

# Otyłość

## w kontekście badań genetycznych

### Z TEGO ARTYKUŁU DOWIESZ SIĘ:

- Jakie geny leżą u podłoża występowania otyłości.
- Czym jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu i w jaki sposób możemy go oznaczyć.
- Co to są nutrigenomika i nutrigenetyka.



#### dr inż. Marta Pelczyńska

dietetyk, biotechnolog, asystent w Katedrze i Zakładzie Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych oraz Dietetyki Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu; zajmuje się problematyką związaną z żywieniową terapią chorób metabolicznych oraz zaburzeń dietozależnych; jest autorką publikacji naukowych z zakresu dietetyki, prowadzi szkolenia na temat zoptymalizowanego odżywiania

**D**ane epidemiologiczne wskazują, że otyłość, tj. stan nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej, przyjmuje rozmiary pandemii, a częstość jej występowania systematycznie rośnie [1]. Wśród przyczyn nadwagi i otyłości wymienia się uwarunkowani genetyczne, w tym polimorfizmy i mutacje określonych genów, które predysponują do magazynowania tkanki tłuszczowej oraz występowania zaburzeń metabolicznych. By zdiagnozować geny predysponujące do nieprawidłowej masy ciała, zaleca się przeprowadzenie badań genetycznych [2, 3].

#### Badania genetyczne

Badania genetyczne umożliwiają analizę materiału genetycznego, tj. sekwencji kwasów nukleinowych w cząsteczce DNA (kwasu deoksyrybonukleinowego) kodującego informację genetyczną, w tym cechy fenotypowe, takie jak masa ciała. Cennych informacji na temat ludzkiego genomu dostarczył zainicjowany w 1988 r. *Human Genome Project*, czyli „Projekt Poznania Ludzkiego Genomu”. Początkowo jego celem było określenie mapy genetycznej człowieka, następnie mapy ludzkiego genomu, a wreszcie mapy sekwencji nukleotydowych w łańcuchu informacji genetycznej [4]. Projekt ten pozwolił zidentyfikować oraz zlokalizować wiele genów odpowiedzialnych za występowanie chorób, w tym otyłości [5].

Różnorodność organizmów warunkowana jest występowaniem zmienności genetycznych, obejmujących mutacje oraz polimorfizmy, zwłaszcza polimorfizmy pojedynczego nukleotydu (z ang. *Single Nucleotide Polymorphism* – SNP). Te ostatnie polegają na zamianie pojedynczych nukleotydów, co skutkuje występowaniem różnych wariantów allelicznych danego genu. SNP, podobnie jak mutacja punktowa, powoduje zmiany w łańcuchu DNA, jednakże w odróżnieniu od niej nie stanowi zmiany rzadkiej, a źródło zmienności międzypopulacyjnej [6]. Projektem oceniającym występowanie SNP w populacji jest badanie asocjacyjne całego genomu (z ang. *Genome Wide Association Studies* – GWAS). Jest to metoda umożliwiająca wyszukiwanie

**Tabela 1.** Geny związane z nadmierną masą ciała

Gen	Nazwa genu	Lokalizacja w genomie	Rola w organizmie
FTO	gen podatności na otyłość	16q12.2	wariant alleliczny a genu <i>fto</i> koreluje z otyłością i zaburzeniami metabolicznymi
PPAR $\gamma$	gen receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów typu $\gamma$	3p25.2	różnicowanie się fibroblastów oraz metabolizm dojrzałych adipocytów
LEP/ LEPR	gen leptyny/ gen receptora leptyny	7q32.1/ 1p31.3	podwzgórzowa regulacja apetytu
MC4R	gen receptora melanokortyny typu 4	18q21.32	podwzgórzowa regulacja apetytu
ADRB3	gen receptora $\beta$ 3 adrenergicznego	8p11.23	regulacja lipolizy w tkance tłuszczowej
CNR1	gen receptora endokannabinoidowego	6q15	kontrola apetytu

w całym genomie u wielu osób markerów/genów kandydatów w celu znalezienia mutacji i polimorfizmów genetycznych związanych z daną chorobą. Po zidentyfikowaniu asocjacji genetycznych możliwe jest uzyskanie informacji służących do opracowania i wdrożenia strategii profilaktyki i terapii licznych chorób [7, 8].

Celem wykonania badań genetycznych należy pobrać materiał zawierający DNA. Może to być próbka krwi, płyny ustrojowe czy wymaz np. z wewnętrznej części policzka. Kolejny materiał poddawanych jest analizie z wykorzystaniem technik biologii molekularnej. Samo badanie jest nieinwazyjne, a na jego wynik czeka się od kilku dni do kilku tygodni. Wskazaniami do wykonania niniejszych badań są rodzinne występowanie otyłości, obecność nadmiernej masy ciała już we wczesnym dzieciństwie czy występowanie dodatkowych cech fenotypowych, które mogą świadczyć o chorobie genetycznej przebiegającej z nadwagą bądź otyłością [9].

### Oznaczenia genów predysponujących do otyłości

Do najistotniejszych genów predysponujących do wystąpienia nadmiernej masy ciała zalicza się polimorfizmy i/lub mutacje genu *FTO* (*fat mass and obesity associated gene*), tj. genu podatności na otyłość, genu receptora aktywowanego proliferatorami peroksysomów typu  $\gamma$  (*PPAR $\gamma$* , *peroxisomal proliferator activated receptor gamma*), genu leptyny (*LEP*, *leptin*) i jej receptora (*LEPR*, *leptin receptor*), genu receptora melanokortyny typu 4 (*MC4R*, *melanocortin 4 receptor*), genu receptora  $\beta$ 3 adrenergicznego (*ADRB3*, *beta-3 adrenergic receptor*) czy genu receptora endokannabinoidowego (*CNR1*, *cannabinoid receptor*) (tab. 1) [10, 11].

Gen *FTO* został odkryty w 2007 r. Jest on zlokalizowany na chromosomie 16 (16q12.2). Gen ten koduje białko, tj. enzym demetylazę 2-oksoglutaranu, która ulega ekspresji w komórkach wysp trzustkowych oraz w podwzgórzcu, co sugeruje jego uczestnictwo w regulacji homeostazy energetycznej organizmu [12]. W licznych badaniach doświadczalnych wykazano związek między genem *FTO* a otyłością i jej wykładnikami, takimi jak wskaźnik masy ciała (*BMI*, *body mass index*), a także zaburzeniami metabolicznymi z nią związanymi (szczególnie z cukrzycą typu 2) oraz z wiekiem i płcią. Obserwuje się istnienie polimorfizmu genu *FTO* rs9939609 odpowiedzialnego

za występowanie 3 wariantów genotypowych: A/A, A/T, T/T. Allel A w postaci homozygotycznej w największym stopniu koreluje z predyspozycją do otyłości u osób dorosłych [13]. Pomimo że dokładnie podłoże molekularne tych predyspozycji nie jest do końca znane, istnieją dowody naukowe świadczące o wpływie *FTO* na wyższą masę urodzeniową i większą masę ciała także u dzieci z wariatem A omawianego genu, a tym samym ze wzrostem ryzyka otyłości w przyszłości [14]. Nośicielstwo allelu A genu *FTO* wiąże się także z wzrostem apetytu oraz predyspozycjami do spożywania żywności o większej kaloryczności. Wydaje się, że gen ten może oddziaływać na zawartość tkanki tłuszczowej, poprzez oddziaływanie na ośrodki sytości i głodu [15]. Ponadto istnieją inne polimorfizmy genu *FTO* korelujące z otyłością. Dla przykładu polimorfizm rs9930506 genu *FTO* (wariant alleliczny G) ponownie wiąże się z występowaniem wyższego wskaźnika BMI [13]. Gen *PPAR $\gamma$* , tj. gen receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów, znajduje się na chromosomie 3p25, a białko receptorowe przez niego kodowane odgrywa istotną rolę w metabolizmie kwasów tłuszczowych, różnicowaniu się komórek tkanki tłuszczowej czy regulacji gospodarki węglowodanowej (poprzez utrzymywanie homeostazy glukozy i insuliny). Mutacje genu *PPAR $\gamma$*  mogą powodować zaburzenia metaboliczne prowadzące do rozwoju otyłości i cukrzycy typu 2. Dane literaturowe donoszą, że w genie tym występują dwa warianty polimorficzne. Pierwszy z nich (rzadziej występujący) polimorfizm pojedynczego nukleotydu w pozycji 115 (Pro115Gln) wiąże się z występowaniem otyłości i podwyższonym stężeniem leptyny. Drugi polimorfizm w pozycji 12

**Dane epidemiologiczne wskazują, że otyłość, tj. stan nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej, przyjmuje rozmiary pandemii, a częstość jej występowania systematycznie rośnie.**

## Leptyna odgrywa rolę w regulacji poboru żywności i metabolizmu, która m.in. polega na zmniejszaniu łaknienia przez hamowanie nasilającego łaknienie neuropeptydu Y (NPY) znajdującego się w podwzgórzu.

(Pro12Ala) z kolei predysponuje do wyższego ryzyka wystąpienia otyłości oraz cukrzycy typu 2 [16].

Leptyna jest produktem genu otyłości (ob), zlokalizowanego w chromosomie 7q31. Jest wydzielana głównie przez adipocyty białej tkanki tłuszczowej, skąd przedostaje się do krążenia, gdzie występuje w formie wolnej lub związanej z albuminami. Leptyna odgrywa rolę w regulacji poboru żywności i metabolizmu, która m.in. polega na zmniejszaniu łaknienia przez hamowanie nasilającego łaknienie neuropeptydu Y (NPY) znajdującego się w podwzgórzu. Efektem mutacji w genie LEP może być synteza mniejszej ilości leptyny lub powstanie nieprawidłowego białka. Mutacja może dotyczyć również genu receptora leptyny (LEPR). Wówczas efektem tej mutacji jest hiperleptynemia z otyłością. Niedobór leptyny, będący następstwem braku jej syntezy bądź defektu receptora, z którym się łączy, cechuje tożsamy fenotyp. Obejmuje on występowanie otyłości (zazwyczaj znacznego stopnia), która może objawić się już w pierwszych miesiącach życia, oraz rozmieszczenie tkanki tłuszczowej gromadzącej się zazwyczaj w obrębie tułowia i kończyn. Mutacje w genie leptyny lub jej receptora prowadzą do powstania otyłości monogenowej [10, 17]. Innym istotnym genem, którego mutacje prowadzą do wystąpienia otyłości (ponownie monogenowej), jest gen MC4R, kodujący białko receptorowe dla melanokortyny typu 4. Osoby z mutacjami tego genu charakteryzują się hiperfagią, hiperinsulinemią oraz zwiększoną ilością zarówno tkanki tłuszczowej, jak i beztłuszczowej masy ciała z masą kostną włącznie. Zróżnicowany obraz fenotypowy osób z tą mutacją sprawia, że jedyną skuteczną formą jej diagnostyki są badania genetyczne, a działania terapeutyczne ciągle stanowią wyzwanie [10, 18].

### Badania genetyczne w gabinecie dietetyka

Wyniki badań genetycznych dostarczają cennych informacji na temat zdrowia pacjenta oraz wskazują możliwości podejmowanych działań terapeutycznych. Osoby obciążone polimorfizmami genetycznymi predysponującymi do otyłości charakteryzują się większą tendencją do spożywania wysokokalorycznej żywności, jak również szybciej przybierają na masie ciała. W takim przypadku konieczne mogą być większe restrykcje kaloryczne oraz włączenie do codziennego stylu życia regularnej aktywności ruchowej [19].

Dziedzinami nauk umożliwiającymi spersonalizowane porady żywieniowe są nutrigenomika i nutrigenetyka. Ta pierwsza bada wpływ składników pokarmowych na regulację ekspresji wybranych genów. Ta druga z kolei analizuje wpływ czynników genetycznych (mutacji i polimorfizmów) na reakcje organizmu w odpowiedzi na składniki pokarmowe, jak również na ryzyko wystąpienia określonych chorób. Dziedziny te wzajemnie się przenikają i umożliwiają indywidualne podejście do każdej osoby wymagającej planu żywieniowego, jak również wyznaczają dalsze kierunki rozwoju współczesnej dietetyki [20, 21].

Podsumowując, badania genetyczne oceniające mutacje i polimorfizmy genów związanych z otyłością mają wysoką wartość prognostyczno-diagnostyczną i są przydatne w procesie redukcji oraz terapii nadmiernej masy ciała. ■

### Bibliografia:

1. World Health Organization. Obesity and overweight. 2015. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> [dostęp 20.07.2020].
2. Rao K.R., Lal N., Giridharan N.V.: Genetic & epigenetic approach to human obesity. *Indian J Med Res.* 2014, 140(5): 589–603.
3. Wąsowski M., Walicka M., Marciniowska-Suchowierska E.: Otyłość – definicja, epidemiologia, patogeneza. *Post Nauk Med.* 2013, XXVI(4): 301–306.
4. Hood L., Rowen L.: The Human Genome Project: big science transforms biology and medicine. *Genome Med.* 2013, 5: 79. doi: 10.1186/gm483.
5. Aerssens J., Armstrong M., Gilissen R., Cohen N.: The Human Genome: an introduction. *The Oncologist.* 2001, 6: 100–109.
6. Shaw G.: Polymorphism and single nucleotide polymorphisms (SNP s). *BJU Int.* 2013, 112: 664–665. doi:10.1111/bju.12298.
7. Ikegawa S.: A short history of the genome-wide association study: where we were and where we are going. *Genomics Inform.* 2012, 10(4): 220–225. doi:10.5808/GI.2012.10.4.220.
8. Srivastava A., Srivastava N., Mittal B.: Genetics of obesity. *Ind J Clin Biochem.* 2016, 31(4): 361–371.
9. Pagon R.A., Hanson N.B., Neufeld-Kaiser W., Covington M.L.: Genetic testing. *West J Med.* 2001, 174(5): 344–347. doi:10.1136/ewjm.174.5.344.
10. Męczekalski B., Czyżyk A., Warenik-Szymankiewicz A.: Rola genów w powstawaniu otyłości. Współczesne poglądy, patogeneza, aspekty kliniczne. *Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat.* 2008, 5(1): 27–37.
11. Xia Q., Grant S.F.: The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci.* 2013, 1281(1): 178–190. doi:10.1111/nyas.12020.
12. Zhao X., Yang Y., Sun B.F., Zhao Y.L., Yang Y.G.: FTO and obesity: mechanisms of association. *Curr Diab Rep.* 2014, 14: 486. doi:10.1007/s11892-014-0486-0.
13. Kolackov K., Łaczmanski Ł., Bednarek-Tupikowska G.: Wpływ polimorfizmów genu FTO na ryzyko otyłości. *Endokrynol. Otył. Zab. Przem. Mat.* 2010, 6(2): 101–107.
14. Speakman J.R.: The 'Fat Mass and Obesity Related' (FTO) gene: mechanisms of impact on obesity and energy balance. 2015, 4(1): 73–91. doi: 10.1007/s13679-015-0143-1.
15. Castellini G., Franzago M., Bagnoli S., Lelli L., Balsamo M., Mancini M., Nacmias B., Ricca V., Sorbi S., Antonucci A., Stuppia L., Stanghellini G.: Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is associated to eating disorders susceptibility and moderates the expression of psychopathological traits. *Plos One.* 2017, 12(3): e0173560. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173560>.
16. Chmielewska-Kassassir M., Woźniak L.A., Ogrodniczek P., Wójcik M.: The role of peroxisome proliferator-activated receptors  $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) in obesity and insulin resistance. *Postepy Hig Med Dosw.* 2013, 67: 1283–1299.
17. Fatima W., Shahid A., Imran M., Manzoor J., Hasnain S., Rana S., Mahmood S.: Leptin deficiency and leptin gene mutations in obese children from Pakistan. *Int J Pediatr Obes.* 2011; 6: 419–427.
18. Govaerts C., Srinivasan S., Shapiro A., Zhang S., Picard F., Clement K., Lubrano-Berthelie C., Vaisse C.: Obesity-associated mutations in the melanocortin 4 receptor provide novel insights into its function. *Peptides.* 2005, 26: 1909–1919.
19. Doo M., Kim Y.: Obesity: interactions of genome and nutrients intake. *Prev Nutr Food Sci.* 2015, 20(1): 1–7. doi:10.3746/pnf.2015.20.1.1.
20. Bobrowska-Korczak B., Skrajnowska D., Orzół A.: Rola nutrigenomiki w wspomaganiu leczenia otyłości. *Postepy Hig Med Dosw.* 2017, 71: 1080–1088.
21. Panczyk M.: Nutrigenetics and nutrigenomics – application of „omics” technologies in optimization of human nutrition. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2013, 19(2): 70–77.





nutrigen.pl



Fagron

# NutriGen™

Profesjonalny test NutriGenetyczny



Fagron


**NutriGen™ – walcz z otyłością przy wsparciu genetyki.  
Poznaj geny swojego pacjenta.**

**Zostań naszym partnerem: [nutrigen@fagron.pl](mailto:nutrigen@fagron.pl)**

[www.nutrigen.pl](http://www.nutrigen.pl)

[www.facebook.com/genetykadladietetyka](https://www.facebook.com/genetykadladietetyka)

#genetykadladietetyka

 **Fagron Genomics S.L.U.**  
Carrer de Josep Tapiolas, 150  
08226 Terrassa, Spain  
[www.fagrongenomics.com](http://www.fagrongenomics.com)

Dystrybutor:  
**Fagron sp. z o.o.**  
ul. Pasternik 26, 31-354 Kraków  
[www.fagron.pl](http://www.fagron.pl) [www.nutrigen.pl](http://www.nutrigen.pl)

 **Fagron**  
personalizing  
medicine

CGTATCGAT  
GATCAGTCA  
TGACGTATC  
GATCGATCG  
ACTAACGTAT  
CGGTCAGTC  
CATGCCATGAC  
GATCGATCG  
TGCATGCATC  
ATCGATCGA  
GATCGCGAT  
CTGCATGC  
ATCGGATC  
ATCGATCC  
GACTGC  
TCGATC  
TCATC  
TCG  
AT