidade, fatores religiosos influenciaram na sua endogamia, bem como segregação racial sofrida por parte da comunidades vizinhas (SUKOW, 2020; BORBA, 2016; SOUZA; CULPI, 1992, 2005).

A endogamia também teria uma função social: manter as terras dentro da família (CASTELLS, 2006). Isso reforçaria os laços de união e coesão do grupo, garantindo trabalho e moradia, aspectos diretamente ligados à propriedade de terra.

Hartung (1996), ao descrever as relações de parentesco na comunidade negra rural da “Família do Fortunato”, na cidade de Garopaba, Santa Catarina, discorre a respeito dos casamentos consanguíneos, que naquela comunidade são verificados em especial entre os primogênitos. Aqueles que se casam com membros “de fora”, ou seja, sem relação de parentesco, tendem a residir fora da comunidade, não tendo direito, assim, à propriedade da terra. Já os que buscam seus cônjuges entre membros do grupo, permanecem na comunidade (HARTUNG, 1996).

A respeito da importância das relações consanguíneas nessa comunidade,

“Para Woortmann (1985), as alianças ocorridas entre parentes constituem relações internas do grupo, sendo ao mesmo tempo internalizantes deste. Dentro da perspectiva proposta por Woortmann, parece apropriado sugerir que as uniões consanguíneas ocorridas no grupo de Fortunato são um reforço dos laços de solidariedade interna do grupo, colaborando na manutenção de sua coesão e unidade.”

(HARTUNG, 1996)

Através dos heredogramas plotados, não foi verificada a presença de casamentos consanguíneos nas comunidades do Feixo e da Restinga, embora a alta frequência de alguns sobrenomes indique a necessidade de mais investigações a esse respeito, em especial considerando-se que os participantes da pesquisa representam apenas uma parcela dos moradores das comunidades e não sua totalidade.

## 6.2. GENES SELECIONADOS

O artigo de meta-análise utilizado para a pesquisa inicial dos SNPs se voltava à busca de marcadores relacionados não só à DM2, mas também às suas complicações vasculares. Ao analisar os polimorfismos e os genes em que eles ocorrem, percebe-se alguns padrões em seus fenótipos relacionados aos genes e seus polimorfismos, com grande destaque para alterações metabólicas.

Para melhor compreender os possíveis efeitos da presença desses polimorfismos, eles serão agrupados para discussão com base em seus fenótipos associados.

### 6.2.1. Secreção de insulina

Alguns SNPs do gene PROX1 têm sido relacionados a alterações na secreção de insulina estimulada por glicose (GSIS, do inglês, *glucose-stimulated insulin secretion*) e consequente DM2. O gene atua nas células-beta pancreáticas, e sua inibição refletiu na redução em quase duas vezes na GSIS (LECOMPTE et al., 2013).

A glicocinase catalisa a fosforilação da glicose nas células, além de acelerar seu metabolismo e promover a secreção de insulina. Sua atividade é regulada através de uma proteína denominada GCKR, expressa pelo gene de mesmo nome. Alguns SNPs que ocorrem nesse gene podem, então, se relacionar com a DM2, podendo alterar tanto o metabolismo da glicose quanto a secreção da insulina (MA et al, 2020)

Intimamente ligado à expressão da insulina, o IGF2BP2 modula o metabolismo celular em diversas doenças metabólicas, como a diabetes, mas também na obesidade e na esteatose hepática, através de regulação pós-transcricional. Também tem sido relacionado com o desenvolvimento de DM2 e

tolerância prejudicada à glicose, bem como à nefropatia em pacientes masculinos com DM1 (WANG; CHEN; QIANG, 2021; GU et al., 2012) Em especial, o SNP elencado neste presente trabalho, o rs7651090, já foi relacionado à DM1 anti-GAD negativa, anticorpo que, quando presente, é um importante marcador de detecção precoce de processos auto-imunes da DM1 (SALEM et al., 2012).

Conforme Zeng et al (2022), a quinase dependente de ciclina 5 (CDK5) contribui regulando a secreção de insulina, tendo papel central na disfunção das células beta pancreáticas e na predisposição à DM2. Sua atividade é regulada pelo gene CDKAL1, que possui alguns SNPs já descritos como associados à DM2 (rs4712523, rs4712524 e rs9460546) (ZENG et al., 2022)

O TCF7L2 é um importante regulador do metabolismo hepático, e variantes que reduzem os níveis hepáticos da proteína de mesmo nome podem, portanto, afetar tanto a glicemia em jejum quanto a pós-prandial (NORTON et al., 2014). Além disso, o silenciamento deste gene prejudica a secreção de insulina mediada por glicose e tem sido relacionado à fusão de grânulos secretores de insulina (DA SILVA XAVIER et al., 2009). Tal efeito pode estar relacionado à alta incidência de DM2 em portadores de alelos de risco do TCF7L2 (DEL BOSQUE-PLATA, 2021). Um SNP diferente do selecionado neste presente trabalho (o rs7903146) foi reportado como um variante pode modificar a estrutura local da cromatina nas ilhotas pancreáticas. (GAULTON et al, 2010)

Alterações no gene Erlin-1, um marcador das balsas lipídicas do retículo endoplasmático (RE), refletem em lipotoxicidade e apoptose de células beta pancreáticas, impedindo a secreção adequada de insulina (BOSLEM et al, 2013)

O comprometimento da secreção de insulina também ocorre em portadores do alelo C do rs2237895 (gene KCNQ1) ( YU, 2020), do alelo C do rs5219 e do alelo A do rs5215 (ambos polimorfismos do gene KCNJ11) (HAGHVIRDIZADEH, 2015).

Outro gene com papel relevante é o NUCB2, que codifica para a nucleobindina 2, precursor importante da nesfatina-1 (SESHASAI et al., 2011). Essa proteína estimula a secreção de insulina, melhorando também a sensibilidade a esse hormônio (NAKATA et al., 2013). No caso de pacientes portadores de DM2, verificou-se a diminuição da concentração plasmática dessa proteína. (LI et al., 2010; LIU et al., 2014). O polimorfismo rs757081 já foi relacionado ao risco de desenvolver DM2 na população chinesa Han (WANG; WANG; HU, 2017).

O gene GTF2I (também chamado de TFII-I) age como protetor das células beta pancreáticas contra espécies reativas de oxigênio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*), que promovem a apoptose dessas células por glucolipototoxicidade, prejudicando, assim, a secreção da insulina (INBERG; LINIAL, 2010).

Quem também atua na secreção da insulina é o gene ABCC8, que codifica subunidades do canal de potássio sensível ao ATP das células beta pancreáticas. Já foi verificado que mutações nesse gene causam secreção desregulada de insulina, e que a desativação dele causa hiperinsulinismo (DE FRANCO et al., 2020).

Secretado pelas células K e L do intestino delgado, o GIP (Polipeptídeo inibidor gástrico, do inglês, *gastric inhibitory polypeptide*), também chamado de GLP-1, promove a secreção da insulina dependente de glicose, e seus agonistas já têm sido estudados como tratamento para DM2 (KANEKO, 2022)

O HNF1A tem papel na diferenciação celular nas ilhotas pancreáticas, e mutações nele têm sido associadas ao aumento de células alfa em detrimento das beta (MIYACHI, 2022).

O MTNR1B é um importante regulador do ritmo circadiano, e o rs10830963 aumenta a sinalização do MT2, um dos receptores de melatonina, além de estar relacionado à redução da secreção de insulina. (OLLILA et al., 2016; MÜSSIG et al., 2010). Esse alelo de risco deste SNP também foi relacionado com o aumento da resposta da insulina ao GLP-1 e à estimulação de arginina (ANDERSSON et al., 2010).

### 6.2.2 Sensibilidade e resistência à insulina

Alguns genes podem atuar na resistência à insulina, como é o caso do SGCZ, especificamente relacionado à captação prejudicada de glicose estimulada por insulina nos músculos esqueléticos (GROH et al, 2009).

O gene EVI2B, superexpresso em pacientes com neurofibromatose tipo 1, tem papel protetivo contra a DM2 descrito na literatura, atuando no maior gasto de energia em repouso, aumento da sensibilidade à insulina e diminuição da glicemia em jejum. Acredita-se que isso ocorra pelo aumento de consumo gerado pelo neurofibroma, tumor benigno que acomete os pacientes com o quadro (KALLIONPÄÄ, 2020).

### 6.2.3 Obesidade

O primeiro gene relacionado à suscetibilidade à obesidade através de GWAS foi o FTO (do inglês, *fat mass and obesity associated gene*, ou seja, “gene associado à massa gorda e obesidade”) e sua correlação com a DM2 também tem sido reportada (FRAYLING et al., 2007; LOOS; YEO, 2014;)

Uma vez que estimula a secreção de insulina, a nesfatina-1 (relacionada ao gene NUCB2, conforme citado anteriormente), tem grande impacto no estoque de energia. A obesidade tem sido associada com SNPs desse gene, em especial ao rs757081, correlacionado à adiposidade infantil (CHEN et al, 2013; WANG; WANG; HU, 2017).

Outro gene que também parece atuar na adiposidade é o gene PLXND1, relacionado a um receptor transmembrana com papel na proliferação celular. Alguns GWAS o associam à razão cintura:quadril, importante medida da distribuição regional de tecido adiposo (MINCHIN et al., 2015).

O gene COBLL1 tem seu papel relacionado à leptina, hormônio relacionado ao apetite e à saciedade. A expressão reduzida do gene é associada à disfunção do tecido adiposo, aumento do IMC e obesidade em adultos, efeitos relacionados ao aumento do estoque de lipídios no tecido adiposo (KWAK; SHIN, 2023; CHEN et al., 2020; SUN et al., 2022; DALLNER et al., 2019).

A proteína tsukushi está relacionada ao desenvolvimento de diversos tecidos e é codificada pelo gene TSKU. Ela parece estar relacionada à obesidade, embora resultados em estudos tenham sido contraditórios (LI et al. 2021). Wang et al. (2019) utilizaram camundongos knockout e verificaram a resistência à obesidade, com a deficiência de TSK levando ao gasto energético e à termogênese adiposa, além de menores níveis glicêmicos. Entretanto, a diminuição da glicemia não foi verificada em outros estudos, bem como a proteção contra a obesidade (MOUNCHIROUD et al., 2019).

A relação do rs1042725 com a estatura e a densidade óssea já foi reportada e é importante destacar que a expressão de HMGA2 está relacionada ao ganho de tecido adiposo (WEEDON et al., 2007; KUIPERS et al., 2009; MARKOWSKI et al., 2013). O gene ZZEF1 também parece ter relação com o tecido adiposo, uma vez que o knockdown deste gene induziu a redução da proliferação de adipócitos (KULYITÉ et al., 2022).

O aumento da expressão do POC5 leva ao aumento dos níveis de lipídios e a obesidade (NIKPAY, 2023).

O gene ZC3H4 já foi associado ao aumento do IMC em populações europeias (LIU et al., 2020). Além disso, Censin et al. (2017) demonstrou a associação desse gene no aumento do IMC concomitante a quadros diabéticos em crianças.

#### 6.2.4 Outras alterações metabólicas

Dois polimorfismos encontrados em fases de leitura aberta (ORF, *open reading frame*), o C2orf16 e o C17orf58, têm relação com o metabolismo lipídico. O rs1919128 do C2orf16 já foi relacionado a elevados níveis de triglicerídeos (MOON et al., 2019). Por sua vez, o C17orf58 foi relacionado à lipodistrofia (UDLER et al., 2018).

Embora não seja um gene muito estudado, alguns SNPs do SH3D21 já foram relacionados à taxa metabólica em repouso (MASOUDI et al., 2019). O gene CDH7 tem função sugestiva na supressão do glucagon (JONSSON et al., 2021). O rs738409, do gene PNPLA3, é um fator de risco para o acúmulo de gordura hepática, além do aumento da glicose plasmática em jejum, consequência do seu efeito na alteração dos níveis de aminotransferases. O polimorfismo também tem implicações nos níveis de hemoglobina glicada (WANG et al., 2018).

Alguns SNPs do gene ST6GAL1 também se relacionam com níveis de hemoglobina glicada, e o knockout do gene refletiu em perda de peso em modelo animal (WATTS et al., 2022; PUNCH et al., 2020). O DCAF5 já foi associado à expressão de autoanticorpos para o neuropeptídeo Y em pacientes com DM1, mas sua relação com padrões autoimunes na DM2 não pode ser descartado (MANSACHS et al., 2022).

#### 6.2.5 Alterações renais

Alterações renais também estão muito presentes. Alguns polimorfismos do gene NUP133 estão associados à síndrome nefrótica e à doença renal crônica (DRC). Experimentos realizados por Rogg et al. (2022) através da edição gênica por

CRISPR/CAS9 indicaram que a perda desse gene se refletiu na interrupção do poro nuclear, alterações no transcriptoma específico dos podócitos e protrusão celular prejudicada. Defeitos nos podócitos levam à perda de função da barreira de filtração glomerular, prejudicando a seletividade a macromoléculas e resultando em proteinúria e síndrome nefrótica (ROGG et al. , 2022).

O gene SHROOM3 também está relacionado à DRC, uma vez que codifica para a proteína shroom3, que atua coordenando a montagem do citoesqueleto, e cuja ação defeituosa pode também causar defeitos nos podócitos (YEO et al., 2015). Por outro lado, a superexpressão desse gene está associada ao polimorfismo rs17319721, e se relaciona à fibrose de aloenxerto em pacientes de transplante renal (CAÑADAS-GARRE et al., 2018).

Mutações no gene NUP160 (que codifica uma proteína que compõe o poro nuclear) são responsáveis por induzir síndrome nefrótica resistente a esteróides (ZHAO ET AL, 2019). XIE et al (2021) relatam regulação positiva na expressão do gene NUP160 em podócitos tratados com altas doses de glicose e que o inibição do gene aliviou apoptose induzida por alta de glicose, bem como a inflamação em podócitos.

A superexpressão do gene HMGA2 se associa à formação de micropolicistos renais e um de seus polimorfismos (rs1531343) se relaciona com a progressão da nefropatia em pacientes com DM2 e declínio na função renal em indivíduos não diabéticos (ALKAYYALI et al., 2013)

No gene GCKR, o alelo mais frequente do SNP rs1260326 está associado a níveis elevados de glicemia em jejum e insulina, mas também à menor taxa de filtração glomerular e risco aumentado de DRC (BONETTI et al, 2011). Em pacientes chineses com DM2, pacientes portadores do alelo T no rs1260326 (GCKR) e no rs1799884 (GCK) apresentaram maior risco de desenvolver doença renal de estágio terminal. (WANG et al, 2022)

#### 6.2.6 Cardiovasculares

Além das implicações metabólicas já citadas, o gene PLXND1 também pode estar relacionado a complicações vasculares. No endotélio vascular, o PLXND1 modula a síntese da matriz extracelular e sua composição (SAKURAI et al, 2010). Ademais, mutações do gene geradas em modelos animais levaram à

hipervascularização de tecidos (GITLER; LU; EPSTEIN, 2004; TORRES-VÁZQUEZ et al, 2004). Alterações na expressão do polipeptídeo inibidor gástrico estimulado por nutrientes (GIP) também tem sido correlacionado clinicamente com problemas vasculares, embora tais achados devam ser interpretados com mais cautela e necessitem maior investigação (CHRISTENSEN et al, 2020; HEIMBÜRGER et al, 2020).

O PTGFRN também atua na angiogênese, embora na DM2 ele esteja mais relacionado a efeitos de acúmulo lipídico (ORLICKY et al, 1998; AGUILA et al, 2019)

O fator de transcrição PROX1, juntamente com o fator FOXC2, é expresso em células endoteliais das valvas cardíacas. Embora o mecanismo de ação exato seja desconhecido, a ausência do PROX1 em camundongos refletiu em valvas aórticas estenóticas, indicando que ele possa atuar mantendo a composição da matriz extracelular e prevenindo a degeneração mixomatosa das valvas aórticas (HO et al, 2023). O PROX1 também tem papel chave no desenvolvimento do sistema linfático, em especial nas válvulas dos vasos sendo utilizado como marcador para os tecidos que os compõem (HO et al, 2023; NTIKOUDI et al., 2022)

### 6.2.7 Retinopatias

A retinopatia diabética é uma das complicações microvasculares mais importantes da diabetes. Um polimorfismo do gene ADAMTS9-AS2 (rs4607103) já foi associado à retinopatia diabética (PENG et al, 2017). O gene TCF7L2 também já foi relacionado com a progressão da retinopatia associada à DM2 em pacientes caucasianos (LUO et al, 2013) O gene WFS1, por sua vez, tem relação à atrofia óptica (LI et al , 2023). Alterações na proteína expressa pelo gene ATXN7 resultaram em defeitos na manutenção de características em fotorreceptores maduros em camundongos (NIEWIADOMSKA-CIMICKA et al, 2022).

Tratamentos com altas doses de glicose diminuíram a expressão do gene RPSAP52 e também do gene por ele regulado (o TIMP3), que tem efeitos protetivos contra a retinopatia (NIU et al, 2020; HEWING et al, 2013; FEDERICI et al, 2005). Ainda a respeito deste gene, é curioso destacar que o SNP elencado neste trabalho, o rs1531343, foi também associado à periodontite em pacientes com DM2 da região Sudeste (CIRELI et al, 2021)

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As comunidades remanescentes de quilombo são comunidades tradicionais que podem promover o intercâmbio entre as pesquisas científicas e a comunidade, uma vez que são populações vulneráveis, que devem ser preservadas e valorizadas, além de serem um importante repositório da ancestralidade africana no Brasil. Tal vulnerabilidade é identificada tanto no caráter político-social, como também em aspectos nutricionais e de saúde. Em especial, as doenças metabólicas são muito frequentes nessa população.

Aspectos nutricionais não devem ser ignorados, mas é importante considerar as especificidades genéticas dessas comunidades. Esse trabalho buscou direcionar futuras investigações a respeito da alta prevalência da Diabetes Mellitus Tipo 2 em duas comunidades remanescentes de quilombo localizadas na região metropolitana de Curitiba, as comunidades lapeanas Restinga e Feixo. Através dos heredogramas confeccionados é possível investigar não só esse, mas outros fenótipos de interesse, como a hipertensão e a anemia falciforme.

O conhecimento a respeito não só da suscetibilidade à DM2 ligada aos polimorfismos, mas também das possíveis complicações relacionadas a estes fatores de risco pode direcionar o acompanhamento médico desses pacientes, tornando a assistência mais completa.

Dessa forma, os heredogramas podem ser um bom ponto de partida, mas é importante ressaltar que estes demandam atualizações e possíveis revisões, sempre em contato com os indivíduos que os compõem.

Por fim, a continuidade desse trabalho se justifica pela relevância que esses dados podem apresentar, ajudando a beneficiar e preservar essas comunidades, continuando a abordagem já empregada pelo grupo, ou seja, promovendo o respeito à diversidade genética e cultural.

## REFERÊNCIAS

- AGUILA, B. et al. The Ig superfamily protein PTGFRN coordinates survival signaling in glioblastoma multiforme. **Cancer Letters**, v. 462, p. 33–42, 10 out. 2019.
- ALI, O. Genetics of type 2 diabetes. **World Journal of Diabetes**, v. 4, n. 4, p. 114, 15 ago. 2013.
- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. **Diabetes Care**, v. 37, n. Supplement\_1, p. S81–S90, 2013.
- ANDERSSON, E. A. et al. MTNR1B G24E Variant Associates With BMI and Fasting Plasma Glucose in the General Population in Studies of 22,142 Europeans. **Diabetes**, v. 59, n. 6, p. 1539–1548, 3 mar. 2010.
- BANDEIRA, F. et al. **Endocrinologia e diabetes**. [s.l.: s.n.].
- BONETTI, S. et al. Variants of GCKR Affect Both  $\beta$ -Cell and Kidney Function in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: The Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study 2. **Diabetes Care**, v. 34, n. 5, p. 1205–1210, 16 mar. 2011.
- BORBA, F. M. Usos do passado e apropriações patrimoniais em territórios quilombolas de Santa Catarina. **Revista Confluências Culturais**, v. 5, n. 2, p. 138, 2016.
- BOSLEM, E. et al. Alteration of Endoplasmic Reticulum Lipid Rafts Contributes to Lipotoxicity in Pancreatic  $\beta$ -Cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 288, n. 37, p. 26569–26582, set. 2013.
- CAÑADAS-GARRE, M. et al. Genomic approaches in the search for molecular biomarkers in chronic kidney disease. **Journal of Translational Medicine**, v. 16, n. 1, 25 out. 2018.
- CASTELLS, A. N. G. A cor do lugar: o Sertão do Valongo como patrimônio cultural. Ilha: **Revista de Antropologia**, v. 8, n. 1,2, p. 417–439, 2006.
- CENSIN, J. C. et al. Childhood adiposity and risk of type 1 diabetes: A Mendelian randomization study. **PLOS Medicine**, v. 14, n. 8, p. e1002362–e1002362, 1 ago. 2017.
- CHEN, Y. Y. et al. The association of a nucleobindin 2 gene (NUCB2) variant with childhood adiposity. **Gene**, v. 516, n. 1, p. 48–52, mar. 2013.
- CHEN, Z. et al. Functional Screening of Candidate Causal Genes for Insulin Resistance in Human Preadipocytes and Adipocytes. **Circulation Research**, v. 126, n. 3, p. 330–346, 31 jan. 2020.

CHENG, C.-Y. et al. African Ancestry and Its Correlation to Type 2 Diabetes in African Americans: A Genetic Admixture Analysis in Three U.S. Population Cohorts. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, p. e32840, 16 mar. 2012.

CHRISTENSEN, M. B. et al. GIP's involvement in the pathophysiology of type 2 diabetes. **Peptides**, v. 125, p. 170178, 1 mar. 2020.

CIRELLI, T. et al. Association of type 2 diabetes mellitus and periodontal disease susceptibility with genome-wide association-identified risk variants in a Southeastern Brazilian population. **Clinical Oral Investigations**, v. 25, n. 6, p. 3873–3892, 3 jan. 2021.

COLE, J. B.; FLOREZ, J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature Reviews. Nephrology**, v. 16, n. 7, 12 mai. 2020.

COWIE, C. C. et al. Disparities in Incidence of Diabetic End-Stage Renal Disease According to Race and Type of Diabetes. v. 321, n. 16, p. 1074–1079, 19 out. 1989.

DA SILVA XAVIER, G. et al. TCF7L2 Regulates Late Events in Insulin Secretion From Pancreatic Islet  $\beta$ -Cells. **Diabetes**, v. 58, n. 4, p. 894–905, 1 abr. 2009.

DALLNER, O. S. et al. Dysregulation of a long noncoding RNA reduces leptin leading to a leptin-responsive form of obesity. **Nature Medicine**, v. 25, n. 3, p. 507–516, mar. 2019.

DE FRANCO, E. et al. Update of variants identified in the pancreatic  $\beta$ -cell KATP channel genes, KCNJ11 and ABCC8 in individuals with congenital hyperinsulinism and diabetes. **Human Mutation**, v. 41, n. 5, p. 884–905, 17 fev. 2020.

DEL BOSQUE-PLATA, L. et al. The Role of TCF7L2 in Type 2 Diabetes. **Diabetes**, v. 70, n. 6, p. 1220–1228, 2 jul. 2021.

FEDERICI, M. Timp3 deficiency in insulin receptor-haploinsufficient mice promotes diabetes and vascular inflammation via increased TNF-. **Journal of Clinical Investigation**, v. 115, n. 12, p. 3494–3505, 1 dez. 2005.

FRAYLING, T. M. et al. A Common Variant in the FTO Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity. **Science**, v. 316, n. 5826, p. 889–894, 11 maio 2007.

FREIRE-MAIA, N. Genetic effects in Brazilian populations due to consanguineous marriages. **American Journal of Medical Genetics**, v. 35, n. 1, p. 115–117, 1990.

FUNDAÇÃO CULTURAL PALMARES. **Comunidades Remanescentes de Quilombos (CRQ's)**. Disponível em: <[http://www.palmars.gov.br/?page\\_id=37551](http://www.palmars.gov.br/?page_id=37551)>.

GAULTON, K. J. et al. A map of open chromatin in human pancreatic islets. **Nature Genetics**, v. 42, n. 3, p. 255–259, 31 jan. 2010.

GITLER, A. D.; LU, M. M.; EPSTEIN, J. A. PlexinD1 and Semaphorin Signaling Are Required in Endothelial Cells for Cardiovascular Development. **Developmental Cell**, v. 7, n. 1, p. 107–116, jul. 2004.

GOMES, S. **Mocambos e quilombos : uma história do campesinato negro no Brasil**. São Paulo, Sp: Claro Enigma, 2015.

GROH, S. et al. Sarcoglycan Complex. **Journal of Biological Chemistry**, v. 284, n. 29, p. 19178–19182, 3 jun. 2009.

GU, T. et al. IGF2BP2 and IGF2 genetic effects in diabetes and diabetic nephropathy. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 26, n. 5, p. 393–398, set. 2012.

HAGHVIRDIZADEH, P. et al. KCNJ11: Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Research**, v. 2015, p. 1–9, 2015.

HARTUNG, M. F. Parentesco, casamento e terra em um grupo rural de negros em Santa Catarina. In: **Negros do Sul do Brasil**. [s.l.] Letras Contemporâneas, 1996.

HEIMBÜRGER, S. M. et al. Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) and cardiovascular disease. **Peptides**, v. 125, p. 170174, mar. 2020.

HEWING, N. J. et al. Intravitreal Injection of TIMP3 or the EGFR Inhibitor Erlotinib Offers Protection from Oxygen-Induced Retinopathy in Mice. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**, v. 54, n. 1, p. 864–864, 30 jan. 2013.

HO, Y. et al. PROX1 Inhibits PDGF-B Expression to Prevent Myxomatous Degeneration of Heart Valves. **Circulation Research**, v. 133, n. 6, p. 463–480, 1 set. 2023.

IBGE. **Censo 2022 - Tabela 9514: População residente, por sexo, idade e forma de declaração da idade**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/9514>>.

IBGE. **Censo 2010 - Tabela 3175: População residente, por cor ou raça, segundo a situação do domicílio, o sexo e a idade**. Disponível em: <<https://sidra.ibge.gov.br/Tabela/3175>>.

INBERG, A.; LINIAL, M. Protection of Pancreatic  $\beta$ -Cells from Various Stress Conditions Is Mediated by DJ-1. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 33, p. 25686–25698, 1 ago. 2010.

JAMES E.N. MINCHIN et al. Plexin D1 determines body fat distribution by regulating the type V collagen microenvironment in visceral adipose tissue. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 14, p. 4363–4368, 23 mar. 2015.

JONSSON, A. et al. Genome-wide association study of circulating levels of glucagon during an oral glucose tolerance test. **BMC Medical Genomics**, v. 14, n. 1, p. NA–NA, 6 jan. 2021.

KALLIONPÄÄ, R. A. et al. Haploinsufficiency of the *NF1* gene is associated with protection against diabetes. **Journal of Medical Genetics**, v. 58, n. 6, p. 378–384, 22 jun. 2020.

KANEKO, S. Tirzepatide: A Novel, Once-weekly Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes. **Endocrinology**, v. 18, n. 1, p. 10, 2022.

KARSTEN MÜSSIG et al. Genetic variants in *MTNR1B* affecting insulin secretion. **Annals of Medicine**, v. 42, n. 6, p. 387–393, 2 jul. 2010.

KARTER, A. J. Ethnic Disparities in Diabetic Complications in an Insured Population. **JAMA**, v. 287, n. 19, p. 2519, 15 maio 2002.

KUIPERS, A. et al. Association of a high mobility group gene (*HMGA2*) variant with bone mineral density. **Bone**, v. 45, n. 2, p. 295–300, ago. 2009.

KULYTÉ, A. et al. Genome-wide Association Study Identifies Genetic Loci Associated with Fat Cell Number and Overlap with Genetic Risk Loci For Type 2 Diabetes. **Diabetes**, 23 mar. 2022.

KWAK, J.; SHIN, D. Gene–Nutrient Interactions in Obesity: *COBLL1* Genetic Variants Interact with Dietary Fat Intake to Modulate the Incidence of Obesity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3758, 13 fev. 2023.

LAVERY, L. A. et al. Variation in the Incidence and Proportion of Diabetes-Related Amputations in Minorities. **Diabetes Care**, v. 19, n. 1, p. 48–52, 1 jan. 1996.

LECOMPTE, S. et al. Genetic and Molecular Insights Into the Role of *PROX1* in Glucose Metabolism. **Diabetes**, v. 62, n. 5, p. 1738–1745, 16 abr. 2013.

LEWKOWICS, I.; GUTIERREZ, H.; FLORENTINO, M. **Trabalho compulsório e trabalho livre na história do Brasil**. São Paulo: Unesp, 2008.

LI, Q.-C. et al. Fasting plasma levels of nesfatin-1 in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and the nutrient-related fluctuation of nesfatin-1 level in normal humans. **Regulatory Peptides**, v. 159, n. 1-3, p. 72–77, jan. 2010.

LI, Y. et al. Tsukushi and TSKU genotype in obesity and related metabolic disorders. **Journal of Endocrinological Investigation**, v. 44, n. 12, p. 2645–2654, 15 abr. 2021.

LI, Y. et al. The genetic and clinical characteristics of WFS1 related diabetes in Chinese early onset type 2 diabetes. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, 5 jun. 2023.

LIU, F. et al. Decreased Plasma Nesfatin-1 Level Is Related to the Thyroid Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. **Journal of Diabetes Research**, v. 2014, p. 1–5, 2014.

LOOS, R. J. F.; YEO, G. S. H. The bigger picture of FTO—the first GWAS-identified obesity gene. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 10, n. 1, p. 51–61, 19 nov. 2013.

LUO, J. et al. TCF7L2 Variation and Proliferative Diabetic Retinopathy. **Diabetes**, v. 62, n. 7, p. 2613–2617, 22 fev. 2013.

MA, Q. et al. Association between lncRNA and GCKR gene in type 2 diabetes mellitus. **Clinica Chimica Acta**, v. 501, p. 66–71, fev. 2020.

MAJID NIKPAY. Genome-wide search identified DNA methylation sites that regulate the metabolome. **Frontiers in Genetics**, v. 14, 18 maio 2023.

MANSACHS, S. J. et al. Genetic Variants Associated with Neuropeptide Y Autoantibody Levels in Newly Diagnosed Individuals with Type 1 Diabetes. **Genes**, v. 13, n. 5, p. 869–869, 12 maio 2022.

MARKOWSKI, D. N. et al. HMGA2 expression in white adipose tissue linking cellular senescence with diabetes. **Genes & Nutrition**, v. 8, n. 5, p. 449–456, 24 jul. 2013.

MASOUDI, M. et al. A genome-scale CRISPR/Cas9 knockout screening reveals SH3D21 as a sensitizer for gemcitabine. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, dez. 2019.

MIYACHI, Y.; MIYAZAWA, T.; OGAWA, Y. HNF1A Mutations and Beta Cell Dysfunction in Diabetes. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, p. 3222, 1 jan. 2022.

MOON, S. et al. The Korea Biobank Array: Design and Identification of Coding Variants Associated with Blood Biochemical Traits. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 1382, 4 fev. 2019.

MOUCHIROUD, M. et al. The Hepatokine TSK does not affect brown fat thermogenic capacity, body weight gain, and glucose homeostasis. **Molecular Metabolism**, v. 30, p. 184–191, 1 dez. 2019.

MOURA, Clóvis. **A História do negro brasileiro**. 2° ed. Ática S.A. São Paulo, 1992.

NAKATA, M.; YADA, T. Role of NUCB2/nesfatin-1 in Glucose Control: Diverse Functions in Islets, Adipocytes and Brain. **Current Pharmaceutical Design**, v. 19, n. 39, p. 6960–6965, nov. 2013.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Leningher Principios de Bioquímica**. 8. ed. [s.l.] Barcelona Omega, 2022.

NIEWIADOMSKA-CIMICKA, A. et al. Polyglutamine-expanded ATXN7 alters a specific epigenetic signature underlying photoreceptor identity gene expression in SCA7 mouse retinopathy. **Journal of Biomedical Science**, v. 29, n. 1, 20 dez. 2022.

NORTON, L. et al. The mechanisms of genome-wide target gene regulation by TCF7L2 in liver cells. **Nucleic Acids Research**, v. 42, n. 22, p. 13646–13661, 16 dez. 2014.

NTIKOUDI, E. et al. The Role of PROX1 in Neoplasia: A Key Player Often Overlooked. **Diagnostics**, v. 12, n. 7, p. 1624, 4 jul. 2022.

O'DWYER, Eliane Cantarino. **Quilombos: identidade étnica e territorialidade**. Rio de Janeiro: FGV, 2002. 268p.

OLLILA, H. et al. Insomnia does not mediate or modify the association between MTNR1B risk variant rs10830963 and glucose levels. **Diabetologia**, v. 59, n. 5, p. 1070–1072, 24 fev. 2016.

ORLICKY, D. J. et al. Synthesis and accumulation of a receptor regulatory protein associated with lipid droplet accumulation in 3T3-L1 cells. **Journal of Lipid Research**, v. 39, n. 6, p. 1152–1161, jun. 1998.

OSÓRIO DUQUE ESTRADA. **A Abolição (esboço Histórico) 1831-1888**. [s.l: s.n.].

PENG, D. et al. CDKAL1 rs7756992 is associated with diabetic retinopathy in a Chinese population with type 2 diabetes. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, 18 ago. 2017.

POLETTI, M. M. et al. Mitochondrial DNA control region diversity in a population from Parana state—increasing the Brazilian forensic database. **International Journal of Legal Medicine**, v. 133, n. 2, p. 347–351, 29 jun. 2018.

PRIORI, Angelo. Et al. **História do Paraná: séculos XIX e XX** [online]. Maringá: Eduem, 2012. Comunidades quilombolas no Paraná. pp. 47-58. ISBN 978-85-7628-587-8. Available from SciELO Books. Acesso em Set.. 2023

**Projeto Querino - Episódio 02: O pecado original**. Disponível em: <<https://projetoquerino.com.br/>>.

PUGH, J. A. et al. Excess Incidence of Treatment of End-Stage Renal Disease nm Mexican Americans. **American Journal of Epidemiology**, v. 127, n. 1, p. 135–144, jan. 1988.

PUNCH, P. R. et al. The sialyltransferase ST6GAL1 protects against radiation-induced gastrointestinal damage. **Glycobiology**, v. 30, n. 7, p. 446–453, 2 jan. 2020.

R DEVELOPMENT CORE TEAM. **R: A language and environment for statistical computing**. R Foundation for Statistical Computing: Vienna, 2020. Disponível em: <<http://www.R-project.org>>.

RAO KONDAPALLY SESHASAI, S. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. **The New England journal of medicine**, v. 364, n. 9, p. 829–841, 2011.

RIBAS, K. C. S. **A constituição de identidade quilombola: um olhar acerca da comunidade quilombola do município da Lapa-PR**. Monografia (Curso

Interdisciplinar em Educação do Campo, Ciências Sociais e Humanas)—UFFS: [s.n.].

ROGG, M. et al. NUP133 Controls Nuclear Pore Assembly, Transcriptome Composition, and Cytoskeleton Regulation in Podocytes. **Cells**, v. 11, n. 8, p. 1259–1259, 7 abr. 2022.

ROSTAND, S. G. et al. Racial Differences in the Incidence of Treatment for End-Stage Renal Disease. **New England Journal of Medicine**, v. 306, n. 21, p. 1276–1279, 27 maio 1982.

SAKURAI, A. et al. Semaphorin 3E Initiates Antiangiogenic Signaling through Plexin D1 by Regulating Arf6 and R-Ras. **Molecular and Cellular Biology**, v. 30, n. 12, p. 3086–3098, 12 abr. 2010.

SALEM, S. D. et al. IGF2BP2 Alternative Variants Associated with Glutamic Acid Decarboxylase Antibodies Negative Diabetes in Malaysian Subjects. **PLoS ONE**, v. 7, n. 9, p. e45573, 19 set. 2012.

SAMI ALKAYYALI et al. Common variant in the HMGA2 gene increases susceptibility to nephropathy in patients with type 2 diabetes. **Diabetologia**, 31 out. 2012.

SOUZA, C. L.; BARROSO, S. M.; GUIMARÃES, M. D. C. Oportunidade perdida para diagnóstico oportunista de diabetes mellitus em comunidades quilombolas do sudoeste da Bahia, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, n. 6, p. 1653–1662, jun. 2014.

SOUZA, I. R.; CULPI, L. Valongo, an isolated Brazilian Black community. I. Structure of the population. **Brazilian Journal of Genetics**, v. 15, p. 439–447, 1992.

SOUZA, I. R.; CULPI, L. Valongo, genetic studies on an isolated Afro-Brazilian community. **Genetics and Molecular Biology**, v. 28, n. 3, p. 402–406, 2005.

SUKOW, N. M. **Caracterização do Polimorfismos Associados ao Fenótipo da Persistência da Lactase em Populações Afro-brasileira do Sul do Brasil**. Monografia (Bacharelado em Ciências Biológicas)—UFPR: [s.n.].

SUN, C. et al. Metabolic Effects of the Waist-To-Hip Ratio Associated Locus GRB14/COBLL1 Are Related to GRB14 Expression in Adipose Tissue. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 15, p. 8558–8558, 2 ago. 2022.

SUN, W. et al. Current views on neuropeptide Y and diabetes-related atherosclerosis. **Diabetes and Vascular Disease Research**, v. 14, n. 4, p. 277–284, 20 abr. 2017.

TEKOLA-AYELE, F.; ADEYEMO, A. A.; ROTIMI, C. N. Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Diseases in Africa. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 56, n. 3, p. 251–260, nov. 2013.

TESKE, W. **Cultura quilombola na Lagoa da Pedra, Arraias - Tocantins**. [s.l.] Edições do Senado Federal, 2010.

TORRES-VÁZQUEZ, J. et al. Semaphorin-Plexin Signaling Guides Patterning of the Developing Vasculature. **Developmental Cell**, v. 7, n. 1, p. 117–123, jul. 2004.

TRIPATHI, B. K.; SRIVASTAVA, A. K. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. **Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research**, v. 12, n. 7, p. RA130-47, 2006.

UDLER, M. S. et al. Type 2 diabetes genetic loci informed by multi-trait associations point to disease mechanisms and subtypes: A soft clustering analysis. **PLOS Medicine**, v. 15, n. 9, p. e1002654, 21 set. 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS (UFG). CENTRO INTEGRADO DE APRENDIZAGEM EM REDE (CIAR). **África em Arte-Educação** [e-book]. Goiânia: Gráfica da UFG, 2015.

VUJKOVIC, M. et al. Discovery of 318 new risk loci for type 2 diabetes and related vascular outcomes among 1.4 million participants in a multi-ancestry meta-analysis. **Nature Genetics**, v. 52, n. 7, p. 680–691, 15 jun. 2020.

WANG, C.; WANG, Y.; HU, W. Association of the polymorphism in NUCB2 gene and the risk of type 2 diabetes. **Diabetology & Metabolic Syndrome**, v. 9, n. 1, 19 maio 2017.

WANG, J.-Z. et al. PNPLA3 rs738409 underlies treatment response in nonalcoholic fatty liver disease. **World Journal of Clinical Cases**, v. 6, n. 8, p. 167–175, 16 ago. 2018.

WANG, J.; CHEN, L.; QIANG, P. The role of IGF2BP2, an m6A reader gene, in human metabolic diseases and cancers. **Cancer Cell International**, v. 21, n. 1, 10 fev. 2021.

WANG, K. et al. GCKR and GCK polymorphisms are associated with increased risk of end-stage kidney disease in Chinese patients with type 2 diabetes: The Hong Kong Diabetes Register (1995–2019). **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 193, p. 110118, nov. 2022.

WANG, Q. et al. The hepatokine Tsukushi gates energy expenditure via brown fat sympathetic innervation. **Nature Metabolism**, v. 1, n. 2, p. 251–260, 14 jan. 2019.

WATTS, K. et al. Genetic variation in ST6GAL1 is a determinant of capecitabine and oxaliplatin induced hand-foot syndrome. **International Journal of Cancer**, v. 151, n. 6, p. 957–966, 10 maio 2022.

WEEDON, M. N. et al. A common variant of HMGA2 is associated with adult and childhood height in the general population. **Nature Genetics**, v. 39, n. 10, p. 1245–1250, 1 out. 2007.

XIE, J. et al. Nucleoporin 160 (NUP160) inhibition alleviates diabetic nephropathy by activating autophagy. **Bioengineered**, v. 12, n. 1, p. 6390–6402, 1 jan. 2021.

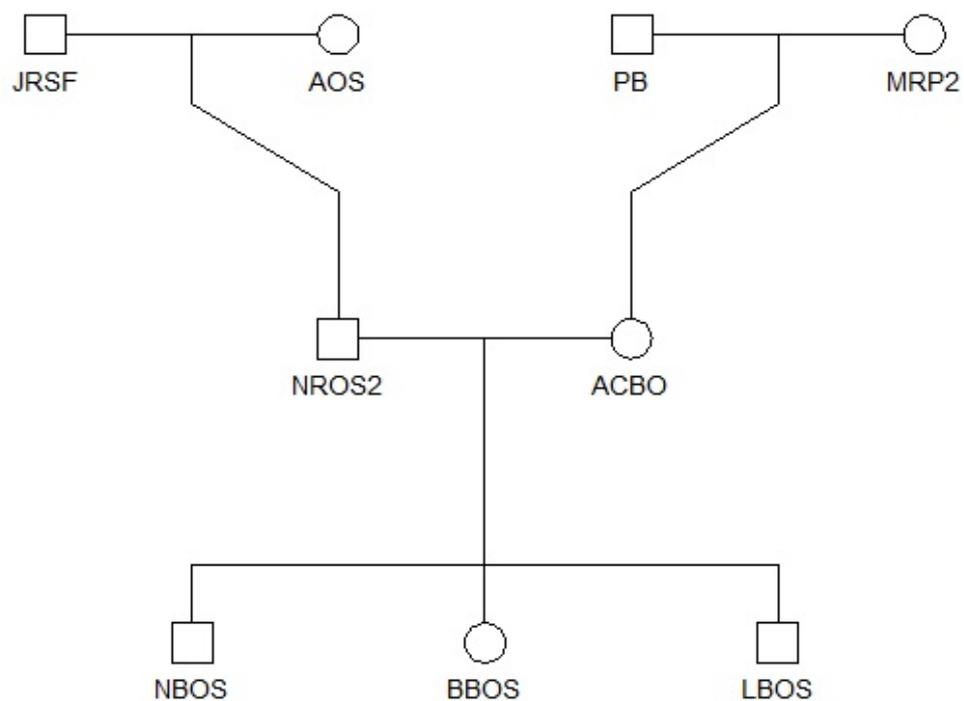
YEO, N. C. et al. Shroom3 contributes to the maintenance of the glomerular filtration barrier integrity. **Genome Research**, v. 25, n. 1, p. 57–65, 1 jan. 2015.

YOUNG, B. A.; MAYNARD, C.; BOYKO, E. J. Racial Differences in Diabetic Nephropathy, Cardiovascular Disease, and Mortality in a National Population of Veterans. **Diabetes Care**, v. 26, n. 8, p. 2392–2399, 25 jul. 2003.

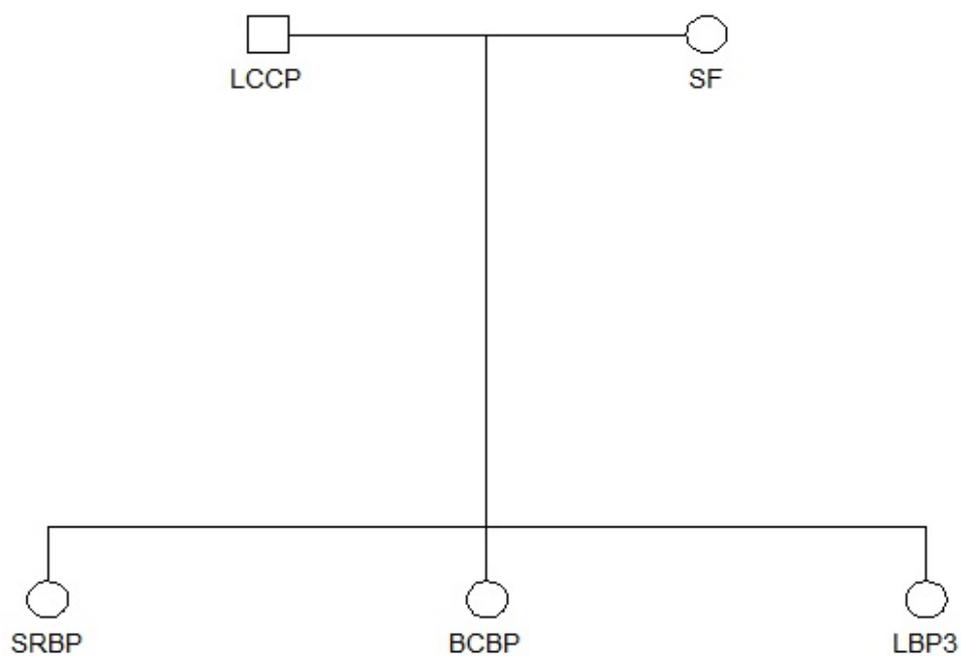
YU, X. et al. Associations of KCNQ1 Polymorphisms with the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: An Updated Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis. **Journal of Diabetes Research**, v. 2020, 3 jul. 2020.

ZENG, Q. et al. Different Associations Between CDKAL1 Variants and Type 2 Diabetes Mellitus Susceptibility: A Meta-analysis. **Frontiers in Genetics**, v. 12, 5 jan. 2022.

ZHAO, F. et al. Mutations in NUP160 Are Implicated in Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. **Journal of The American Society of Nephrology**, v. 30, n. 5, p. 840–853, 25 mar. 2019.

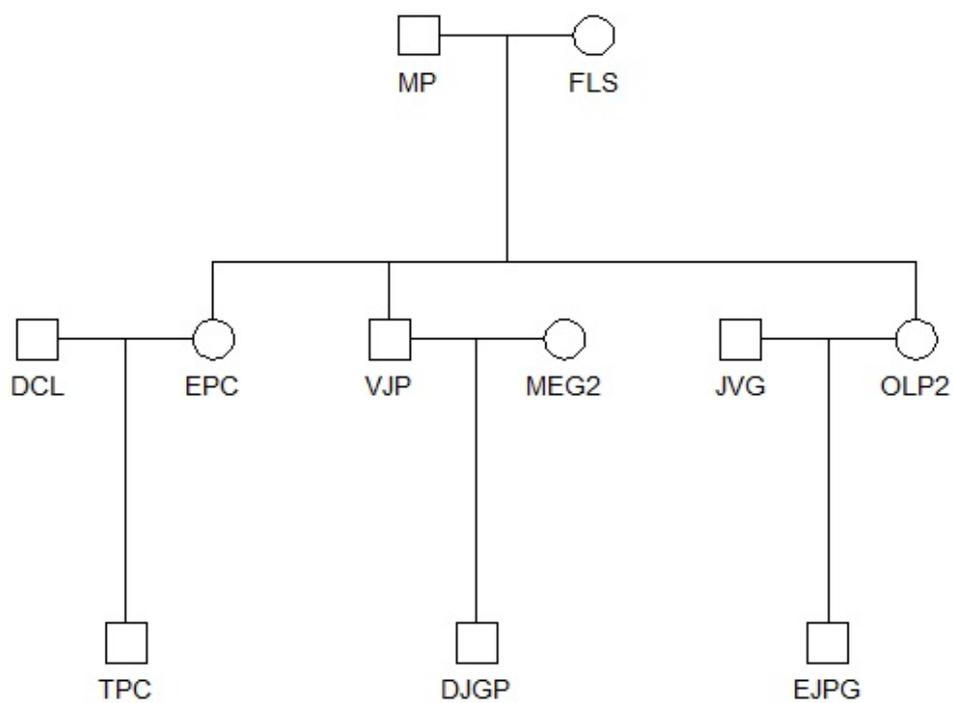
**APÊNDICE 1 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 1**

Fonte: A autora (2023)

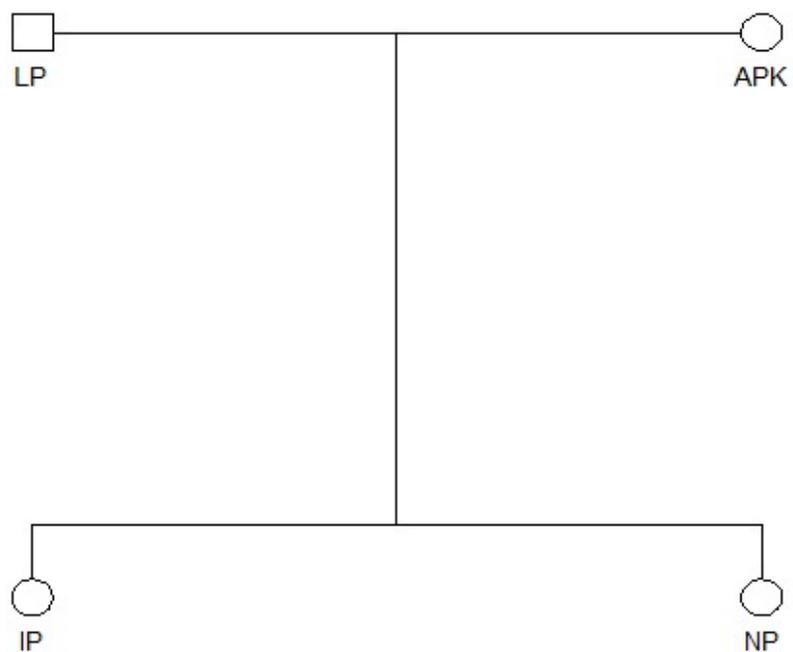
**APÊNDICE 2 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 2**

Fonte: A autora (2023)

## APÊNDICE 3 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 3

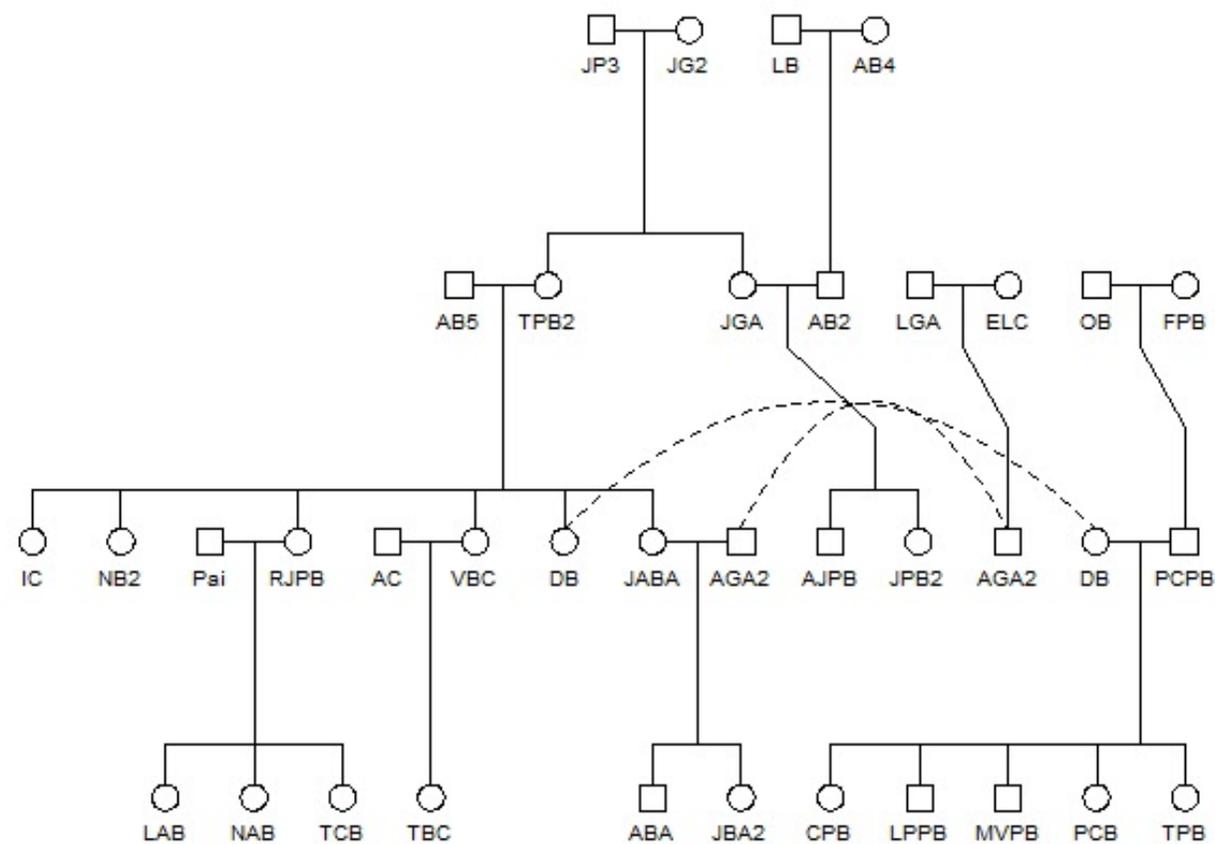


Fonte: A autora (2023)

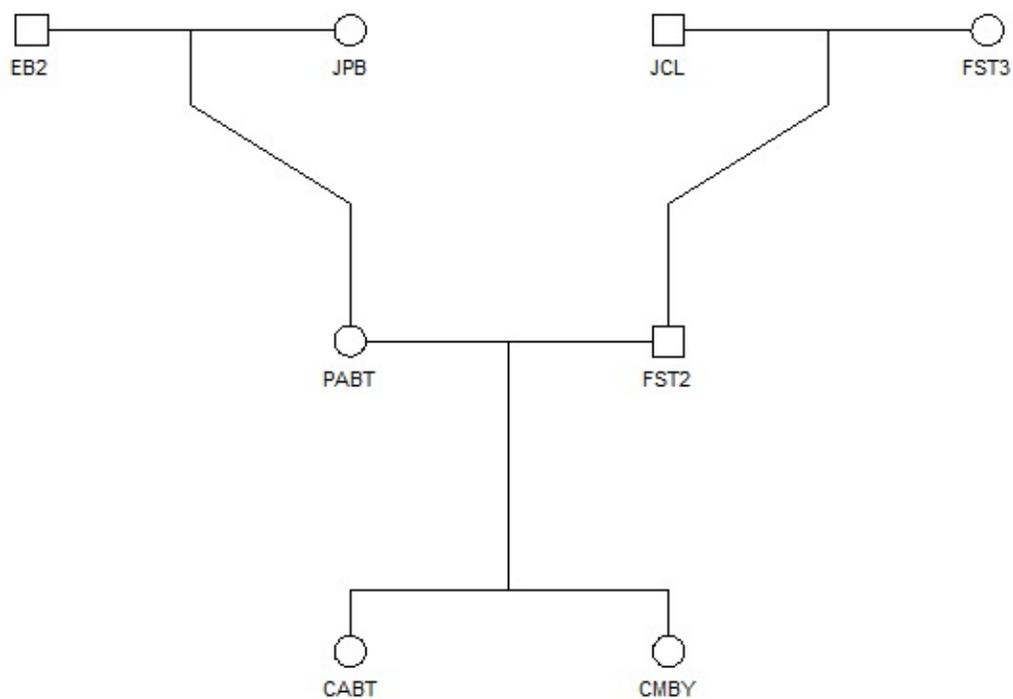
**APÊNDICE 4 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 4**

Fonte: A autora (2023)

## APÊNDICE 5 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 5

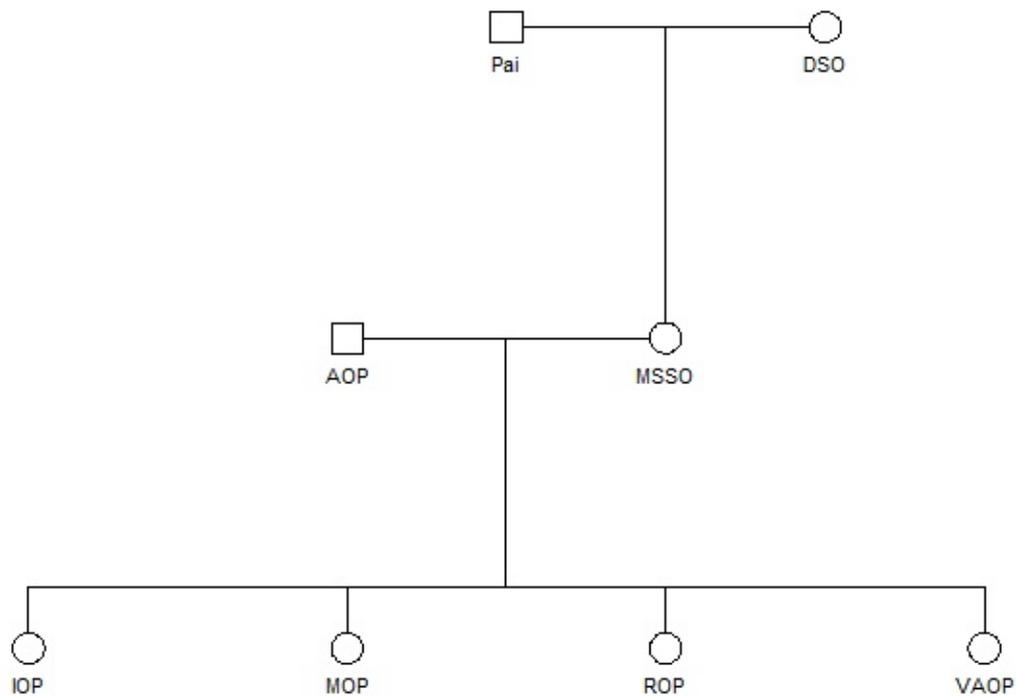


Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 6 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 6**

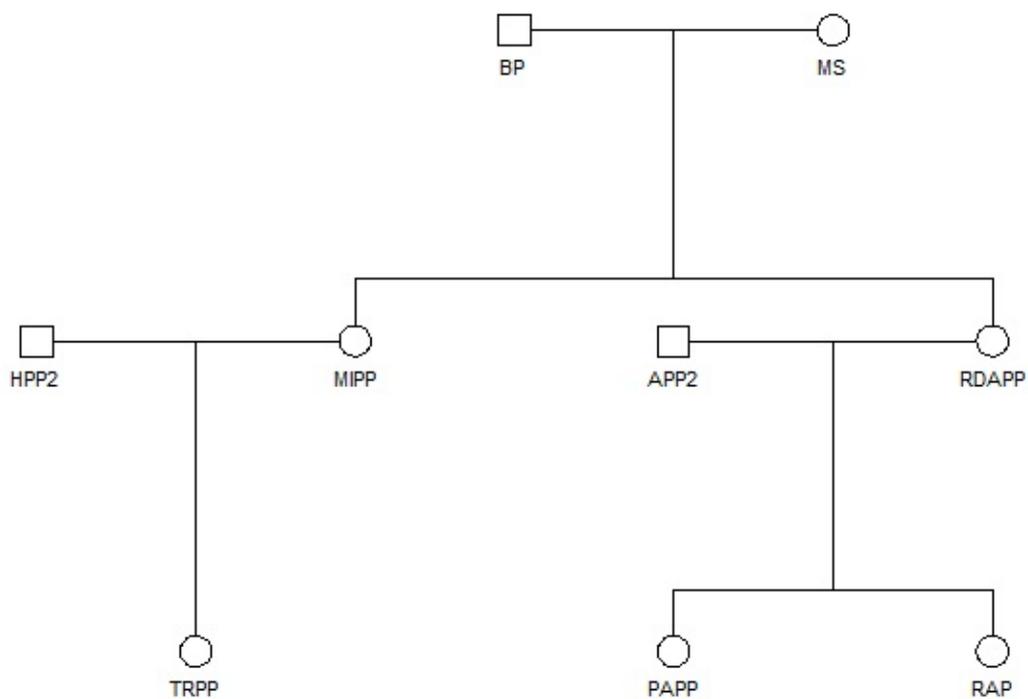
Fonte: A autora (2023)

## APÊNDICE 7 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 7

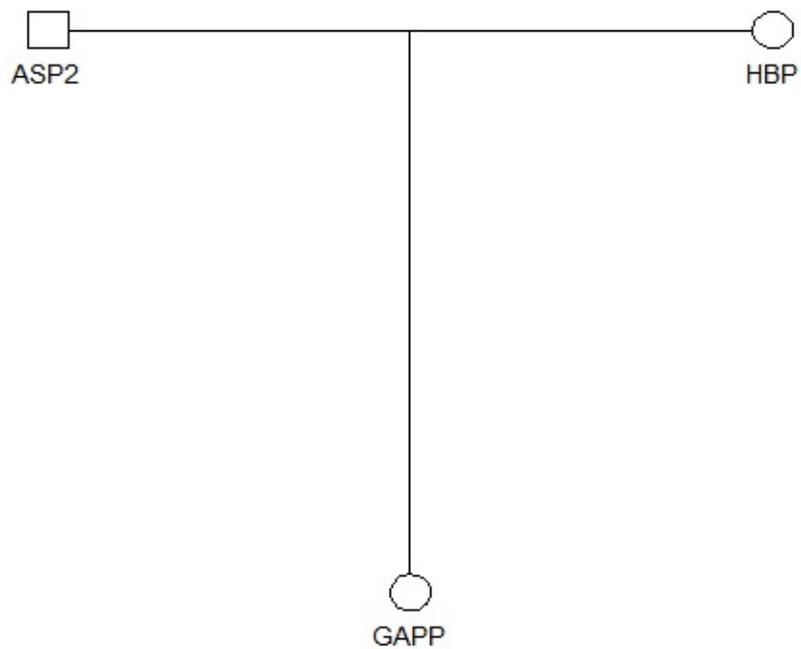


Fonte: A autora (2023)

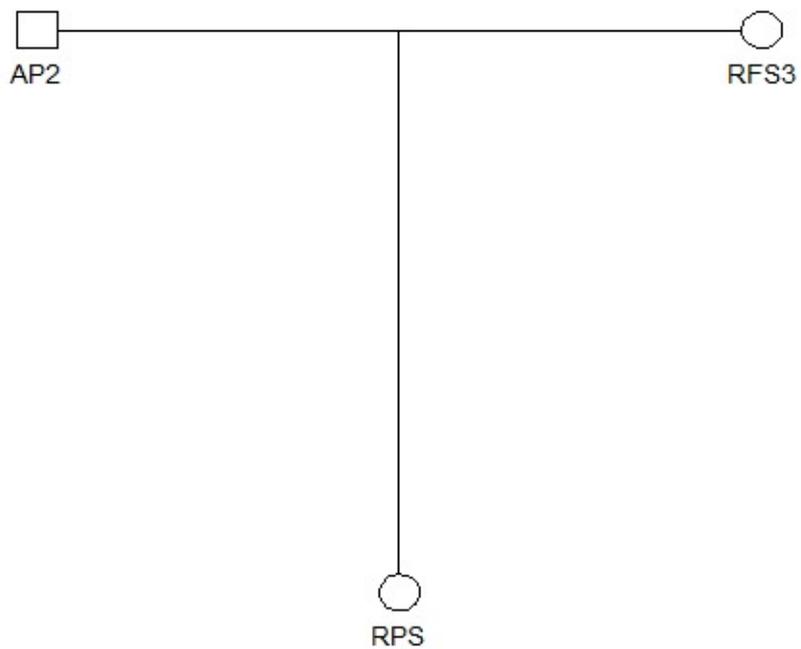
## APÊNDICE 8 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 8



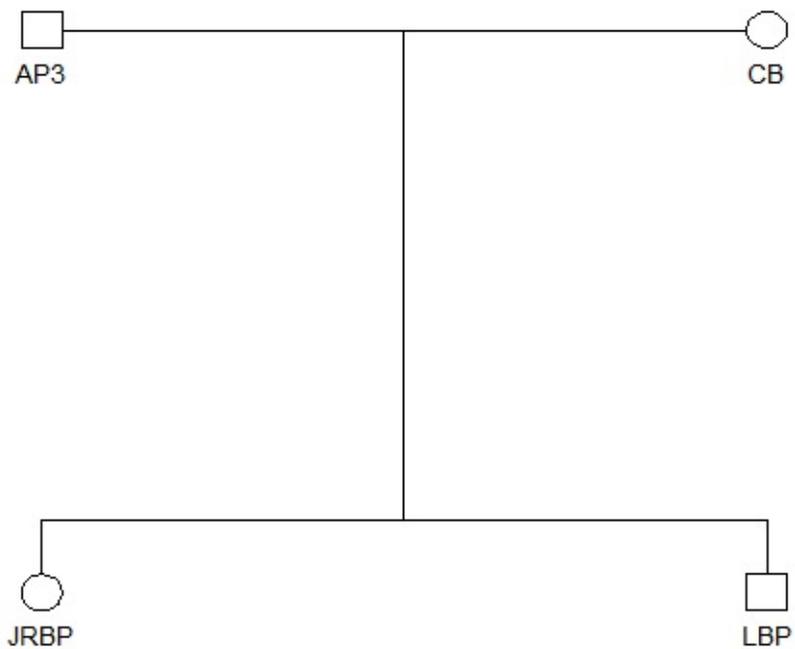
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 9 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 9**

Fonte: A autora (2023)

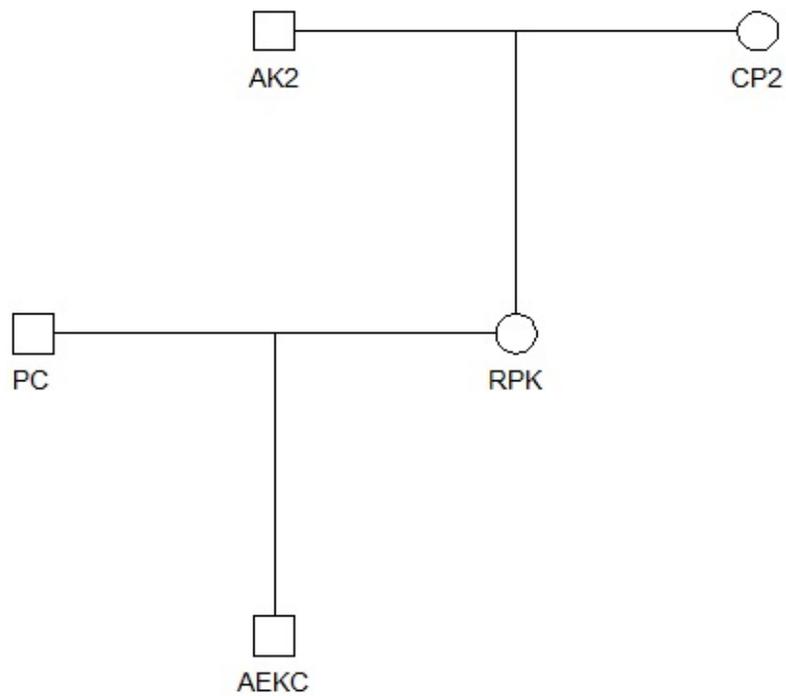
**APÊNDICE 10 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 10**

Fonte: A autora (2023)

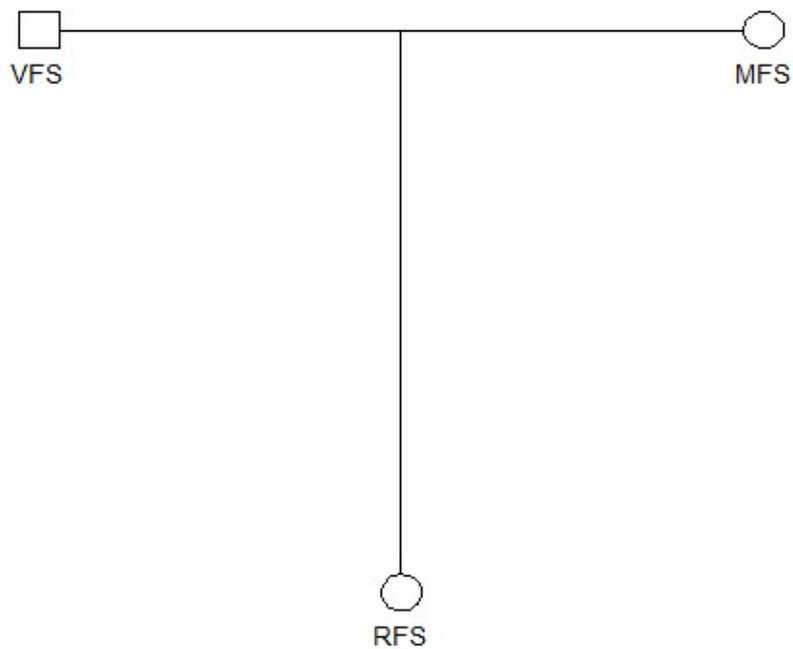
**APÊNDICE 11 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 11**

Fonte: A autora (2023)

## APÊNDICE 12 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 12

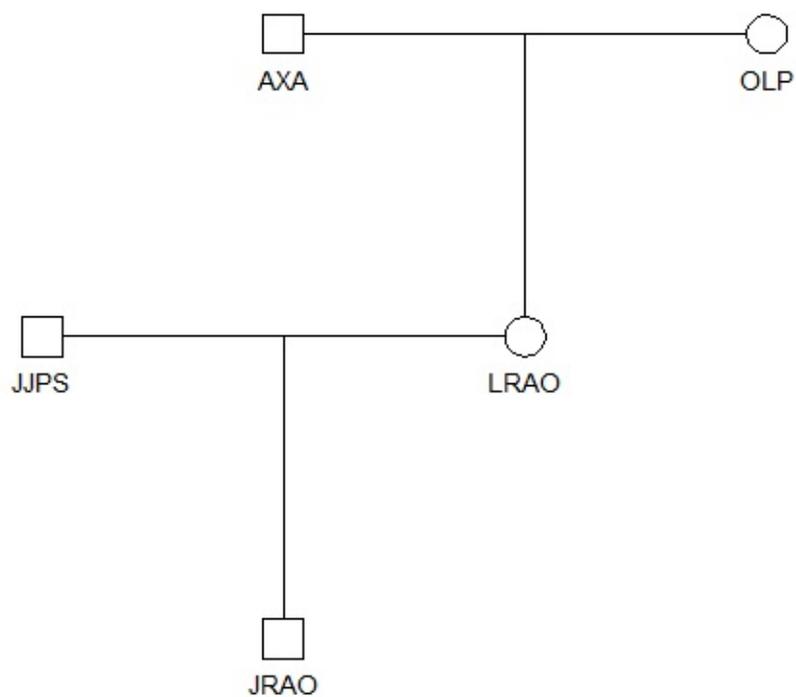


Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 13 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 13**

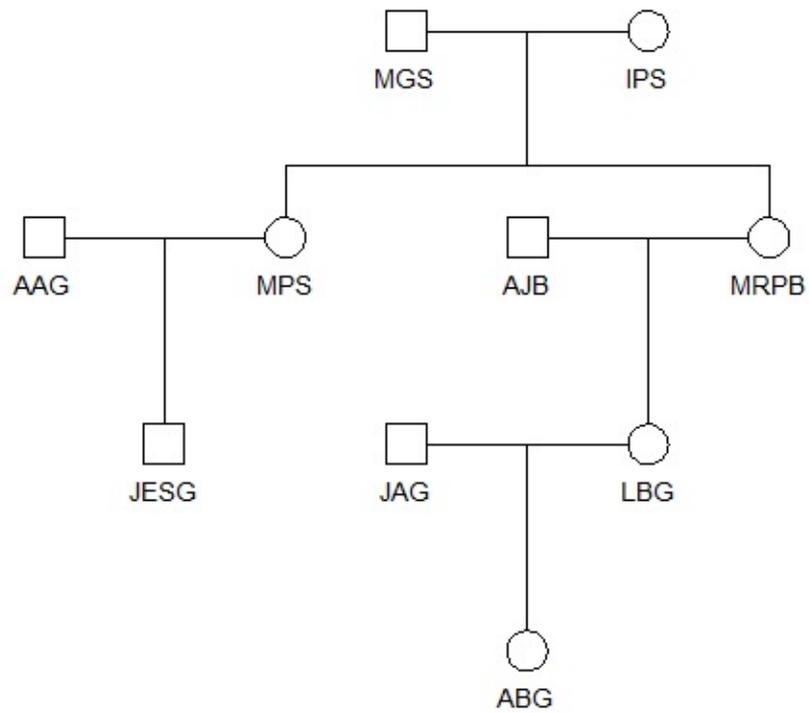
Fonte: A autora (2023)

## APÊNDICE 14 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 14



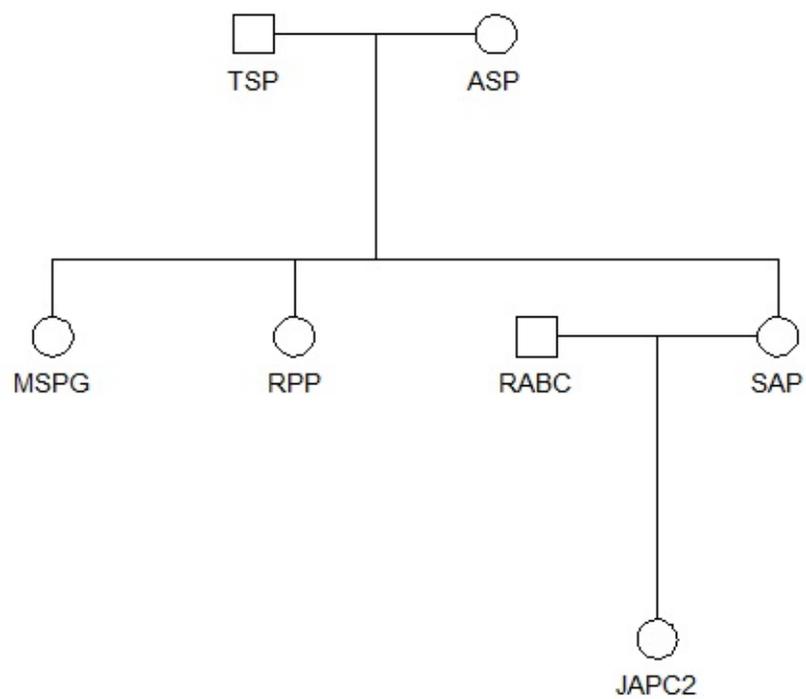
Fonte: A autora (2023)

## APÊNDICE 15 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 15

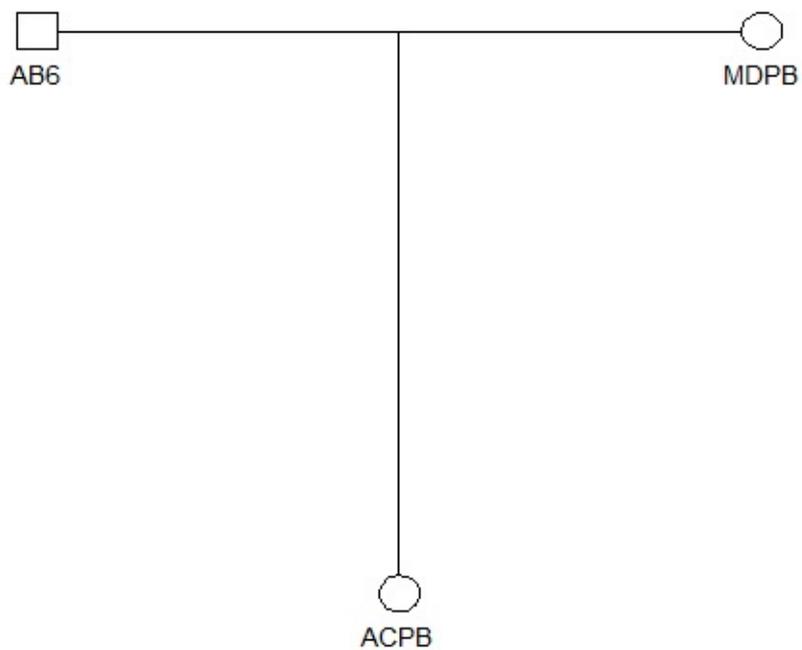


Fonte: A autora (2023)

## APÊNDICE 16 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 16

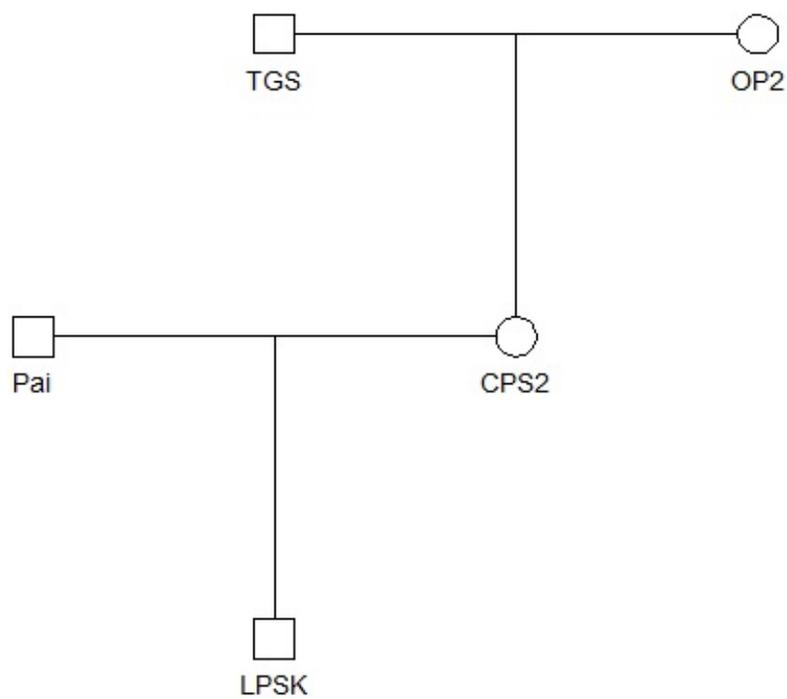


Fonte: A autora (2023)

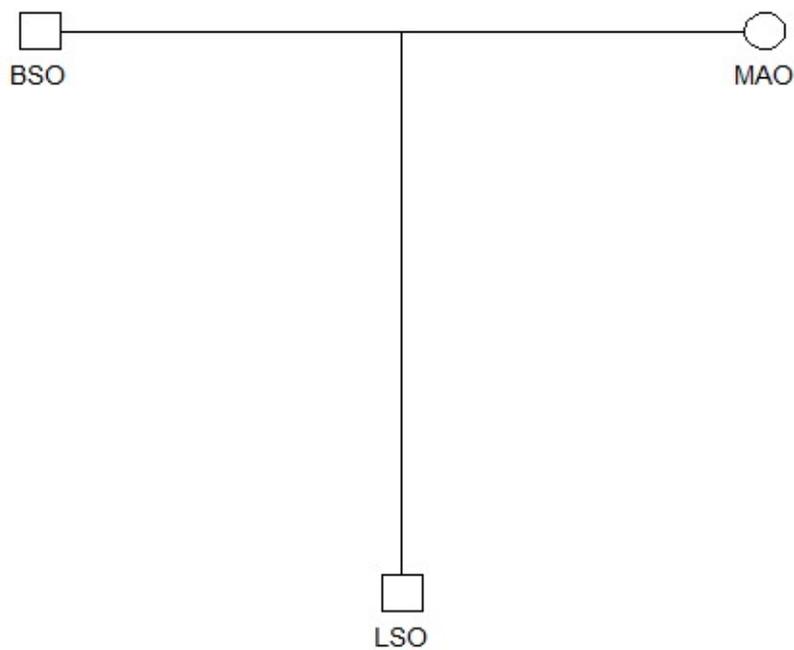
**APÊNDICE 17 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 17**

Fonte: A autora (2023)

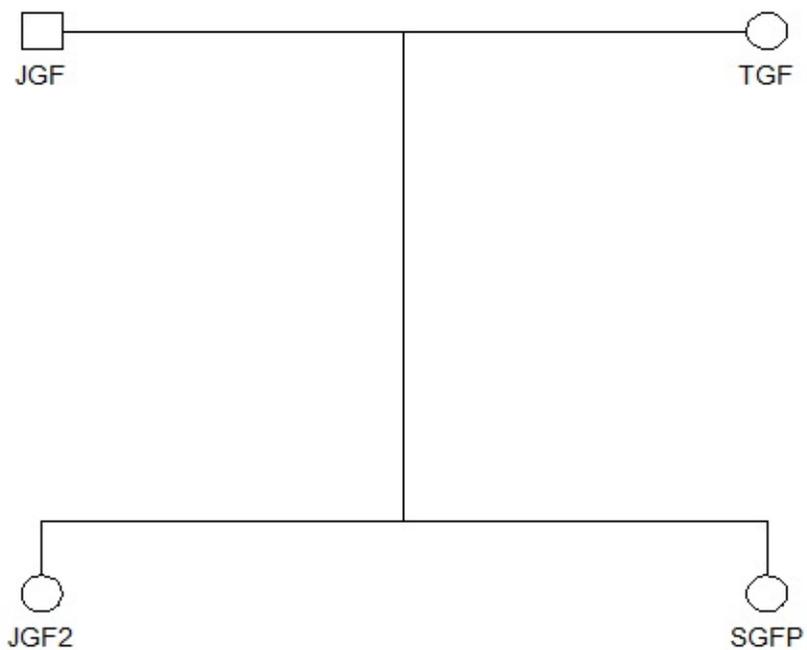
## APÊNDICE 18 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 18



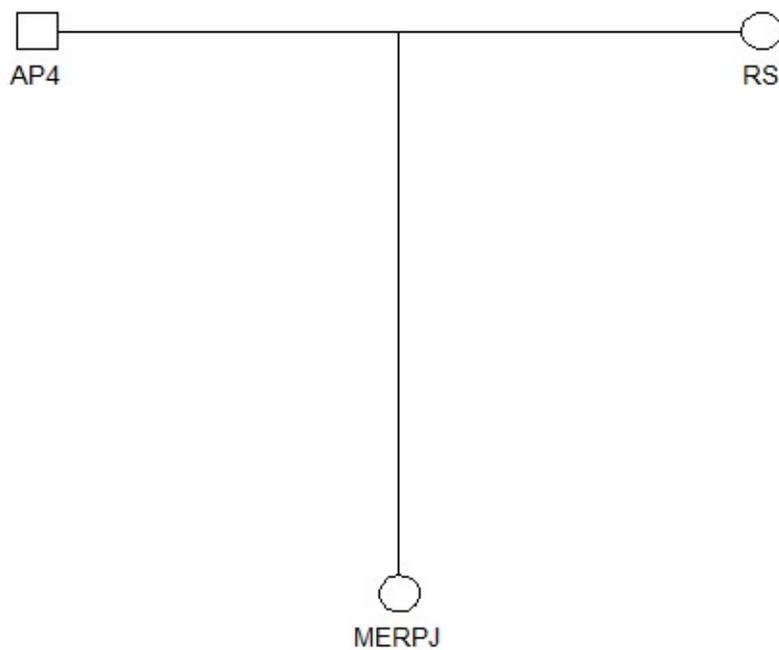
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 19 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 19**

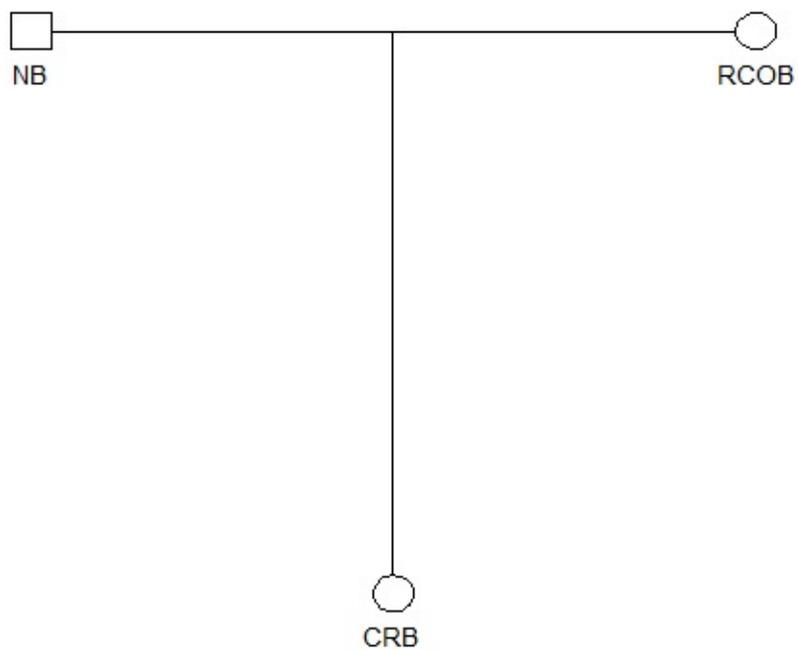
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 20 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 20**

Fonte: A autora (2023)

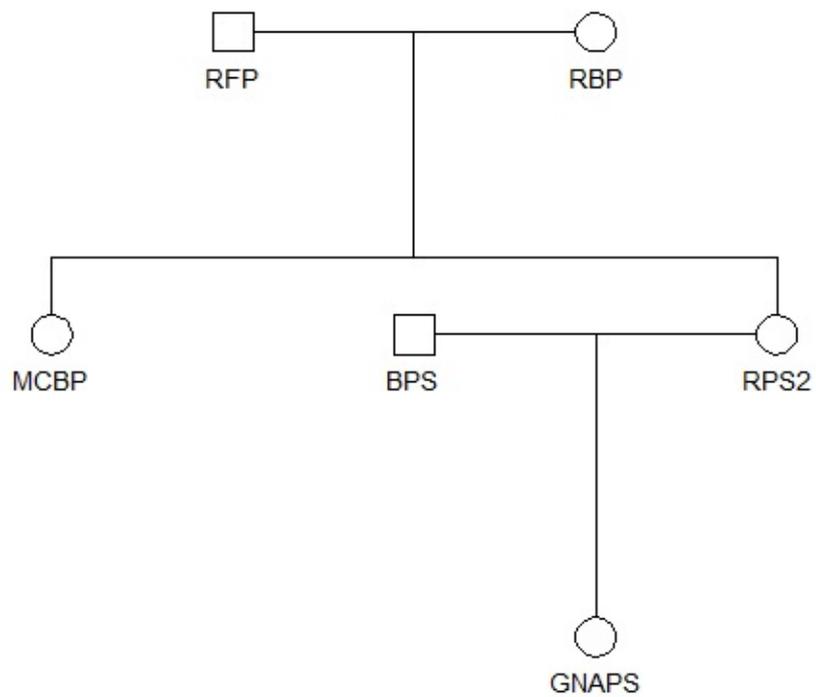
**APÊNDICE 21 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 21**

Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 22 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 22**

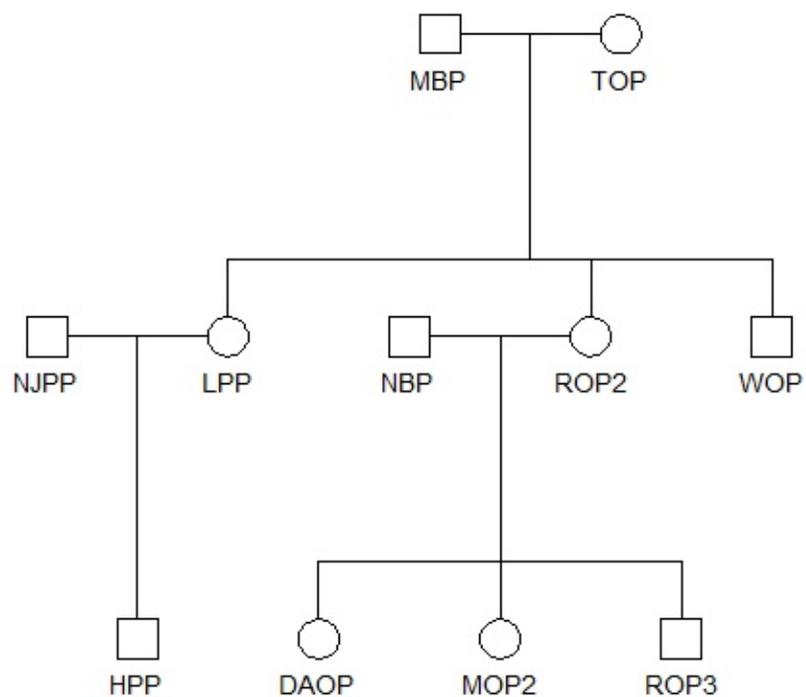
Fonte: A autora (2023)

## APÊNDICE 23 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 23

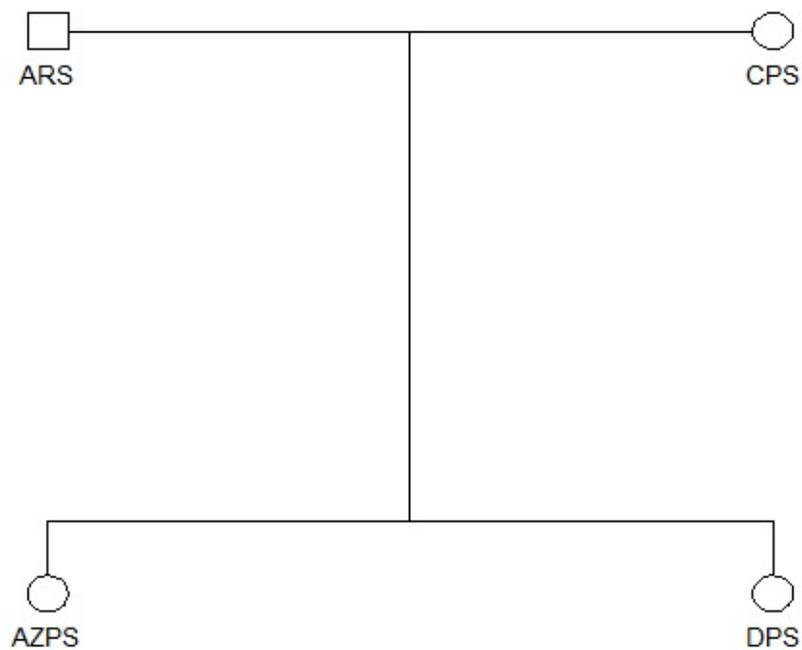


Fonte: A autora (2023)

## APÊNDICE 24 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 24

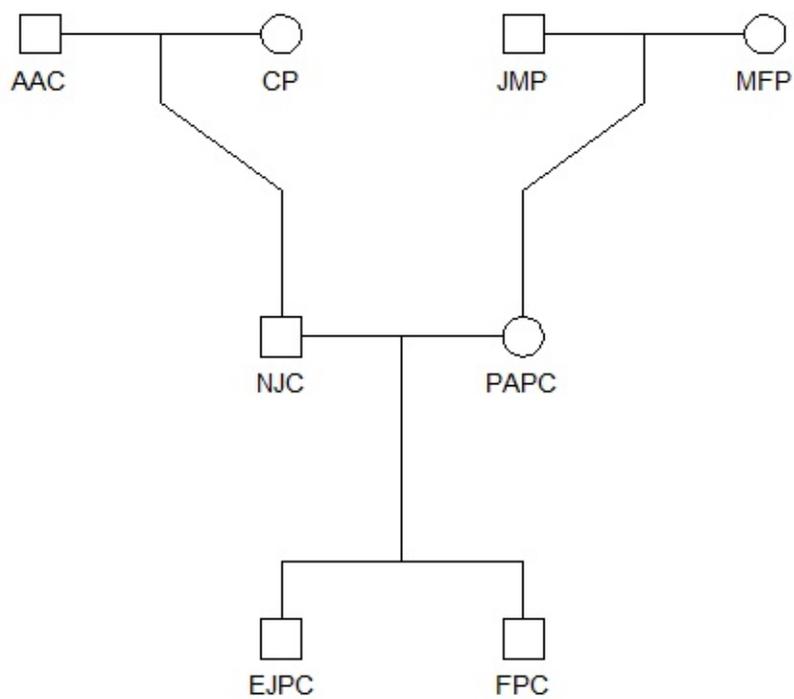


Fonte: A autora (2023)

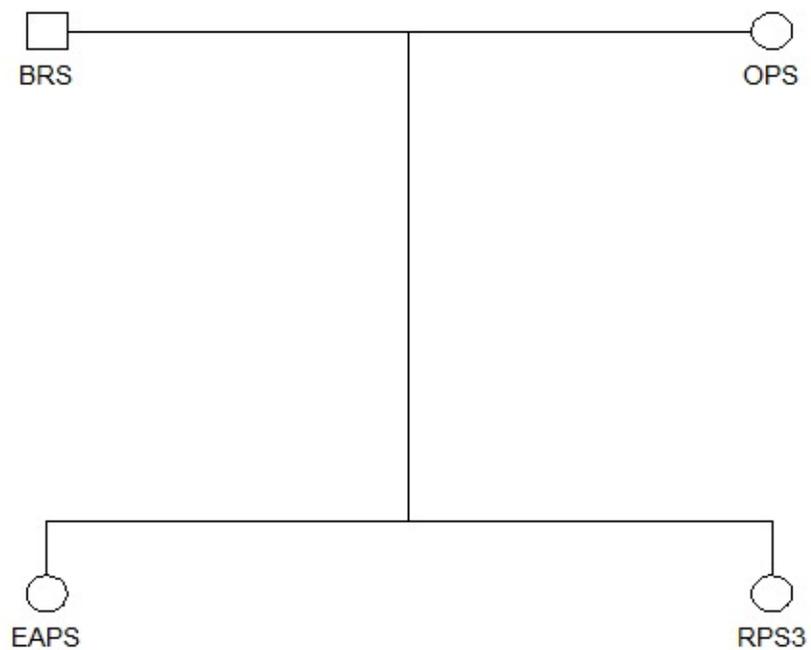
**APÊNDICE 25 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 25**

Fonte: A autora (2023)

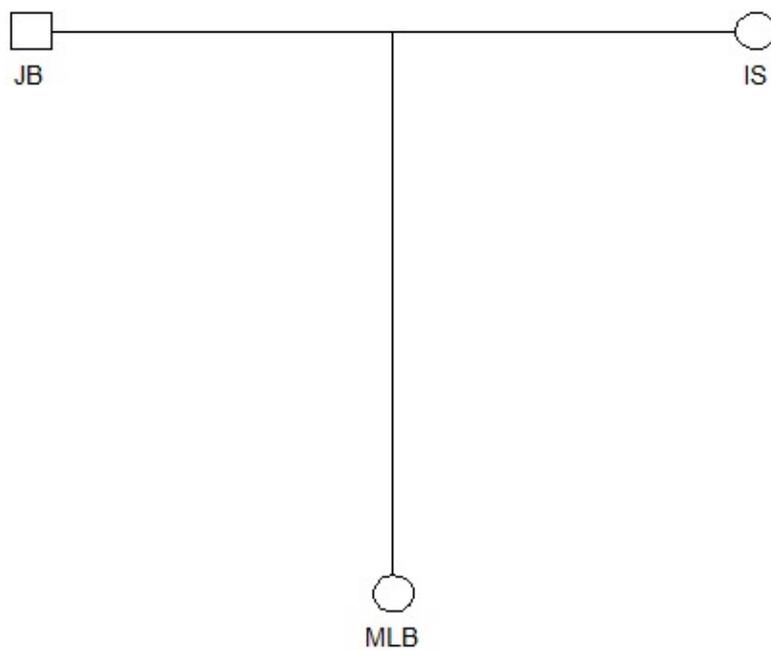
## APÊNDICE 26 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 26



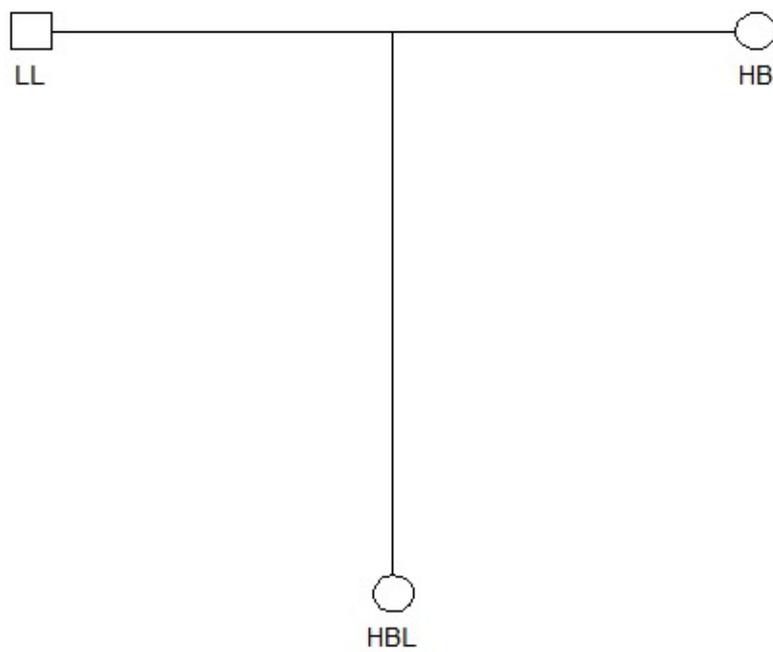
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 27 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 27**

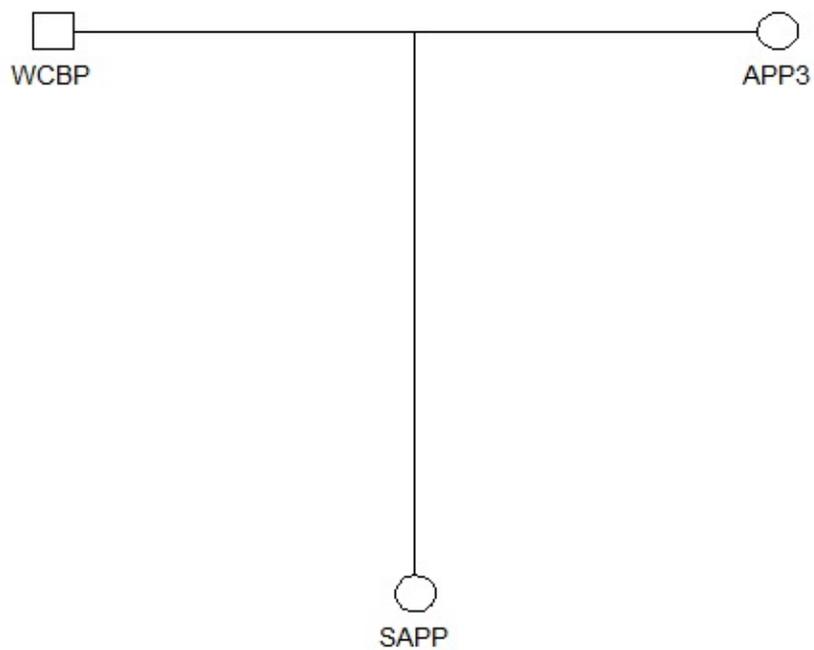
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 28 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 28**

Fonte: A autora (2023)

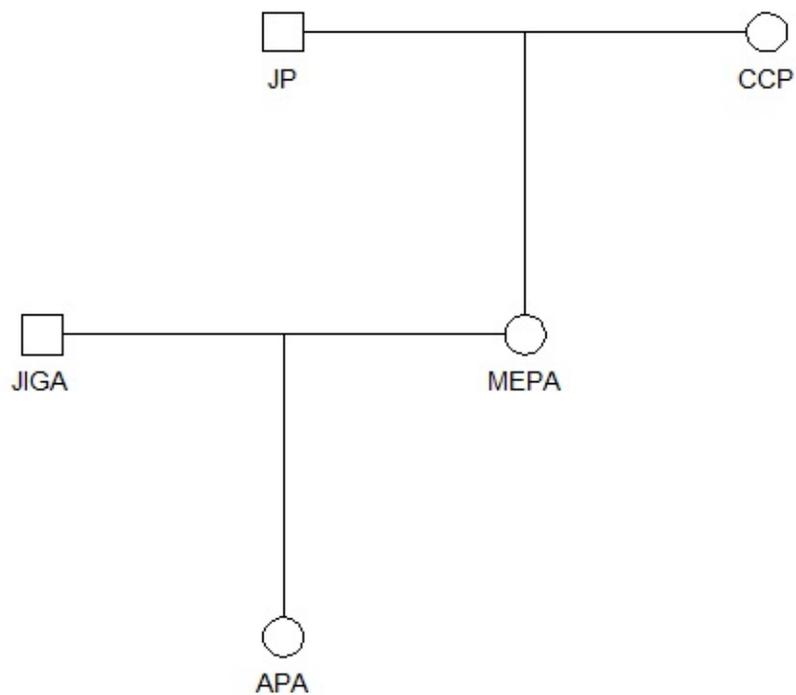
**APÊNDICE 29 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 29**

Fonte: A autora (2023)

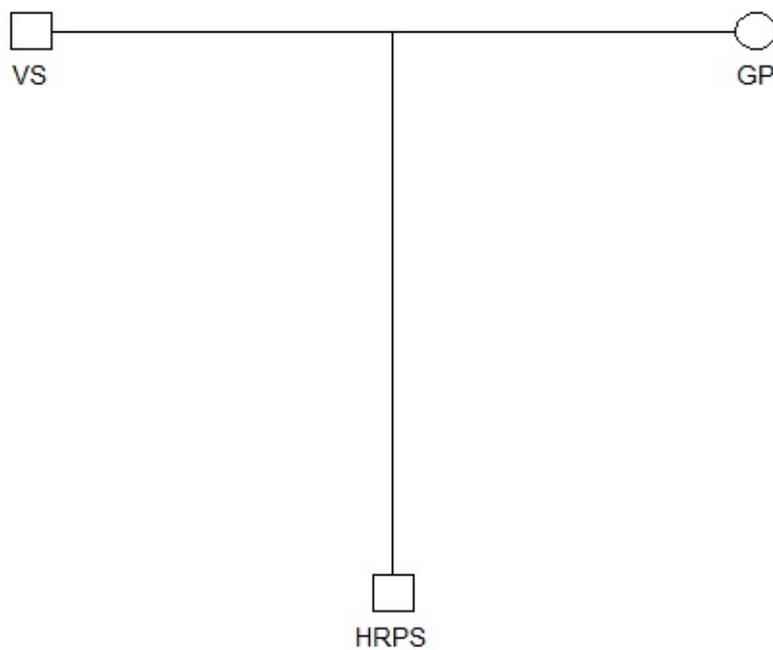
**APÊNDICE 30 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 30**

Fonte: A autora (2023)

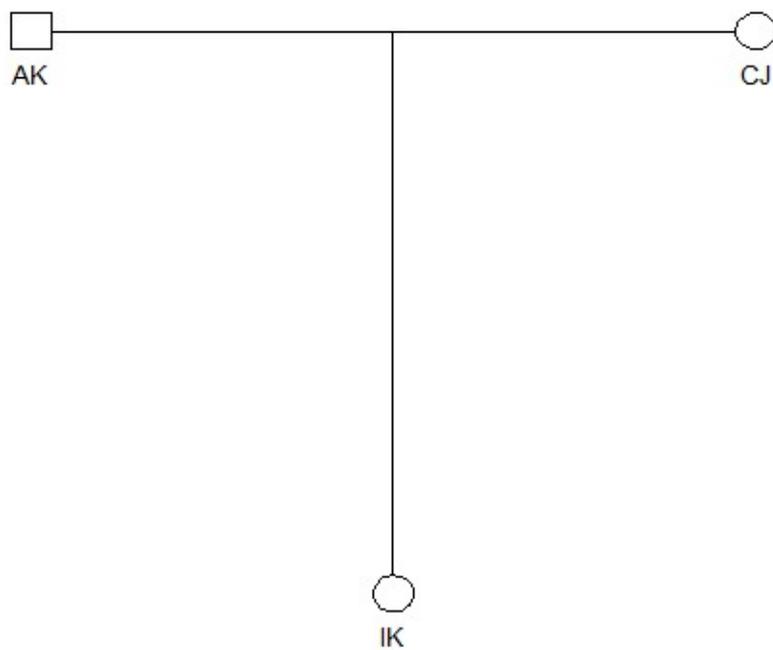
## APÊNDICE 31 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 31



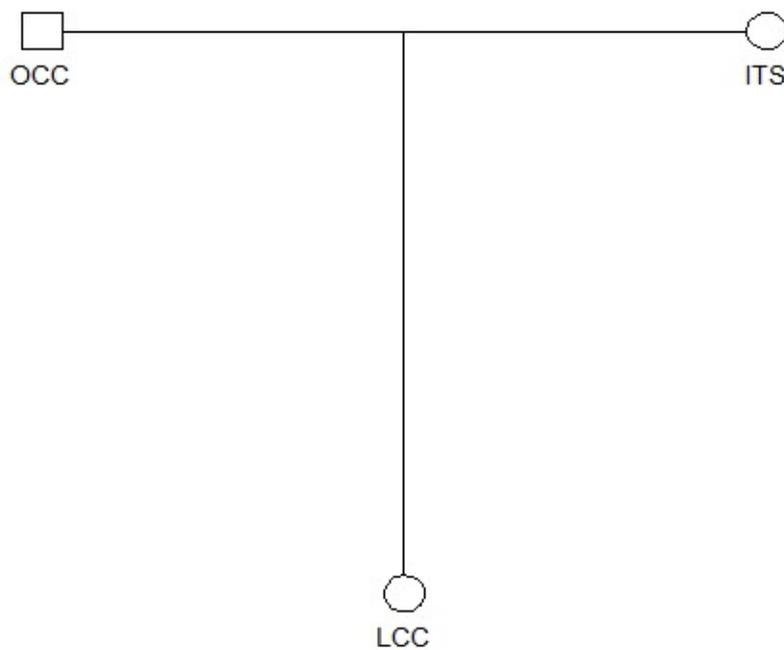
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 32 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 32**

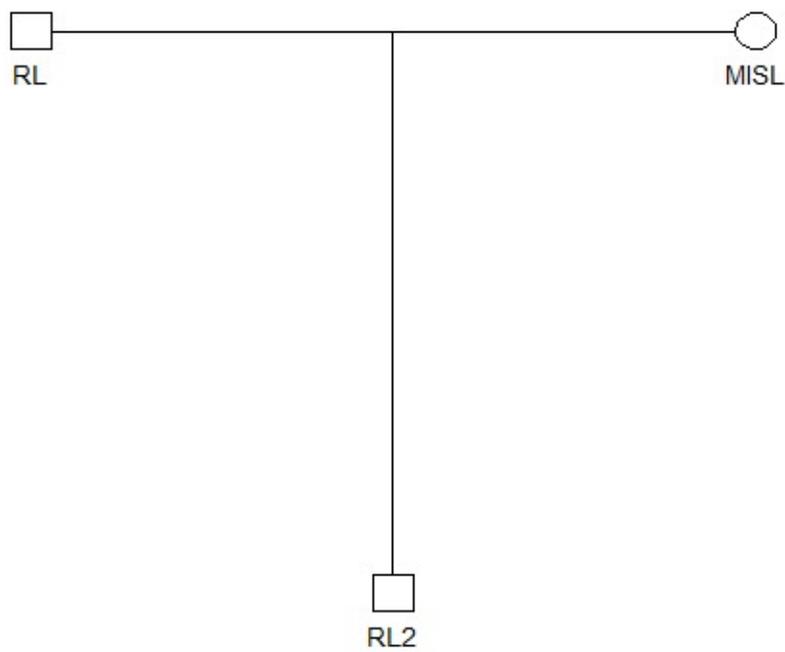
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 33 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 33**

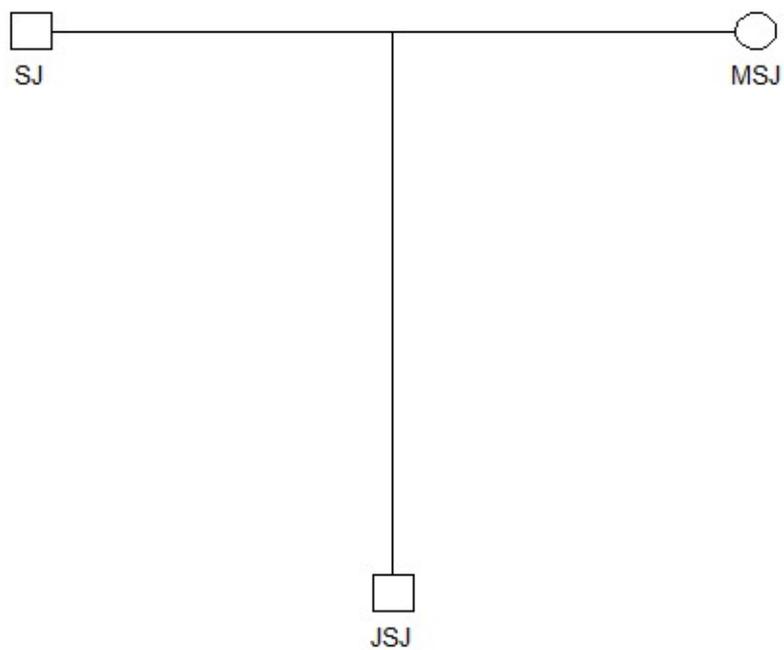
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 34 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 34**

Fonte: A autora (2023)

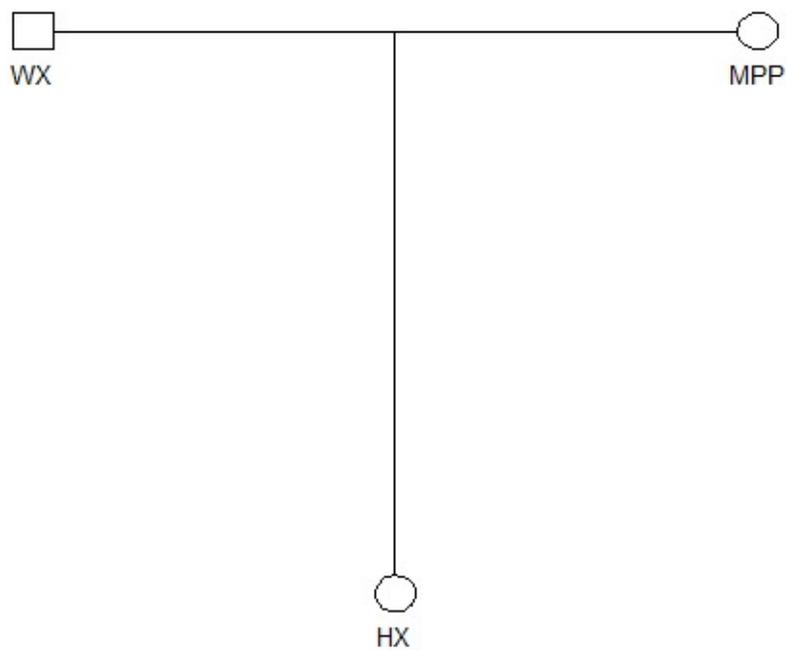
**APÊNDICE 35 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 35**

Fonte: A autora (2023)

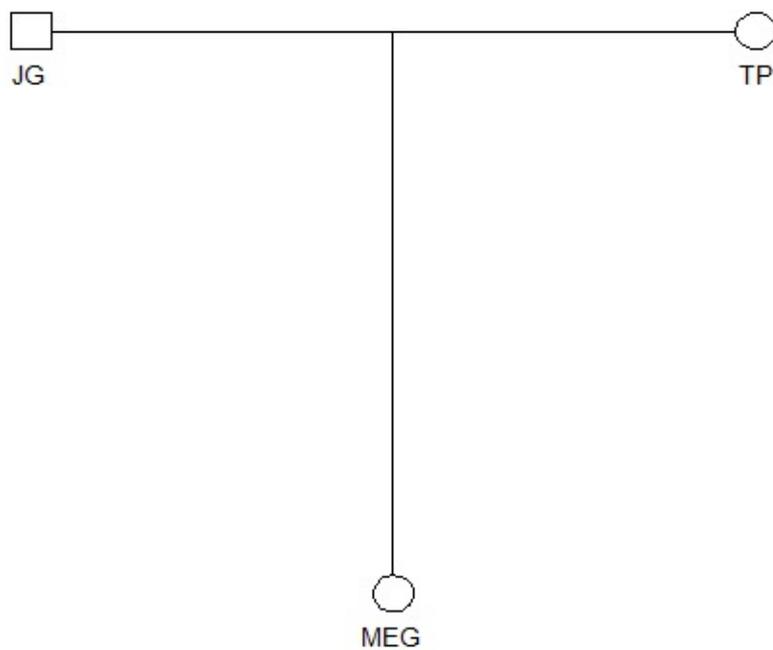
**APÊNDICE 36 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 36**

Fonte: A autora (2023)

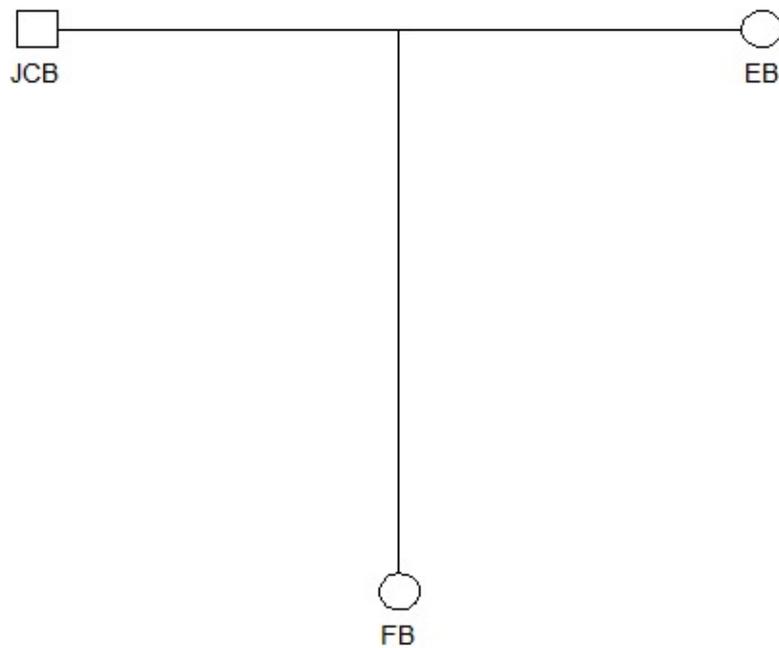
## APÊNDICE 37 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 37



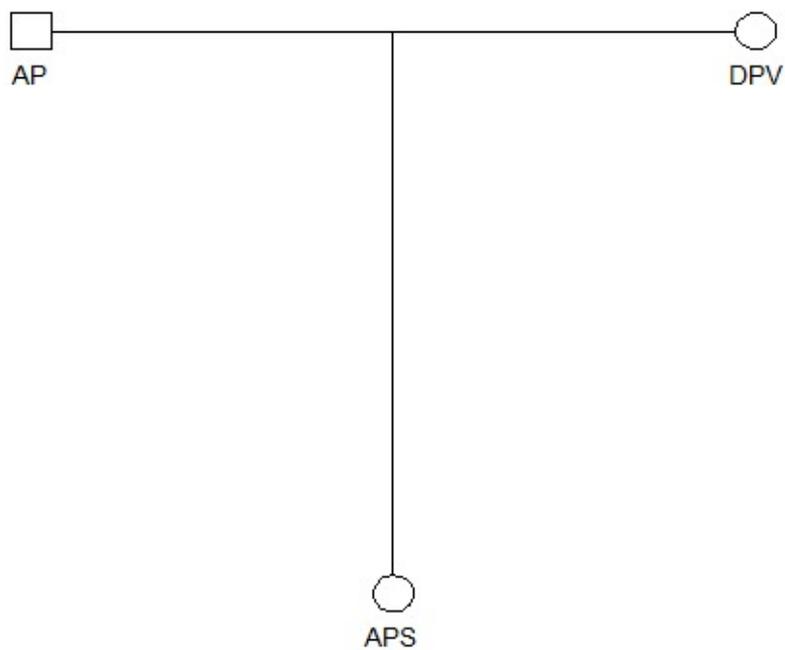
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 38 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 38**

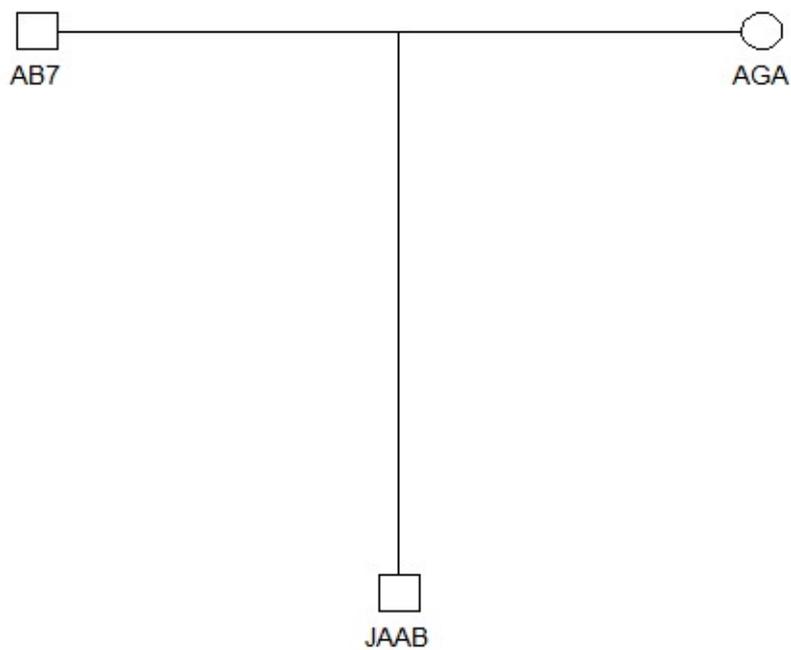
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 39 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 39**

Fonte: A autora (2023)

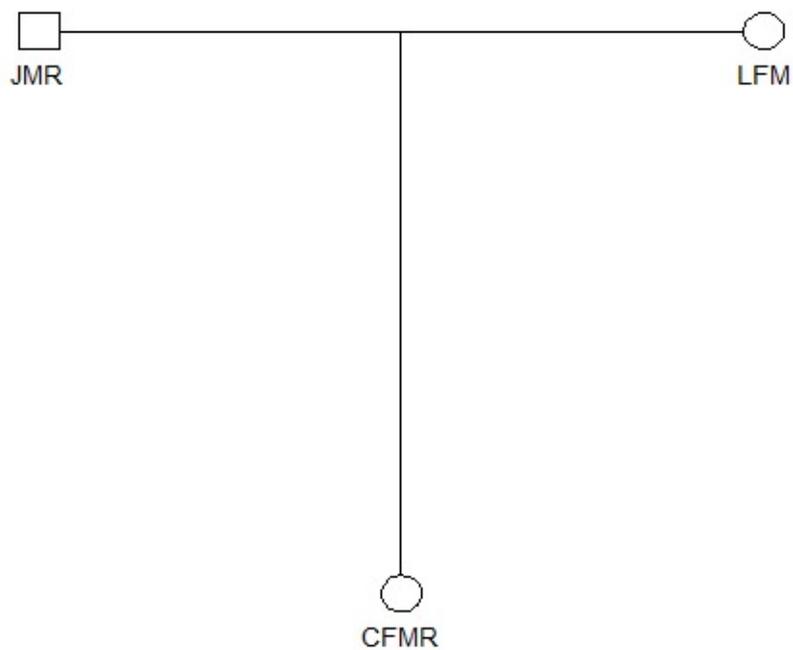
**APÊNDICE 40 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 40**

Fonte: A autora (2023)

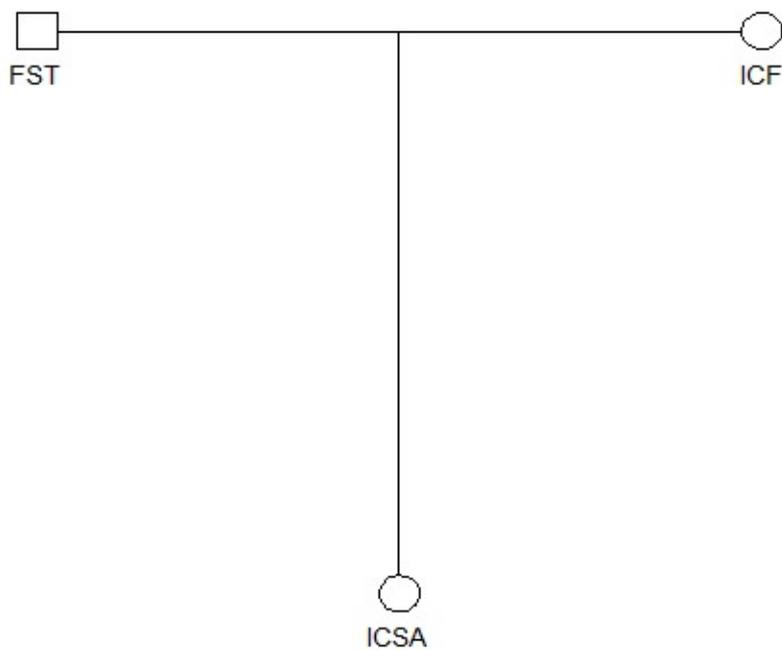
**APÊNDICE 41 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 41**

Fonte: A autora (2023)

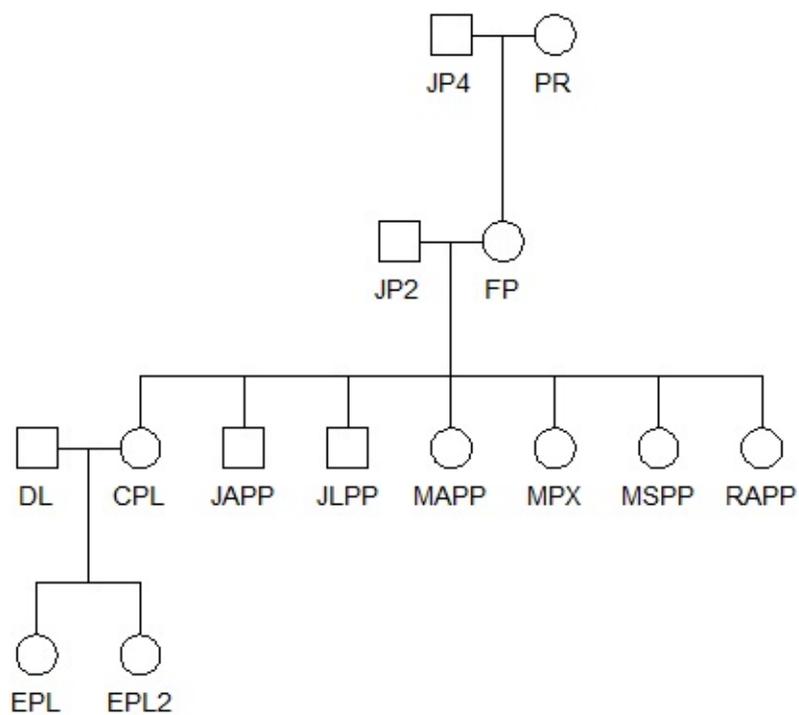
## APÊNDICE 42 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 42



Fonte: A autora (2023)

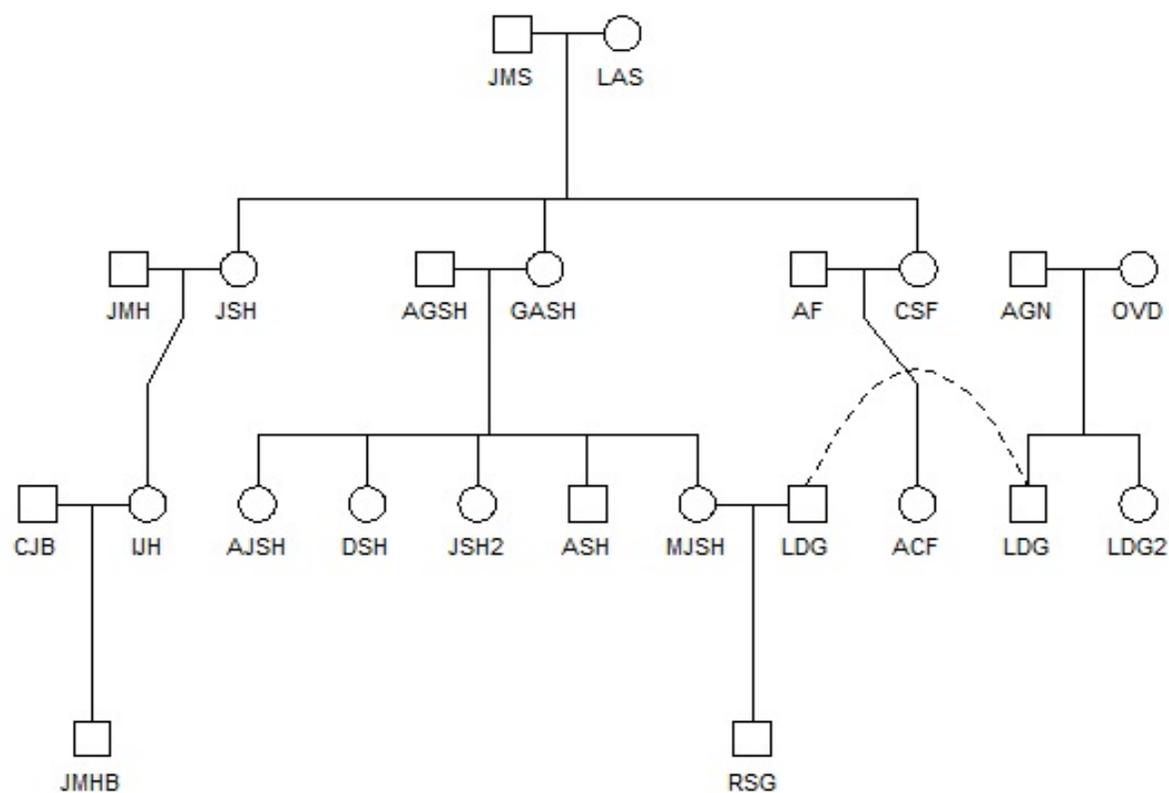
**APÊNDICE 43 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 43**

Fonte: A autora (2023)

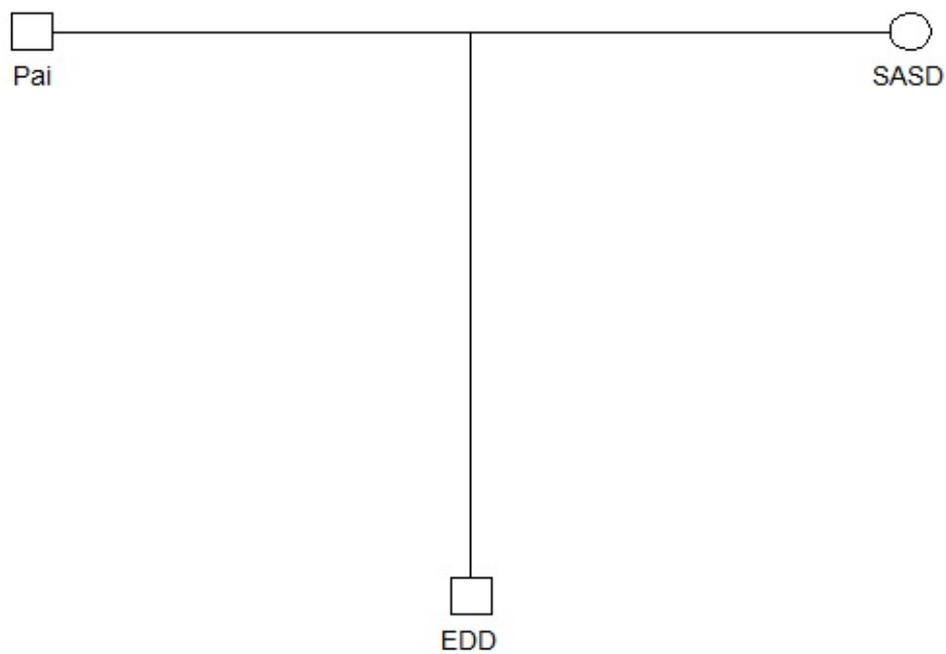
**APÊNDICE 44 – HEREDOGRAMAS DO FEIXO - FAMÍLIA 44**

Fonte: A autora (2023)

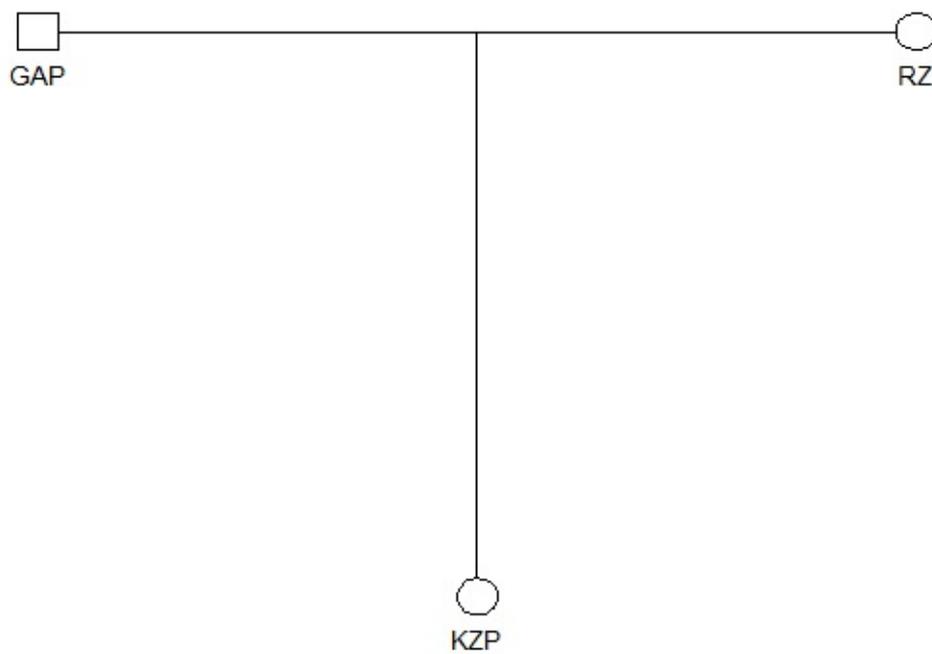
## APÊNDICE 45 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 1



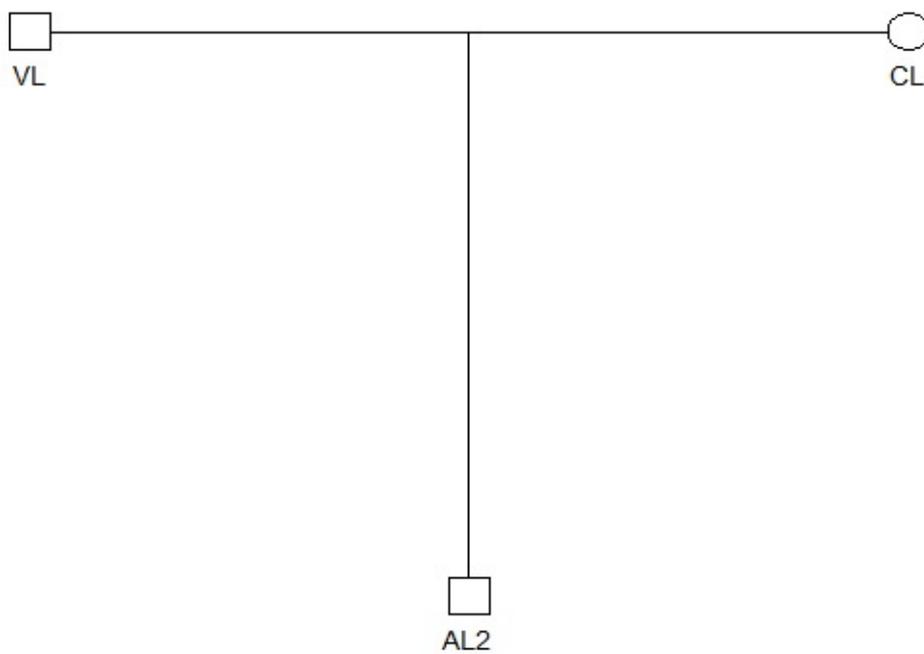
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 46 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 2**

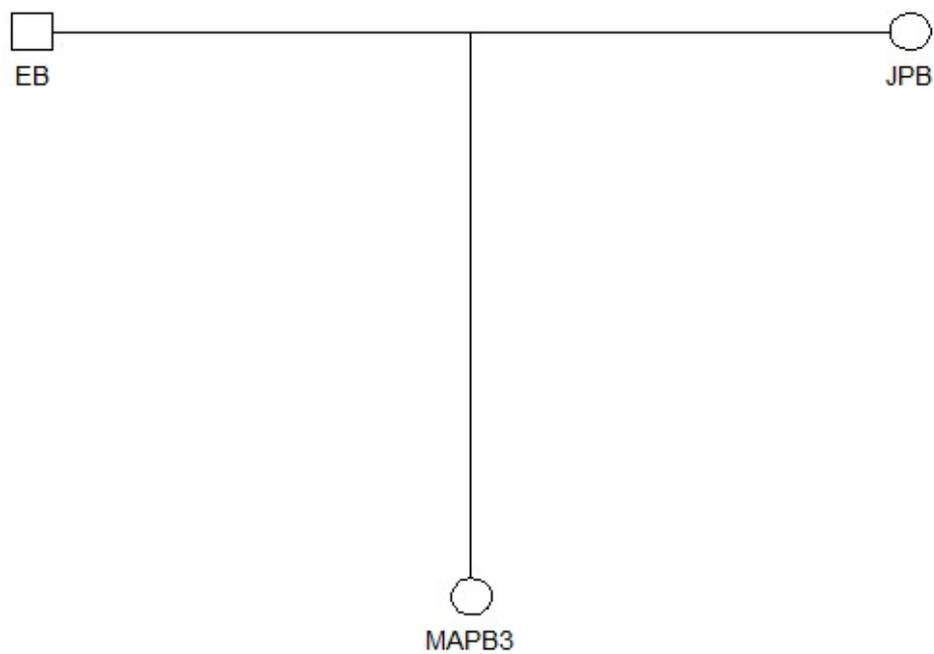
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 47 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 3**

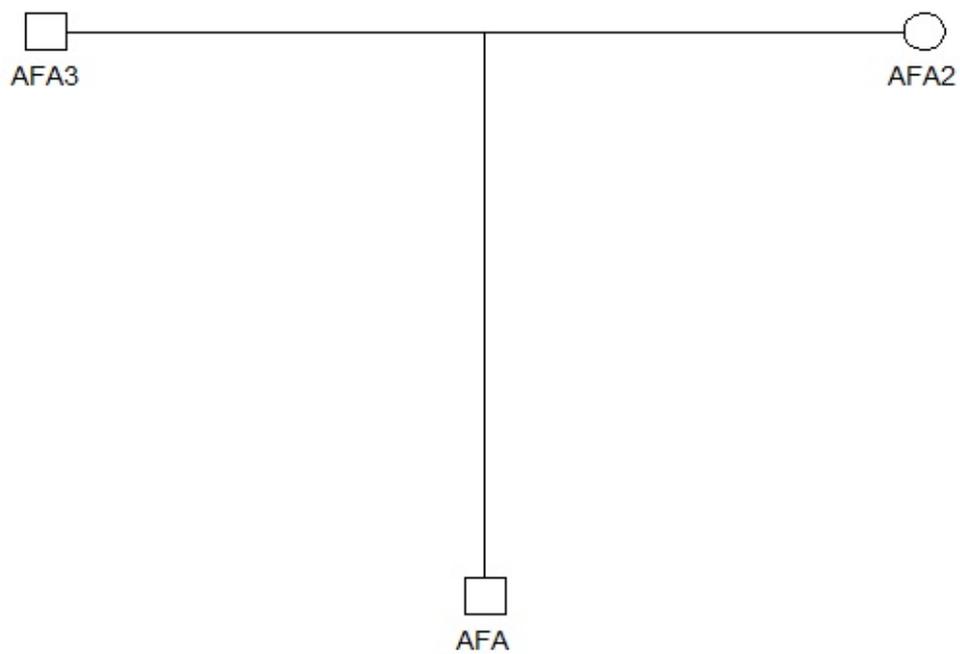
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 48 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 4**

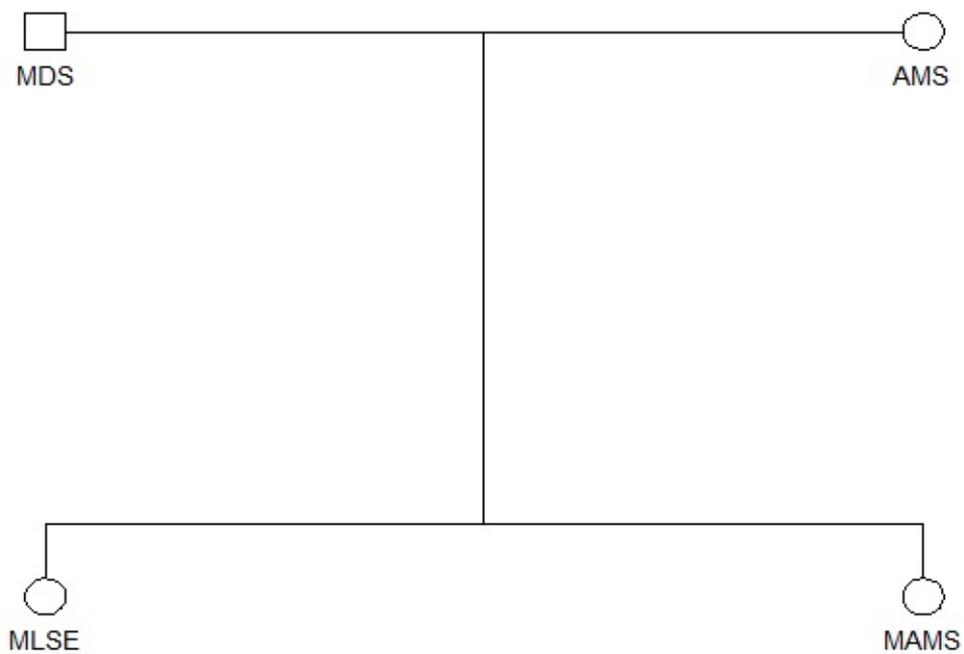
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 49 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 5**

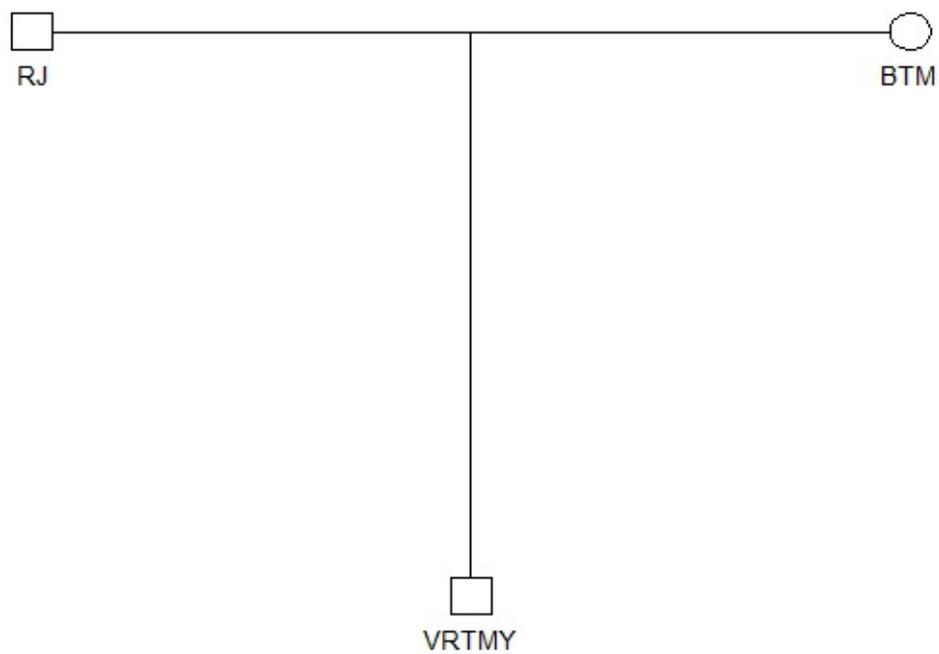
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 50 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 6**

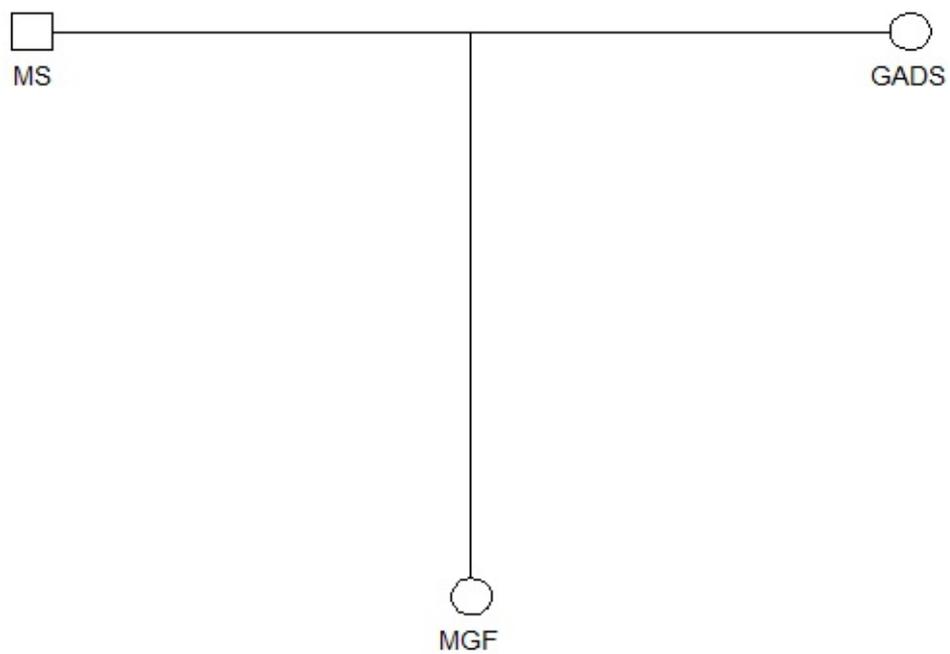
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 51 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 7**

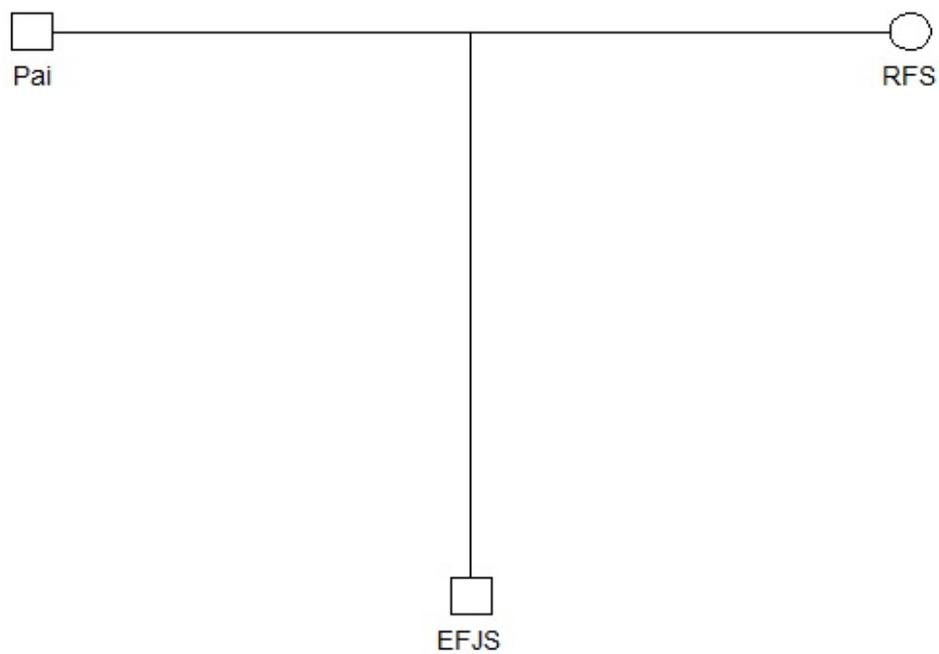
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 52 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 8**

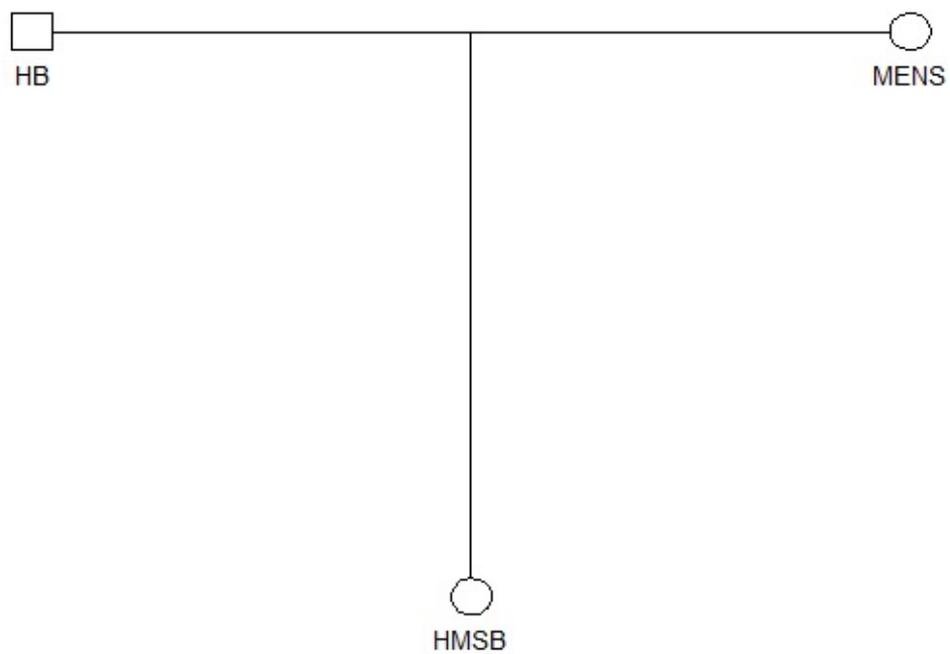
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 53 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 9**

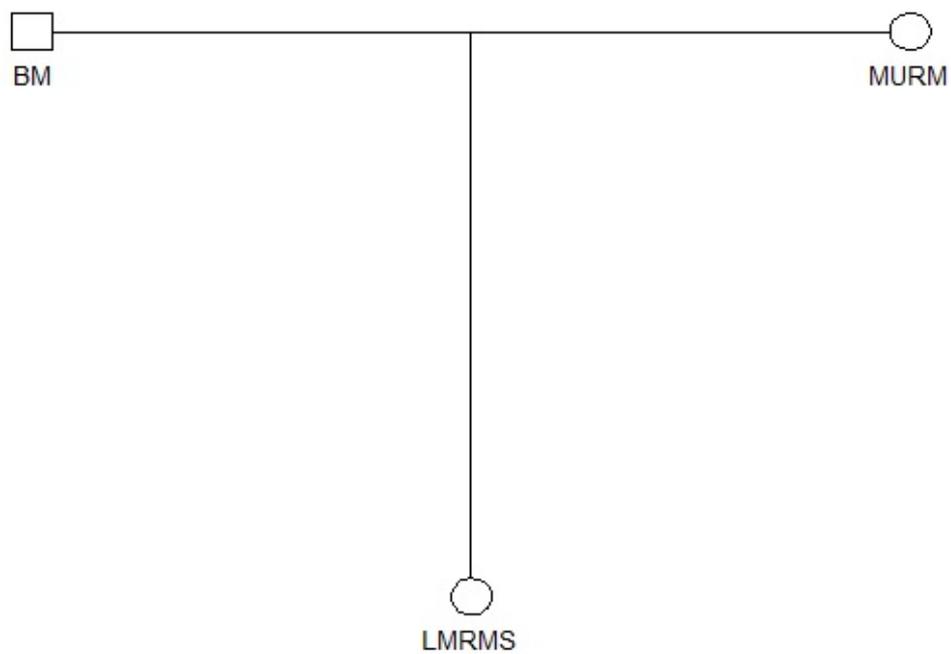
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 54 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 10**

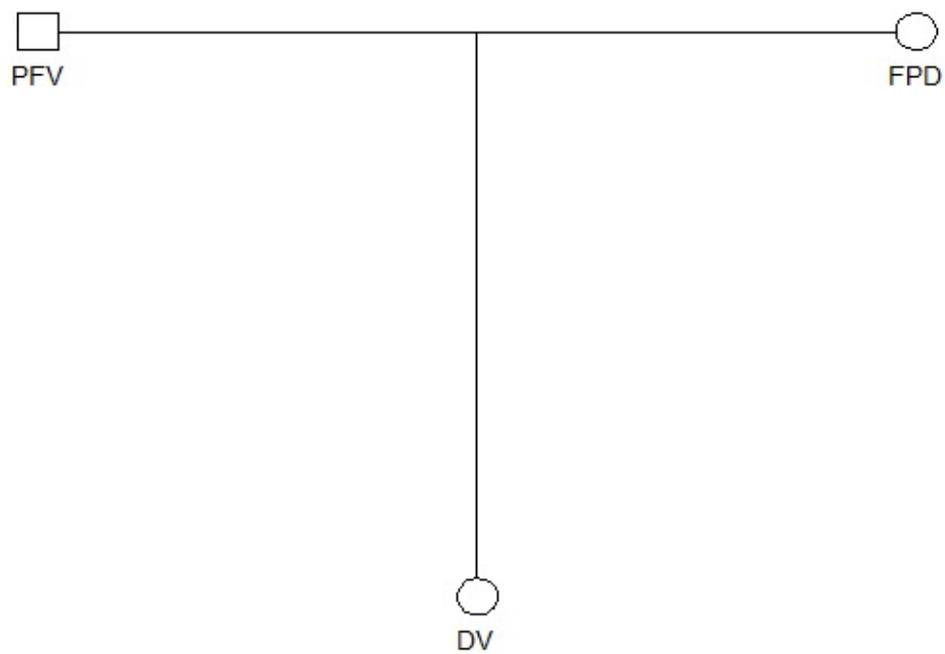
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 55 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 11**

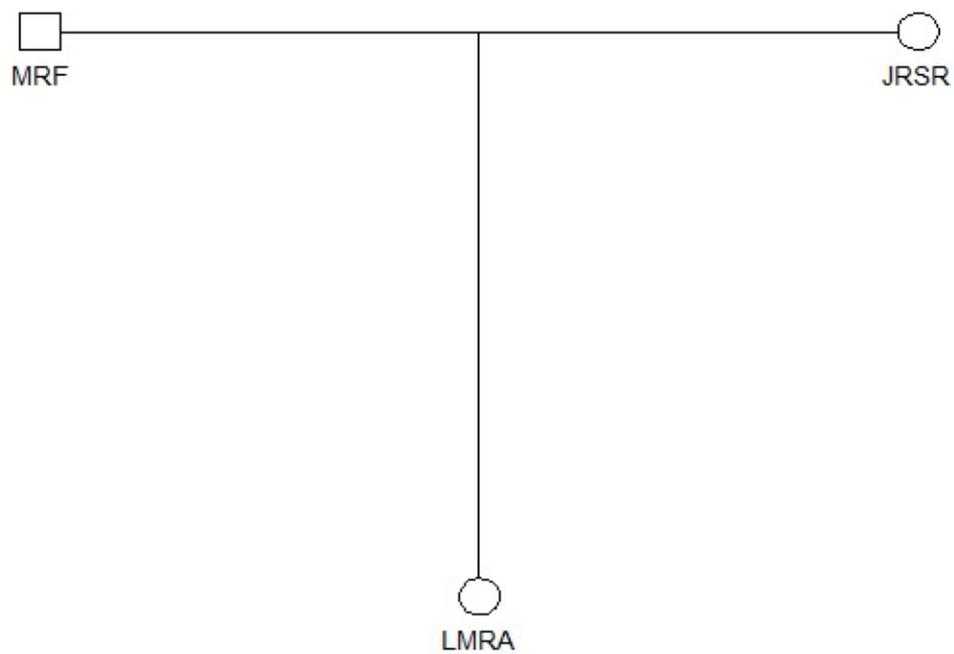
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 56 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 12**

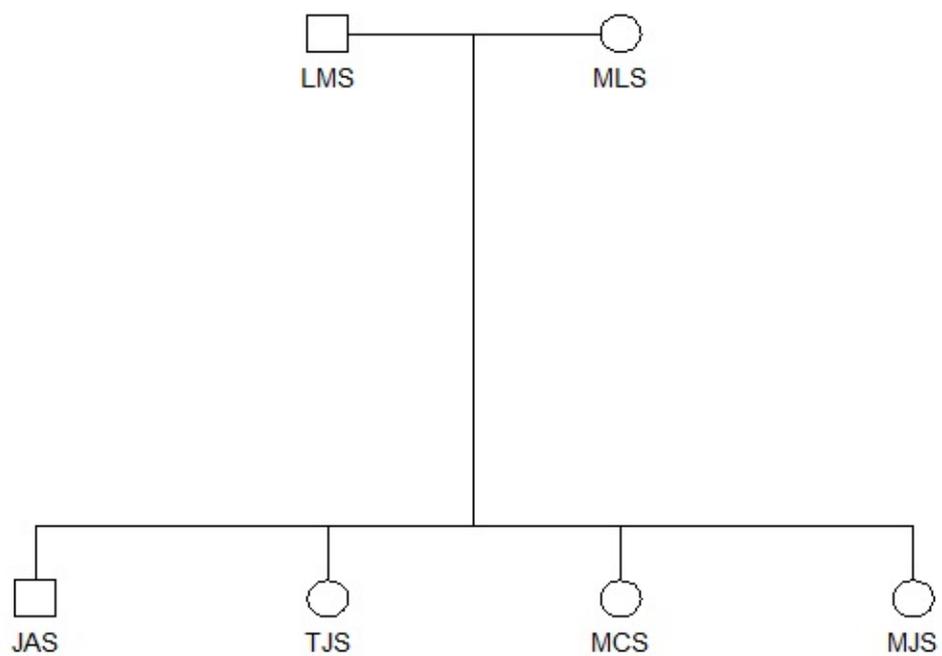
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 57 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 13**

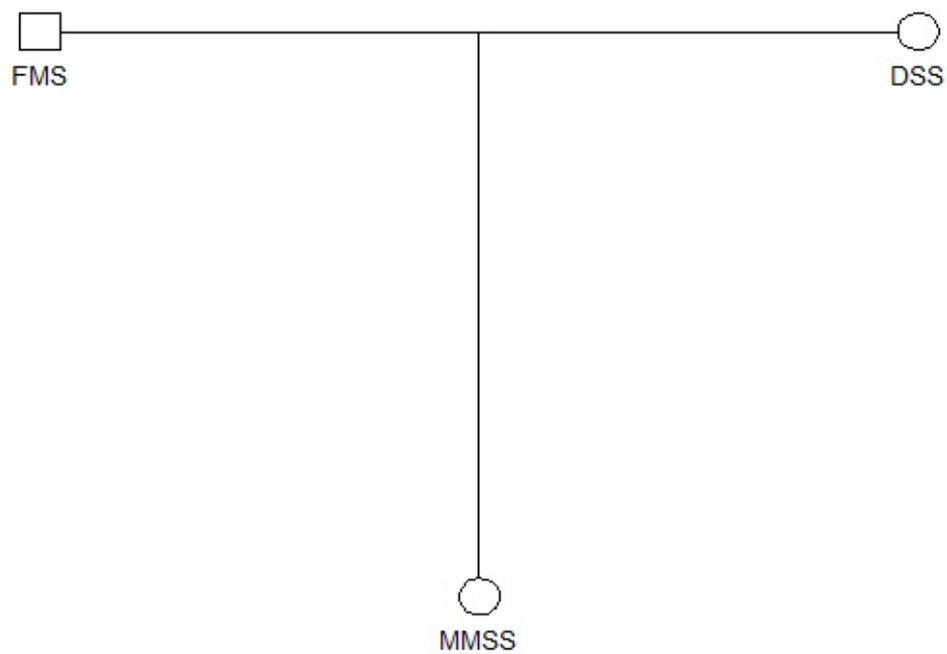
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 58 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 14**

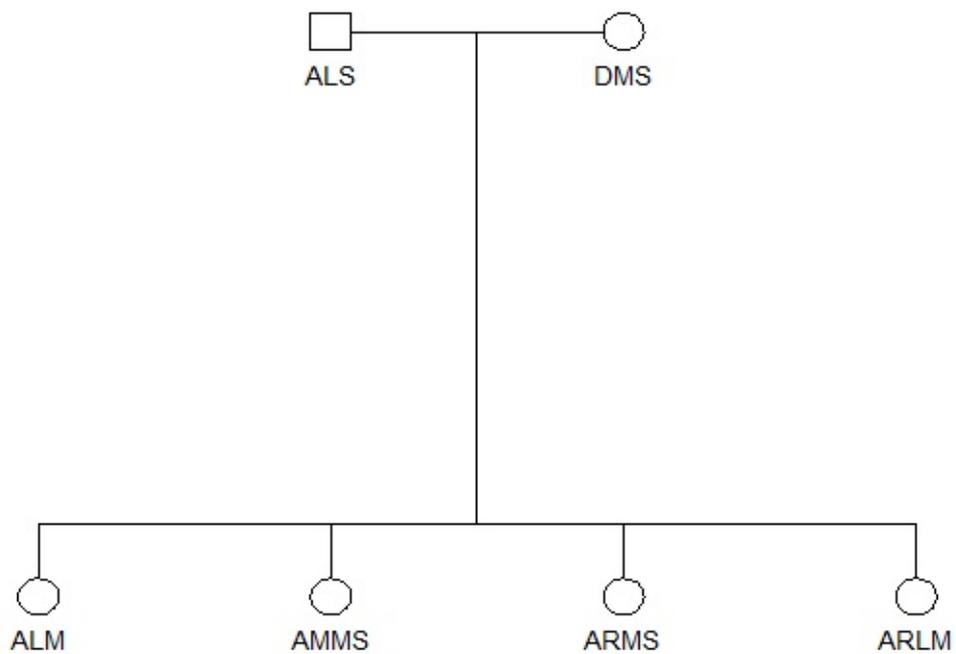
Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 59 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 15**

Fonte: A autora (2023)

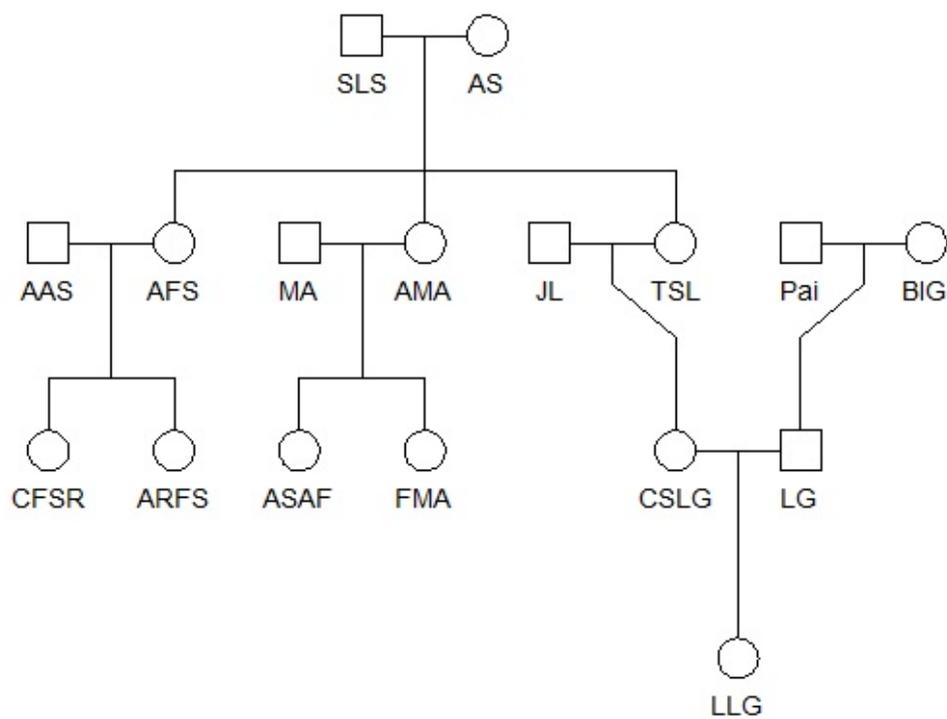
**APÊNDICE 60 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 16**

Fonte: A autora (2023)

**APÊNDICE 61 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 17**

Fonte: A autora (2023)

## APÊNDICE 62 – HEREDOGRAMAS DA RESTINGA - FAMÍLIA 18



Fonte: A autora (2023)

**ANEXO A – SCRIPT EM LINGUAGEM R PARA PLOTAR HEREDOGRAMAS**

```
QR <- read.table("Heredogramas_Restinga.csv", header = T, sep=";")

QR <- as.data.frame(QR)

View(QR)

ped <- pedigree(id=QR$id, dadid=QR$fid, momid=QR$mid, sex=QR$sex,
               affected=QR$aff, famid=QR$famid)

fam1<- QR[QR$famid==1,] #fam1 <- ped['1']

ped1 <- pedigree(fam1$id, fam1$fid, fam1$mid,
               fam1$sex, affected=fam1$aff, status=fam1$status)

id <- paste(fam1$name, fam1$living, sep="\n")

plot.pedigree(ped1, col=ifelse(fam1$avail,2,1), id=id, cex=0.3)

plot.pedigree(ped1, col=ifelse(fam1$avail,2,1), cex=0.5)

plot.pedigree(ped1, id=id)
```

**ANEXO B - COMANDO PLINK PARA EXTRAÇÃO DE CONJUNTO DE FAIXA**

```
plink --bfile gwas_pf_todo --extract myrangesSNPsDiabetes.txt --range  
--make-bed --out SNPsDiabetes
```

**ANEXO C - COMANDO PLINK PARA GERAR PLANILHA COM OS DADOS**

*plink --bfile SNPsDiabetes --recode --tab --out SNPsDiabetes*