

Genetika obezity

I. Aldhoon Hainerová

Klinika dětí a dorostu 3. lékařské fakulty UK a FN Královské Vinohrady Praha, Centrum pro výzkum diabetu, metabolismu a výživy, přednostka doc. MUDr. Felix Votava, Ph.D.

Souhrn: Studie zvířecích modelů a rodin vedly k identifikaci vzácných případů monogenních forem obezity. K výlučně geneticky podmíněným obezitám patří mendelovsky děděné syndromy jako Prader-Williho syndrom či Bardet-Biedlův syndrom. Genomové vazebné studie a klasické studie kandidátních genů byly v zásadě neúspěšné, co se týče identifikace genů běžné obezity. Na druhé straně celogenomové asociační studie se ukázaly být úspěšné ohledně detekce genových variant s malým vlivem. 17 polygenních variant ovlivňujících regulaci tělesné hmotnosti bylo potvrzeno. Je zřejmé, že takovýchto variant existuje velké množství a očekává se, že budou v blízké době objeveny pomocí celogenomových asociačních studií. Je možné, že vliv některých variant se může pohybovat v rámci několika gramů hmotnosti. K detekci variant se slabým vlivem je zapotřebí metaanalýz založených na stovkách tisíců jedinců. Nově identifikované varianty vedou ke zvýšení BMI o 0,06–0,33 kg/m² na alelu. U dospělého jedince výšky 170 cm to odpovídá 173–954 g na rizikovou alelu. Při sledování důsledků kombinace rizikových alel na výši BMI bylo zjištěno, že jedinci se 13 a více rizikovými alelami s ohledem na obezitu byli o 1,46 BMI jednotek (představuje u dospělého jedince průměrné výšky 3,7–4,7 kg) těžší než ti, kteří byli nositeli méně než 3 takovýchto alel. Nyní bude cílem zaměřit výzkum na sledování interakce gen-gen. V neposlední řadě však bude potřeba statisticky analyzovat vztah gen-prostředí v adekvátních souborech probandů. Pokud budeme schopni identifikovat velký počet variant, budeme moci odhadnout náchylnost k danému onemocnění. V současné době nám k tomu spíše napomáhá podrobná rodinná anamnéza.

Klíčová slova: genetika – mendelovsky děděné syndromy s obezitou – polygenní obezita – polymorfismus – celogenomové asociační studie

Genetics of obesity

Summary: Animal models and family studies led to the identification of cases of rare monogenic forms of human obesity. Rare Mendelian syndromes as Prader-Willi syndrome and Bardet-Biedl syndrome represent cases of genetically determined obesity. Genome wide linkage and classical candidate gene studies were in general unsuccessful concerning the identification of genes of common obesity. On the other hand, genome-wide association studies (GWAS) were found to be effective, as also variants with only a minor effect have been detected. Seventeen polygenic variants influencing body weight regulation were clearly confirmed. It is assumed that more of these variants exist and therefore they might be identified in near future by GWAS. It is possible that the size effect of some variants can be within few grams of body weight. In order to detect variants with small effect there is a need of meta-analyses based on hundreds of thousands of individuals. Newly identified variants result in an increase of 0.06–0.33 kg/m² of BMI per allele. In an adult of an average height of 170 cm, it corresponds to 173–954 g per risk allele. It was estimated that subjects carrying 13 or more risk alleles were on average 1.46 body mass index units heavier (representing 3.7–4.7 kg) than carriers of less than three risk alleles. Further research should be focused on a gene-gene interaction. An interaction of gene and environment should be statistically analyzed in adequate proband cohorts. If we are able to identify a large number of risk variants, the predisposition to a certain disease could be predicted. Currently a detailed family history has more predictive power.

Key words: genetics – Mendelian syndromes with obesity – polygenic obesity – polymorphism – genome-wide association studies

Úvod

Obezita je komplexní onemocnění způsobené interakcí genetických faktorů s faktory prostředí. Na začátku 20. století se zjistilo, že léze hypofýzy či hypotalamu vedou k obezitě, či naopak k anorexii. Později se ukázalo, že právě tyto oblasti jsou důležité v regulaci energetické bilanci ovlivněním pocitu sytosti a hladu. V roce 1956 Prader, Labhart a Willi popsali první syndrom zahrnující těžkou obezitu [1]. Na začátku 80. a v průběhu 90. let minulého století studie na dvojčatech a adoptivní studie ukázaly, že gene-

tické faktory hrají zásadní roli v regulaci tělesné hmotnosti [2–4]. Uvádí se, že změny tělesné hmotnosti jsou až ve 40–70 % determinovány genetickými faktory. Objev genu pro leptin v roce 1994 vedl k objasnění případů spojených s monogenními formami obezity [5]. Celogenomové studie vedly k identifikaci rizikových variant souvisejících s obezitou. Genetická predispozice je v mnoha případech dána mnoha polygenními variantami. Nicméně jsou to změny prostředí a chování jedince, které způsobily epidemii obezity, neboť nedošlo v průběhu několika generací

ke změně genotypu [6]. Tento názor je podpořen i hypotézou úsporného genotypu [7].

Studie na dvojčatech, rodinách a adoptivní studie

Největším rizikovým faktorem pro vznik obezity u dětí a dospívajících je samotná obezita rodičů [8]. Riziko se zvyšuje zejména tehdy, pokud jsou oba rodiče obézní [9]. Některé studie doložily silnější vliv obezity matky než otce, což může být dáno vlivem intrauterinního prostředí [10]. Již v roce 1977 studie na dvojčatech prokázala výskyt obezity

v rámci rodin. V roce 1986 Stunkard et al publikoval studii párů dvojčat (monozygotních a dizygotních) a určil u monozygotních dvojčat korelační koeficient dědičnosti tělesné váhy mezi 0,78 a 0,81 [11]. Vysoká korelace indexu tělesné hmotnosti (BMI – body mass index) demonstrována u jednovaječných dvojčat je srovnatelná s dědičností tělesné výšky. U dvojčat žijících odděleně byl korelační koeficient dědičnosti tělesné hmotnosti vypočítán na 0,7, což byl obdobný výsledek jako u dvojčat sdílejících stejné prostředí. Z nedávné studie na více než 3 500 párech dvojčat vyplývá fakt, že vliv genetiky na BMI se postupně zvyšuje během dětství. Odhad míry dědičnosti se zvyšuje z 0,48 ve 4 letech na 0,78 v 11 letech [12]. Podle Pietillainenové et al [13] míra dědičnosti BMI dosahuje svého vrcholu během pozdního období dospívání (0,9).

Monozygotní dvojčata jsou si velice podobná nejen svou tělesnou hmotností, avšak i distribucí tuku. Studie Boucharda a Hainera ukázaly, že jak nárůst, tak pokles hmotnosti jsou významně geneticky podmíněné [2,14]. Bouchard et al poukázal na podobnost nárůstu hmotnosti jednotlivých párů jednovaječných dvojčat při přerušování [2]. Zároveň demonstroval, že i přes stejný energetický příjem vykazovaly jednotlivé páry značné rozdíly v hmotnostním přírůstku (4,3–13,3 kg). Zajímavé bylo, že po studii se váha a jídelní chování vrátili na původní hodnoty, což potvrzuje teorii, že každý jedinec má určité váhové nastavení a organismus se snaží každé váhové odchýlení (nárůst i pokles) vyrovnávat. Česká studie Hainera et al byla zaměřena na sledování váhových úbytků při nízkoenetické dietě u obézních jednovaječných dvojčat a potvrdila fakt, že i váhový úbytek je geneticky předurčen [14]. Váhový úbytek a redukce tukové tkáně významně koreloval mezi jedinci jednotlivých párů, avšak výrazně se lišil mezi páry. V této studii byla zjištěna 17krát vyšší podobnost redukce tuku uvnitř párů než mezi páry. V rámci

posledně zmíněné studie byla zjištěna i podobnost v hladině sérových lipidů a ve složení tukové tkáně uvnitř párů dvojčat. Na základě srovnávacích studií dvojčat žijících odděleně a společně byl vliv prostředí na vznik obezity odhadnut na 30%.

Ve studii na rodinách autoři zkoumali dědičnost BMI, kožních řas a obvodu pasu a zjistili korelační koeficient BMI mezi 0,46 a 0,60. Korelační koeficient pro tukové rozložení (obvod pasu stažený na BMI) byl nezávislý na celkovém množství tělesného tuku a dosahoval 0,29–0,48. Zásadní vliv dědičnosti na vývoj tělesné hmotnosti byl též potvrzen studiemi na adoptivních dětech [3]. Ukázalo se, že adoptované děti jsou váhově více podobné svým biologickým rodičům než rodičům adoptivním, i když s biologickými rodiči nesdílí stejné prostředí [4].

Mezi další faktory, které jsou ovlivňované dědičností, se kromě tělesné hmotnosti řadí klidový a postprandální energetický výdej, chuťové preference tuků a sacharidů, regulace chuti k jídlu, schopnost spalovat živiny, výše hladiny hormonů, spontánní pohybová aktivita, tělesné složení a distribuce tuku. Z tohoto lze usuzovat, že ani výběr nevhodné stravy, ani fyzická inaktivita nejsou dány pouze vlivem prostředím, neboť se ukázalo, že určité genové varianty ovlivňují jak jídelní, tak i pohybové zvyklosti jedince. Způsob jedení, včetně sklonu k přejídání, či naopak jeho vědomého omezování, jsou též geneticky podmíněné (0,20–0,55) [15]. Některé studie se snažily určit dědičnost sledování televize, jehož míra výrazně ovlivňuje vznik obezity (zejména u dětí), ukázalo se však, že toto chování má velmi slabou složku dědičnosti [16].

Epigenetika

K epidemii obezity mohou též přispívat epigenetické změny [17,18]. Tyto epigenetické změny zahrnují metylaci a změny histonů, které mění pravděpodobnost transkripce specifických genů. K většině změn dochází prenatálně či

v časném postnatálním období. Jsou zde jasné důkazy, že stav výživy matky je klíčovým faktorem vedoucím k případným epigenetickým změnám. V těhotenství se jedná o množství vitaminů, jako jsou např. foláty a vitamin B₁₂, které ovlivňují metylaci. Moderní způsob života může ovlivnit metylaci některých specifických genů, které následně vedou k rozvoji obezity. Bylo zjištěno, že jednovaječná dvojčata jsou epigeneticky během časného věku nerozlišitelná. Nicméně v průběhu let dochází k rozdílům týkající se metylace deoxyribonukleové kyseliny a acetylce histonů. Tyto změny vyvolané samotným prostředím mohou u jedince ovlivňovat výši BMI.

Pandemie obezity

Dramatický nárůst prevalence obezity, který je celosvětově zaznamenán v posledních několika desetiletích, je dán zejména změnami prostředí a chování jedinců. Došlo ke změně způsobu a množství konzumované stravy a pohybové aktivity (zejména spontánní) vedoucí k pozitivní energetické bilanci. Je zvláštní, že k nárůstu tělesné hmotnosti nedochází rovnoměrně v celé populaci, nýbrž že k ještě většímu nárůstu hmotnosti inklinují jedinci již s nadváhou či obezitou. Z tohoto důvodu dochází ve společnosti k nárůstu zejména morbidních obezit. Tento fakt je zřejmě dán genetickými faktory, které nejenže regulují energetickou bilanci, a tudíž tělesnou hmotnost, ale zároveň předurčují jednotlivce k určité odpovědi na vlivy prostředí, jako je dieta či pohybová aktivita. Většina genů neovlivňuje nárůst tělesné hmotnosti přímo, ale u jedinců exponovaných specifickému prostředí zvyšuje jeho náchylnost ke zvýšení tělesné hmotnosti. Zároveň toto „toxické“ (obezigenní) prostředí ovlivňuje expresi genů podílejících se na energetické bilanci. Nositel určitých „nevýhodných“ variant se stane náchylnějším ke vzniku obezity, a to zejména v interakci s obezigenním prostředím. Proto se hovoří o genetické predispozici k rozvoji obezity.

Významnou roli v rozvoji obezity může sehrávat tzv. thrifty gen (úsporný gen), který se v průběhu dějin lidstva v důsledku hladomorů vyseletoval. Hypotéza úsporného genu byla již popsána v roce 1962 Neelem [7]. Evolučně lidský genom spíše podporuje akumulaci tukové tkáně a brání jejímu odbourávání, a proto není lidstvo proti vzniku obezity dostatečně chráněno. V době hladomorů jedinci bez úsporných variant genů vymřeli. Tím se též vysvětluje fakt, proč jsou signály nasycení slabší než signály hladu. V dnešní době, kdy je i v řadě rozvojových zemí všeobecná dostupnost potravy, není lidský genom schopen adekvátně reagovat a i v obezigenním prostředí podporuje zachování a hromadění energetických zásob.

K testování interakce genetického pozadí se změnami životního stylu včetně jídelních návyků dopomohla migrace a urbanizace. Imigranti, kteří se často přizpůsobují západnímu stylu života, více inklinují ke vzniku obezity než původní obyvatelé dané oblasti. Je známo, že určité etnické skupiny jsou náchylnější k rozvoji obezity. Strmý vzestup prevalence obezity je pozorován zejména v oblastech ostrovů Tichomoří, na ostrově Mauritius, mezi původními obyvateli Havaje, u Hispánců, Afroameričanů a u obyvatel některých arabských zemí. Mezi geneticky predisponované skupiny ke vzniku obezity se též řadí Pima Indiáni. Ti, kteří žijí v původní oblasti Mexika (tedy v leptogenním prostředí), nejsou obézní a nevykazují vysoký výskyt diabetes mellitus (DM) 2. typu. Naopak u Pima Indiánů žijících v obezigenním prostředí v Arizoně došlo k výraznému nárůstu jak prevalence obezity, tak DM 2. typu.

Lze konstatovat, že ve většině případů nelze obezitu dosud vysvětlit genetickými či hormonálními poruchami. Většina obézních jedinců přicházejících do endokrinologických poraden má pozitivní rodinnou anamnézu z hlediska obezity a na rozvoji obezity se tak podílí jak genetické

predispozice, tak vliv prostředí. Dítě a rodič mají obdobný nejen tělesný habitus, nicméně i podobné návyky, jako je vztah k jídlu, k pohybové aktivitě, k výběru trávení volného času (včetně množství hodin strávených u televize) a k výběru typu jídla.

Onemocnění, která vznikají ryze na podkladě genetických poruch, se manifestují nezávisle na prostředí. Řadíme k nim jednak mendelovsky děděné syndromy, kde obezita je jedním fenotypickým projevem komplexního onemocnění, a jednak mutace genů ovlivňující energetickou bilanci, kde je obezita ve většině případů jediným manifestním znakem. Tyto případy se označují jako monogenní formy obezity [19].

Mendelovsky děděné syndromy spojené s obezitou

Mendelovsky děděné syndromy manifestující se obezitou se vyskytují vzácně. Doposud bylo identifikováno více než 20 genetických syndromů s mendelovskou dědičností. Obezita je jedním z projevů onemocnění, která jsou zapříčiněna genetickými poruchami či chromozomálními anomáliemi. V klinickém obraze těchto syndromů se kromě obezity často vyskytuje mentální retardace, dysmorfie a orgánově specifické vývojové vady. Dědičnost těchto syndromů je jak autozomálně dominantní a recesivní, tak vázaná na X-chromozom. U většiny z nich byl identifikován lokus chromozomální aberace, avšak dosud se nepodařilo objasnit spojitost mezi molekulární poruchou a fenotypickým projevem. Ve většině případů je produktem mutovaného genu intracelulární protein, který se exprimuje v celém těle a jehož funkce dosud není objasněna. V následující části textu jsou uvedeny některé z nejčastějších syndromů spojených s obezitou.

Prader-Williho syndrom (PWS) (OMIM 176270) s výskytem 1 : 25 000 se řadí mezi nejčastější syndromy spojené s obezitou. Jedinci s PWS se vyznačují sníženou aktivitou fetu, neprospíváním v prvních měsících ži-

vota, muskulární hypotonií, rychlým nárůstem tělesné hmotnosti mezi 12. a 18. měsícem spojeným s hyperfagií, dysmorfii obličeje, malými dlaněmi a chodidly, mentální retardací, malým vzrůstem a hypogonadotropním hypogonadizmem. Toto autozomálně dominantní onemocnění je způsobeno chyběním otcovské chromozomální oblasti 15q11.2–q12 zapříčiněným buď delecí tohoto segmentu (75%), nebo jeho ztrátou (22%), tj. mateřskou uniparentální disomií. Endokrinopatie u PWS svědčí pro hypotalamickou poruchu, avšak etiopatogeneze tohoto onemocnění nebyla ještě objasněna. Chromozomální odchylka u PWS vede k chybění řady genů, jejichž exprese v centrálním nervovém systému u jedinců s PWS chybí. Ukazuje se, že nepřítomnost dvou genů (MAGEL2 a NDN) způsobuje abnormální vývoj hypotalamu, což může být důvodem popisované hyperfagie a následného vzniku obezity [20]. Jedince s PWS charakterizuje vysoká hladina ghrelinu (4,5krát vyšší hladiny než u stejně obézních jedinců), což je hormon žaludku a zároveň spouštěč jedení. Jeho hladina u jedinců s PWS minimálně klesá po jídle. Studie Tana et al [21] ukázala na souvislost mezi vysokými hladinami ghrelinu a hyperfagií u jedinců s PWS. Na druhé straně snížení hladin ghrelinu somatostatinem nevedlo ke zmírnění popisované hyperfagie. PWS patří mezi onemocnění, které je někdy indikováno k terapii růstovým hormonem. U některých pacientů s PWS se provádí bariatrická chirurgická léčba pomocí bypassu žaludku.

Mezi další syndromy manifestující se mimo jiné obezitou se řadí autozomálně recesivně děděný **Bardet-Biedlův syndrom** (OMIM 209900). Jeho incidence je méně než 1 : 100 000 a byl zjištěn v souvislosti s mutacemi na 14 různých chromozomových lokusech. Toto onemocnění je spojeno s časným vznikem centrální obezity, pigmentovou retinopatií či dystrofií retiny, morfologickými anomáliemi (polydaktylie, syndaktylie), ab-

normalitami ledvin, hypogonadizmem u chlapců, poruchami učení a mentální retardací. Klinický obraz se může výrazně u jednotlivců lišit.

Alströmvův syndrom (OMIM 203800) je charakteristický obezitou, dystrofií sítnice až slepotou, dilatační kardiomyopatií, hyperinzulinemií, chronickou hyperglykemií a DM 2. typu. U některých jedinců je popisována hypotyreóza, malý vzrůst, hypogonadizmus u chlapců, neurosenzitivní porucha, jaterní dysfunkce a mentální retardace. Tento syndrom patří mezi autozomálně recesivní onemocnění a je zapříčiněn mutací genu *ALMS1*, avšak funkce kódujícího proteinu nebyla dosud objasněna.

K dalším mendelovsky děděným syndromům patří např. **Albrightova hereditární osteodystrofie** s ektopickou osifikací měkkých tkání, **syndrom fragilního X** spojený s faciální dysmorií, **Cohenův syndrom** s progredující retinochoreoidální dystrofií a další. Databáze pleiotropních syndromů spojených s obezitou je k dispozici v elektronické podobě na webových stránkách Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=OMIM>).

Polygenní obezita

Většina případů obezity je dána interakcí genových variant s prostředím. Je nezbytné zdůraznit, že se spíše dědí náchyllost k onemocnění než samotná nemoc. Genetické vlohby mohou buď náchyllost ke vzniku obezity zvyšovat (tzv. obezigenní geny), nebo naopak snižovat (tzv. leptogenní geny). Projev nemoci je pak určen interakcí vrozené náchyllosti s prostředím. Náchyllost ke vzniku obezity je individuální a uplatňuje se kumulativní efekt všech genetických predispozic v interakci s prostředím. „Nevýhodné“ genové varianty zejména v interakci s obezigenním prostředím podporují pozitivní energetickou bilanci, a tím dochází k nárůstu tělesné hmotnosti. Množství a frekvence genových variant (polygenní) a interakce mezi nimi a mezi geny

s prostředím (zvýšený energetický příjem, snížená fyzická aktivita, stres) určují individuální náchyllost ke zvýšení tělesné hmotnosti. Definovat genetické pozadí obezity jako multifaktoriálního onemocnění je velmi složité. Nicméně se ukazuje, že polymorfizmy některých genů a chromozomálních oblastí mají souvislost s tělesnou hmotností či s tělesným složením, neboť ovlivňují řadu biologických funkcí, jako je regulace energetického příjmu, energetického výdeje, metabolismu glukózy a lipidů, vývoj tukové tkáně, její distribuci či hladiny hormonů. Neschopnost oxidovat tuky může být predispozičním faktorem vzniku obezity. Ukazuje se, že exprese genu je často modulována samotným prostředím (např. mírou fyzické aktivity nebo příjmem určitých živin). Tento vliv lze např. doložit na variantách promotorové části genu uncoupling proteinu 3 (*UCP3*), které ovlivňují tělesnou hmotnost dle stupně fyzické aktivity. I přesto je často velmi složité identifikovat u jednotlivých polymorfizmů jasné molekulární mechanismy způsobující obezitu.

Genetická analýza

Genetická analýza komplexních chorob je cílena na výzkumu kandidátních genů a na celogenomové mapování. Asociační studie kandidátních genů se zaměřují na známé geny či na geny, u kterých se předpokládá, že mají vliv na patogenezi onemocnění [22]. Více než 250 kandidátních genů či chromozomálních oblastí bylo navrženo ke studiu jejich asociace s lidskou obezitou. Studují se geny ovlivňující metabolismus lipidů, adipogenezi, funkci mitochondrií a dýchacího řetězce, inzulinovou signalizaci, sekreci adipokinů či regulaci energetické bilance na úrovni centrálního nervového systému. Identifikované geny jsou uvedeny v Human Obesity Gene Map. V roce 2006 vyšla její poslední tištěná forma, kde bylo uvedeno 600 kandidátních genů nebo chromozomálních oblastí [22]. Je nutno zdůraznit, že v té době byla pouze u 22 genů potvrzena

asociace více než 5 nezávislými studii. Mezi tyto geny patří *PPARγ* (peroxisome proliferator-activated receptor γ), *UCP1* (uncoupling protein 1), *UCP2*, *UCP3*, *ADRB2* (β -adrenergic receptor 2), *ADRB3*, *PLIN* (perilipin), či *MC4R* (melanokortinový receptor 4. typu). Klasické asociační studie kandidátních genů se neukázaly zcela úspěšné v detekci nových genů s menším účinkem. Další nevýhodou je fakt, že výsledky těchto studií jsou často rozporuplné. Vysvětlením může být nejen dosažení malé statistické síly vzhledem k málo početným sledovaným souborům, ale i výrazná heterogenita souborů pacientů a jejich kontrolních jedinců (věk, pohlaví, etnikum atd.). Dále je nutné si uvědomit, že studium kandidátních genů často vychází z výsledků studia genů ze zvířecích modelů obezity, což může být poněkud zavádějící.

Celogenomové vazebné skeny (genome-wide linkage scans – GWLS) mají za cíl identifikovat chromozomální oblasti nesoucí jeden či více genů, které by byly relevantní pro daný fenotyp. Tyto skeny využívají výsledků vazebných analýz, které sledují kosegregaci genetických markerů se sledovaným fenotypem v rámci rodin či sourozeneckého páru. Následně jsou dané oblasti podrobeny detailnějšímu mapování k identifikaci kandidátního genu. Doposud tyto studie nepřinesly zcela jednoznačné výsledky [23].

Celogenomové asociační studie (genome-wide association studies – GWAS) komplexních chorob využívají genotypizace běžných jednonukleotidových variant (single nucleotide polymorphism – SNP) genů umístěných v rámci celého genomu. Statisticky se zhodnocuje frekvenční zastoupení SNP u souboru nemocných v porovnání s kontrolami. GWAS identifikující běžné varianty se ukázaly být poměrně úspěšné. Výroba SNP čipů ulehčila GWAS, což vyústilo k identifikaci genů několika komplexních onemocnění [24]. V současné době se ukazuje, že vliv známých polygenních variant na BMI

je přibližně 0,03–0,5 kg/m² [25–27]. Dosud bylo identifikováno 17 genových oblastí, které mají, i když často malý, avšak opakovaně potvrzený vliv na tělesnou hmotnost [27].

Polymorfizmy ovlivňující rozvoj obezity

Některé fenotypické projevy jsou výsledkem kumulace polymorfizmů několika genů. Předpokládá se, že vliv jedné alely na sledovaný znak je malý. Vliv

několika alel se někdy může potenco-
vat. Zřejmě mnoho takových polygen-
ních variant hraje roli v regulaci tělesné
hmotnosti. Odhaduje se, že celkový
počet genů s pouze malým efektem
přesahuje 100. Je možné si představit,
že dolní hranice takového vlivu může
být vysoce pod 100 g. Nicméně pokud
je jedinec nositelem mnoha polygen-
ních variant, které vedou k navýšení tě-
lesné hmotnosti, může dojít ke vzniku
obezity. Varianta tudíž bude častěji de-

tekovaná u obézních než u neobézních
jedinců [28]. Je jasné, že každý obézní
jedinec bude nositel jiného složení ta-
kového variant. Uvedme si na někte-
rých vybraných polymorfizmech jejich
dopad na tělesnou hmotnost.

Kódující oblast MC4R genu obsa-
huje kromě mutací způsobujících obe-
zitu též 2 polymorfizmy s vlivem na tě-
lesnou hmotnost. Jedná se o Val103Ile
a Ile251Leu. Oba tyto polymorfizmy
jsou negativně asociovány s obezi-

Tab. 1. Polymorfizmy ovlivňující tělesnou hmotnost. Upraveno podle [51].

SNP	Chromozom	Nejbližší gen	Frekvence rizikové alely	Vliv na BMI
rs2815752	1	NEGR1	62 % (A)	+ 0,1 kg/m ² na A alelu
rs2568958	1	NEGR1	58 % (A)	+ 0,43 kg/m ² při AA
rs10913469	1	SEC16B,RASAL2	20 % (C)	+ 0,50 kg/m ² při CC
rs6548238	2	TMEM18	84 % (C)	+ 0,26 kg/m ² na C alelu
rs7561317	2	TMEM18	84 % (G)	+ 0,70 kg/m ² při GG
rs7566605	2	INSIG2	37 % (C)	+ 1,00 kg/m ² při CC
rs7647305	3	SFRS10, ETV5, DGKG	77 % (C)	+ 0,54 kg/m ² při CC
rs10938397	4	GNPDA2	48 % (G)	+ 0,19 kg/m ² na G alelu
rs4712652	6	PRL	41 % (A)	+ 0,031 kg/m ² na A alelu u dětí
rs10508503	10	PTER	8,5 % (C)	+ 0,144 kg/m ² na C alelu u dětí
rs6265 (Val66Met)	11	BDNF	85 % (G)	+ 0,67 kg/m ² při GG
rs10838738	11	MTCH2	34 % (G)	+ 0,07 kg/m ² na G alelu
rs7138803	12	BCDIN3D, FAIM2	37 % (A)	+ 0,54 kg/m ² při AA
rs7498665	16	SH2B1	41 % (G)	+ 0,15 kg/m ² na G alelu
rs7498665	16	SH2B1, ATP2A1	44 % (G)	+ 0,45 kg/m ² při GG
rs8050136	16	FTO	41 % (A)	+ 1,07 kg/m ² při AA
rs9939609	16	FTO	40 % (A)	+ 0,40 kg/m ² na A alelu
rs1421085	16	FTO	40 % (C)	+ 0,112 kg/m ² na C alelu
rs1424233	16	MAF	43 % (A)	+ 0,091 kg/m ² na A alelu u dětí
rs1805081	18	NCP1	44 % (A)	– 0,087 kg/m ² na A alelu u dětí
rs17782313	18	MC4R	22 % (C)	+ 0,22 kg/m ² na C alelu
rs12970134	18	MC4R	30 % (A)	+ 0,36 kg/m ² při AA
rs52820871 (Ile251Leu)	18	MC4R	0,75 % (251Leu)	– 0,35 SD z-skóre BMI na 251L alelu
rs2229616 (Val103Ile)	18	MC4R	2 % (103Ile)	– 0,48 kg/m ² na 102I alelu
rs29941	19	CHST8, KCTD15	70 % (C)	+ 0,46 kg/m ² při CC
rs11084753	19	KCTD15	67 % (G)	+ 0,06 kg/m ² na G alelu

NEGR1 – neuronal growth factor regulator 1, SEC16B – SEC16 homolog B (*S. cerevisiae*), RASAL2 – RAS protein activator like 2, TMEM18 – transmembrane protein 18, INSIG2 – insulin induced gene 2, SFRS10 – splicing factor arginine/serine-rich 10, ETV5 – ets variant 5, DGKG – diacylglycerol kinase gamma, GNPDA2 – glucosamine-6-phosphate deaminase 2, PRL – prolaktin, PTER – phosphotriesterase related, BDNF – brain derived neurotrophic factor, MTCH2 – mitochondrial carrier homolog 2, BCDIN3D – BCDIN3 domain containing, FAIM2 – Fas apoptotic inhibitory molecule 2, SH2B1 – SH2B adaptor protein 1, ATP2A1 – ATPase Ca⁺⁺ transporting, cardiac muscle, fast twitch 1, FTO – fat mass and obesity associated, MAF – v-maf musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homolog, NPC1 – Niemann-Pick disease type C1, MC4R – melanocortin 4 receptor, CHST8 – carbohydrate (N-acetylga-
lactosamine 4-0) sulfotransferase 8, KCTD15 – potassium channel tetramerisation domain containing 15

tou [29–33]. BMI nositelů těchto polymorfizmů je v porovnání s homozygotními nositeli majoritní alely mírně sníženo. Frekvence heterozygotní varianty Val103Ile (rs2229616) je 2–9% [29]. Odhadem může dojít ke snížení BMI o 0,48 kg/m² [29]. Tato negativní asociace byla následně potvrzena jednak ve velké epidemiologické studii se 7 937 jedinci [31] a jednak dalšími dvěma metaanalýzami s 55 195 jedinci [32,33].

Vliv Ile251Leu (rs52820871) na tělesnou hmotnost byl analyzován na 16 797 jedincích evropského původu. Frekvence minoritní alely se u obézních a neobézních jedinců pohybovala od 0,41 do 1,21% a byla asociována se sníženým BMI. Metaanalýza též potvrdila protektivní vliv Ile251Leu varianty na tělesnou hmotnost (OR 0,52) [34].

Recentní analýza spojující několik celogenomových asociačních skenů (16 876 jedinců) našla signifikantní asociaci mezi polymorfismem rs17782313 (T/C), který mapuje 188kb před kandidátním genem MC4R, a množstvím tělesného tuku a rizikem obezity [35]. Nález byl potvrzen na 60 352 dospělých jedinců, 5 988 dětí a 660 rodin. Každá kopie minoritní C alely rs17782313 souvisela s navýšením BMI o 0,22 kg/m², tzn. asi 760 g. Je možné předpokládat, že jeho vliv na regulaci tělesné hmotnosti je zprostředkován ovlivněním exprese MC4R.

FTO (fat mass and obesity associated) gen byl objeven v roce 2007 při hledání kandidátních genů DM 2. typu [36,37]. Po adjustaci na BMI bylo zjištěno, že asociace k DM 2. typu byla díky vyššímu BMI u případů s DM ve srovnání s kontrolními jedinci bez DM. Vliv tohoto genu na tělesnou hmotnost byl dále potvrzen na 13 souborech čítajících celkem 38 759 jedinců. A alela varianty rs9939609 (intron 1, T/A) souvisí se zvýšeným rizikem vzniku obezity o 31%. Až u 16% dospělých jedinců je tato riziková varianta v homozygotní formě. Při porovnání jedinců bez rizikové alely s jedinci s oběma rizikovými

alelami se zjistilo, že váhový rozdíl mezi skupinami činil asi 3 kg.

GWAS studie na obézních dětech a dospívajících dále identifikovala 6 SNP v rámci FTO genu, které vykazovaly silnou asociaci s obezitou. Ukázalo se, že vliv FTO genu se projevuje u jedinců starších 7 let. Ve stejné studii nebyla prokázána asociace mezi FTO genovými variantami a energetickým příjmem či tělesnou aktivitou [38]. Nicméně u dospělých jedinců se ukázalo, že zde existuje asociace mezi rizikovými variantami FTO genu a zvýšeným energetickým příjmem [39–41], sníženým pocitem sytosti [41], ale neprokázala se asociace s energetickým výdejem [39,40] či tělesnou aktivitou [38,42]. Mezi 190 dětmi a dospívajícími se ukázalo, že ti, kteří byli nositeli minimálně jedné rizikové alely FTO genu, vykazovali epizody ztráty kontroly nad jedením častěji než jedinci bez rizikové alely. Dále jedinci s rizikovou alelou si častěji vybírali potraviny s vyšším obsahem tuku [43]. Též se zjistilo, že homozygotní nositelé rizikové alely genů pro FTO a INSIG2 (insulin induced gene 2) dosáhli nejnižšího váhového poklesu při redukci [44].

Homozygotní forma minoritní alely SNP rs7566605 (G/C), jež se nachází v blízkosti INSIG2 genu, signifikantně asociovala s rizikem obezity jak u dětí, tak u dospělých. CC rizikový genotyp způsobil vzestup BMI asi o 1 jednotku [45]. Na druhé straně nedávná metaanalýza čítající 74 345 jedinců asociaci s obezitou nepotvrdila. Nicméně je možné, že asociace je prokazatelná pouze u extrémních případů obezity [46].

Více než 150 000 jedinců bylo zahrnuto v analýzách několika GWAS (tab. 1). Bylo odhaleno 29 variant na 11 chromozomálních oblastech. U FTO, MC4R, brain derived neurotrophic factor gene (BDNF) a SH2B adaptor protein 1 gene (SH2B1) genů byla potvrzena jejich asociace s obezitou [25]. Metaanalýza 15 GWAS zaměřená na BMI (32 387 jedinců) byla rozšířena o „Genetic Investigation of Anthropometric Traits“ consortium. Silná asociace byla

znovu potvrzena pro geny FTO a MC4R, dále bylo identifikováno 6 nových lokusů. Mnoho z těchto lokusů je lokalizováno v blízkosti genů, které jsou exprimovány v centrálním nervovém systému zejména v hypothalamu, což dokládá roli hypothalamu i v etiopatogenezi běžných forem obezity.

V poslední době byla získána řada důkazů pro souvislost variability v počtu kopií genů (copy number variation – CNV) s obezitou [47]. CNV jsou opakované úseky v délce od 1 kb. Uvažuje se o tom, že ovlivňují regulaci sousedících genů. Častá CNV spojená s obezitou (delece 45 kb) je umístěna v blízkosti neuronal growth regulator 1 gene (NEGR1). Další studie jsou nezbytné k objasnění molekulárního mechanismu.

Genové polymorfizmy a redukce tělesné hmotnosti

Odpověď na redukci tělesné hmotnosti se mezi jednotlivci velmi liší, což je též dáno genetickou variabilitou, jak potvrdily výše uvedené studie na dvojčatech [2,14]. V souborném referátu bylo nalezeno 17 genových polymorfizmů, které ovlivňovaly výši hmotnostního poklesu či jeho udržení při různých redukčních režimech, které zahrnovaly jak dietní intervenci, tak farmakoterapii a léčbu pomocí bariatrické chirurgie [48]. Ukazuje se, že geny asociované s obezitou, tedy s akumulací tuku, jako je např. gen FTO, se nemusí uplatňovat při hmotnostní redukci. Je též zřejmé, že genové polymorfizmy ovlivňující hmotnostní redukci se mnohdy liší od těch, které ovlivňují udržení hmotnostní redukce. Tak je v poslední době např. studován vliv genových polymorfizmů na redukci hmotnosti a její udržení po léčbě velmi přísnými nízkenergetickými dietami (very low energy diet – VLED). Bylo prokázáno, že polymorfizmy genů uncoupling proteinů (UCP2 a UCP3), které ovlivňují energetický metabolismus, významně souvisí s vyšší redukcí tukové tkáně v odpověď na léčbu VLED [49]. Na druhé straně polymorfizmy genu perilipinu

ovlivňují udržení hmotnostní redukce u pacientů léčených iniciálně VLED [50].

Zkratky

ADRB – β -adrenergic receptor 2
BDNF – brain derived neurotrophic factor gene
BMI – index tělesné hmotnosti (body mass index)
CNV – počet kopií genu (copy number variation)
DM – diabetes mellitus
FTO – fat mass and obesity associated
GWLS – celogenomové vazebné skeny (genome-wide linkage scans)
GWAS – celogenomové asociační studie (genome-wide association studies)
INSIG2 – insulin induced gene 2
MC4R – melanokortinový receptor 4. typu
NEGR1 – neuronal growth regulator 1
OMIM – Online Mendelian Inheritance in Man
PLIN – perilipin
PPARG – peroxisome proliferator-activated receptor
PWS – Prader-Williho syndrom
SH2B1 – SH2B adaptor protein 1 gene
SNP – jednonukleotidová varianta (single nucleotide polymorphism)
UCP – uncoupling protein
VLED – nízkoenenergetická diety (very low energy diet)

Podpořeno MSM V2 0021620814.

Literatura

1. Prader A, Labhart A, Willi H. Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach Myatonieartem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz Med Wschr* 1956; 86: 1260–1261.
2. Bouchard C, Tremblay A, Després JP et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med* 1990; 322: 1477–1482.
3. Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314: 193–198.
4. Stunkard AJ, Harris JR, Pedersen NL et al. The body-mass index of twins who have been reared apart. *N Engl J Med* 1990; 322: 1483–1487.
5. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
6. Taubes G. As obesity rates rise, experts struggle to explain why. *Science* 1998; 280: 1367–1368.
7. Neel JV. Diabetes mellitus: “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”? *Am J Hum Genet* 1962; 14: 353–362.
8. Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *Br Med J* 2005; 330: 1357.
9. Whitaker RC, Wright JA, Koepsell TD et al. Characteristics of children selecting low-fat foods in an elementary school lunch program. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148: 1085–1091.
10. Magnusson PK, Rasmussen F. Familial resemblance of body mass index and familial risk of high and low body mass index. A study of young men in Sweden. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1225–1231.
11. Stunkard AJ, Sørensen TI, Hanis C et al. An adoption study of human obesity. *N Engl J Med* 1986; 314: 193–198.
12. Haworth CM, Carnell S, Meaburn EL et al. Increasing heritability of BMI and stronger associations with the FTO gene over childhood. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 2663–2668.
13. Pietiläinen KH, Kaprio J, Rissanen A et al. Distribution and heritability of BMI in Finnish adolescents aged 16y and 17y: a study of 4 884 twins and 2 509 singletons. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23: 107–115.
14. Hainer V, Stunkard AJ, Kunesová M et al. Intrapair resemblance in very low calorie diet-induced weight loss in female obese identical twins. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24: 1051–1057.
15. Rutherford J, McGuffin P, Katz RJ et al. Genetic influences on eating attitudes in a normal female twin population. *Psychol Med* 1993; 23: 425–436.
16. Plomin R, Corley R, Carey G et al. Individual differences in television viewing in early childhood: nature as well as nurture. *Psychol Sci* 1990; 1: 371–377.
17. Haemer MA, Huang TT, Daniels SR. The effect of neurohormonal factors, epigenetic factors, and gut microbiota on risk of obesity. *Prev Chronic Dis* 2009; 6: A96.
18. Newnham JP, Pennell CE, Lye SJ et al. Early life origins of obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2009; 36: 227–244.
19. Hainerová I. Obesity based on mutation of genes involved in energy balance. *Čas Lék Česk* 2007; 146: 240–245.
20. Caqueret A, Yang C, Duplan S et al. Looking for trouble: a search for developmental defects of the hypothalamus. *Horm Res* 2005; 64: 222–230.
21. Tan TM, Vanderpump M, Khoo B et al. Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4162–4165.
22. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC et al. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)* 2006; 14: 529–644.
23. Saunders CL, Chiodini BD, Sham P et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2007; 15: 2263–2275.
24. Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Genet* 2007; 8: 657–662.
25. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet* 2009; 41: 18–24.
26. Loos RJ, Lindgren CM, Li S et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 2008; 40: 768–775.
27. Hinney A, Hebebrand J. Three at one swoop! *Obes Facts* 2009; 2: 3–8.
28. Hinney A, Hebebrand J. Polygenic obesity in humans. *Obes Facts* 2008; 1: 35–42.
29. Geller F, Reichwald K, Dempfle A et al. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet* 2004; 74: 572–581.
30. Stutzmann F, Vatin V, Cauchi S et al. Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1837–1844.
31. Heid IM, Vollmert C, Hinney A et al. Association of the 103I MC4R allele with decreased body mass in 7937 participants of two population based surveys. *J Med Genet* 2005; 42: e21.
32. Young EH, Wareham NJ, Farooqi S et al. The V103I polymorphism of the MC4R gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 1437–1441.
33. Wang D, Ma J, Zhang S et al. Association of the MC4R V103I Polymorphism With Obesity: A Chinese case-control study and metaanalysis in 55,195 individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 573–579.
34. Stutzmann F, Vatin V, Cauchi S et al. Non-synonymous polymorphisms in melanocortin-4 receptor protect against obesity: the two facets of a Janus obesity gene. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 1837–1844.
35. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on bodyweight regulation. *Nat Genet* 2009; 41: 25–34.
36. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316: 889–894.
37. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007; 316: 1341–1345.
38. Hakanen M, Raitakari OT, Lehtimäki T et al. FTO genotype is associated with body

mass index after the age of seven years but not with energy intake or leisure-time physical activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1281–1287.

39. Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the FTO gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity* (Silver Spring) 2008; 16: 1961–1965.

40. Cecil JE, Tavendale R, Watt P et al. An obesity-associated FTO gene variant and increased energy intake in children. *N Engl J Med* 2008; 359: 2558–2566.

41. Wardle J, Carnell S, Haworth CM et al. Obesity associated genetic variation in FTO is associated with diminished satiety. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3640–3643.

42. Jonsson A, Renström F, Lyssenko V et al. Assessing the effect of interaction between an FTO variant (rs9939609) and physical activity on obesity in 15,925 Swedish and 2,511 Finnish adults. *Diabetologia* 2009; 52: 1334–1348.

43. Tanofsky-Kraff M, Han JC, Anandalin-gam K et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control overeating. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1483–1488.

44. Reinehr T, Hinney A, Toschke AM et al. Aggravating effect of INSIG2 and FTO on overweight reduction in a one-year lifestyle intervention. *Arch Dis Child* 2009; 94: 965–967.

45. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB et al. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 2006; 312: 279–283.

46. Heid IM, Huth C, Loos RJ et al. Meta-analysis of the INSIG2 association with obesity including 74,345 individuals: does heterogeneity of estimates relate to study design? *PLoS Genet* 2009; 5: e1000694.

47. Sha BY, Yang TL, Zhao LJ et al. Genome-wide association study suggested copy number variation may be associated with body mass index in the Chinese population. *J Hum Genet* 2009; 54: 199–202.

48. Hainer V, Zamrazilová H, Spálová J et al. Role of hereditary factors in weight loss

and its maintenance. *Physiol Res* 2008; 57 (Suppl 1): S1–S15.

49. Yoon Y, Park BL, Cha MH et al. Effects of genetic polymorphisms of UCP2 and UCP3 on very low calorie diet-induced body fat reduction in Korean female subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 359: 451–456.

50. Soenen S, Mariman EC, Vogels N et al. Relationship between perilipin gene polymorphisms and body weight and body composition during weight loss and weight maintenance. *Physiol Behav* 2009; 96: 723–728.

51. Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 297–310.

MUDr. Irena Aldhoon Hainerová, Ph.D.

www.fnkv.cz

e-mail: ihainer@hotmail.com

Doručeno do redakce: 30. 6. 2010

www.csnn.eu