

Gen pro *FTO* a jeho role v genetické determinaci obezity – editorial

L. Dušátková, V. Hainer

Endokrinologický ústav Praha, ředitelka RNDr. Běla Bendlová, CSc.

Dlouhá D et al. Gen pro *FTO* a jeho role v genetické determinaci obezity. Vnitř Lék 2012; 58(3): 208–215.

V tomto čísle časopisu Vnitřní lékařství vychází článek Mgr. Dany Dlouhé a Ing. Jaroslava Hubáčka, CSc., o genu *FTO* a jeho roli v genetické determinaci obezity. Jedná se o velmi aktuální téma nejen v oblasti obezitologie, ale celkově ve výzkumu polygenně dědičných chorob. Článek shrnuje dosavadní poznatky o genu *FTO*, zejména je pak zaměřen na vztah polymorfizmů tohoto genu k různým fenotypovým charakteristikám a komplikacím obezity.

Gen *FTO* (fat mass and obesity associated) byl jako kandidátní gen pro obezitu poprvé označen v roce 2007 na základě celogenomové asociační studie (Genome-Wide Association Study – GWAS) [1]. Asociace polymorfizmů v 1. intronu tohoto genu s fenotypem nadváhy a obezity byla následně potvrzena mnoha asociačními studiemi, a to na dospělých i dětské populaci [2]. Do dnešního dne byla provedena celá řada studií, které se zaměřovaly na sledování vztahu rizikových alel genu *FTO* k velmi širokému rozpětí parametrů. Kromě vztahů uvedených v článku Dlouhé a Hubáčka byly publikovány další zajímavé poznatky a náhledy na působení genu *FTO*, na něž je vhodné upozornit.

Pozoruhodný pohled přináší práce zacílená na nalezení souvislostí mezi polymorfizmy genu *FTO* a objemem mozkové tkáně [3]. Autoři reagovali na známý a hojně popisovaný vztah jed-

nak mezi genem *FTO* a BMI (Body Mass Index) [1,4], ale rovněž mezi BMI a regionálními strukturálními změnami mozkové tkáně [5,6]. U 206 zdravých seniorů byla provedena genotypizace a vyšetření magnetickou rezonancí. Studie opravdu prokázala redukci objemu mozkové tkáně (8% redukce u čelního laloku, 12% u okcipitálního laloku) u nosičů rizikových alel *FTO* oproti nenosičům. Rovněž prokázala nezávislý vliv BMI na objem mozkové tkáně. Závěry studie tedy mohou přispět k lepšímu pochopení vlivu genetických faktorů na vývoj a funkci centrální nervové soustavy, což je významné s ohledem na stoupající prevalenci neurodegenerativních onemocnění, např. Alzheimerovy choroby. Vliv výživy, zejména malnutrice, a pohybové aktivity na rozvoj kognitivních poruch u seniorů byl široce zkoumán [7]. Asociaci obezity k Alzheimerově chorobě prokázala studie jedinců ve věku nad 65 let. Byl zjištěn vztah centrální obezity ke zvýšenému riziku rozvoje Alzheimerovy choroby v tomto věku [8]. Objasnit vliv genu *FTO* přímo k Alzheimerově chorobě a riziku demence se pokusil Keller et al [9]. Bylo sledováno 1 000 jedinců po dobu 9 let a výsledky poukázaly na fakt, že nositelé rizikového genotypu AA pro polymorfismus rs9939609 genu *FTO* mají ve srovnání s homozygoty TT vyšší riziko Alzheimerovy choroby a že toto riziko ještě zvyšovala přítomnost

APOE. Další studie prokázala vztah mezi genem *FTO* a běžnými duševními poruchami [10]. Nicméně tuto spojitost se podařilo prokázat pouze u mužské populace. Nedávná studie u starých mužů prokázala, že nositelé rizikové alely genu *FTO*, pokud byly obézní nebo měli nadváhu, vykazovali nižší schopnost plynulé verbální komunikace. Tento vliv nebyl prokázán s ohledem na všeobecnou kognitivní schopnost, což ukazuje na to, že gen *FTO* působí na kognitivní procesy u starších mužů primárně v oblasti frontálního laloku [11].

Naprosto ojedinělá je rovněž studie, která se zaměřila na vztah polymorfizmů genu *FTO* a katarakty [12]. Příčiny katarakty nejsou dosud plně objasněny. Je zvažován také vliv obezity, nicméně výsledky studií jsou dosud rozporuplné. Autoři předkládají výsledky populační studie asijských dospělých mužů. Obezita byla asociovaná se zvýšeným rizikem rozvoje kortikální a zadní subkapsulární katarakty, nicméně nosičství rizikové alely genu *FTO* bylo asociovaná s rozvojem katarakty nukleární. Studie tedy překvapivě poukázala na možné zapojení genu *FTO* v patogenezi nukleární katarakty, která nebyla asociovaná s obezitou.

V práci Dlouhé a Hubáčka je diskutován vztah genu *FTO* k diabetu 2. typu a kardiometabolickým onemocněním. Za doplnění jistě stojí také informace

o vztahu genu *FTO* k dyslipidemii a k hypertenzi. Studie Doney et al prokázala asociaci rizikové alely genu *FTO* s diabetem 2. typu a infarktem myokardu a také s aterogenním lipidovým profilem – nižší plazmatickou hladinou HDL-cholesterolu, zvýšenými triglyceridy a zvýšeným aterogenním indexem [13]. V naší studii prováděné jak u reprezentativního vzorku českých adolescentů, tak u adolescentů s nadváhou a obezitou jsme zjistili souvislost rizikové alely genu *FTO* s obezitou a s množstvím trunkálního tuku. Souvislost s vyšší koncentrací triglyceridů a s nižší hladinou HDL-cholesterolu byla nalezena pouze u dívek s nadváhou a obezitou. Nicméně asociaci rizikového genotypu s metabolickým syndromem se nám v této věkové kategorii nepodařilo prokázat [14]. Kanadská studie provedená u adolescentů poukázala u nosičů rizikového genotypu *FTO* nejen na zvýšené množství celkového tuku, ale i na významné zmnožení intraabdominálního tuku a vyšší systolický krevní tlak. Maximální rozdíly ve výši krevního tlaku byly zaznamenány v odpověď na mentální stres a přítomnost rizikové alely byla spojena s vyšším indexem vazomotorického sympatického tonu [15]. Tonus sympatiku je významně regulován v paraventrulárním a dorzolaterálním jádře hypotalamu, což jsou též oblasti, ve kterých je prokazována vysoká exprese genu *FTO* [16]. Nicméně je předmětem diskuzí, jak dalece je vliv genu *FTO* na rozvoj diabetu 2. typu a hypertenze nezávislý na BMI, resp. na zmnožení intraabdominálního tuku. Vliv genu *FTO* na krevní tlak a diabetes 2. typu se podle některých studií po adjustaci na BMI oslabuje, nebo zcela mizí [15,17]. Je třeba zmínit také možné interakce polymorfizmů genu *FTO* s dalšími geny, asociovanými s obezitou, např. s genem *MC4R* (melanocortin 4 receptor). Kombinovaný vliv rizikových variant genů *FTO* a *MC4R* byl zkoumán v evropské populaci zahrnující téměř 8 000 dospělých a dospívajících jedinců. Nositelé rizikových alel obou genů měli již v dětství 3krát vyšší náchylnost k rozvoji obezity než jedinci,

kterí nositeli těchto alel nebyli. V dospělosti byl tento kombinovaný vliv méně výrazný, zvyšoval riziko obezity 1,8krát [18]. I když je účinek genů *FTO* a *MC4R* na obezitu a diabetes 2. typu aditivní, s ohledem na krevní tlak mohou některé varianty genu *MC4R* působit opačně než varianty genu *FTO*. Porucha funkce genu *MC4R* je spojena s nižším krevním tlakem, s nižší prevalencí hypertenze a je důsledkem snížené aktivity sympatického nervového systému [19].

Gen *FTO* patří bezesporu ke genům, které se významně podílejí na patogenezi obezity a přidružených onemocněních. Studium vlivu tohoto genu ve velkých populačních skupinách přináší jistě cenné poznatky. Nicméně je třeba vzít v úvahu, že sledování asociací tohoto genu s antropometrickými a klinickými parametry může být mnohdy zavádějící, pokud nebere v úvahu vliv etnika, pohlaví, věku, fyzické aktivity a dietních zvyklostí zkoumané populace [18,20–22].

Podpořeno grantem NT 12342-5/2011, grantem 7F08077 z MSMT ČR a grantem z Norska prostřednictvím Norského finančního mechanismu (CZ 0123).

Literatura

1. 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.
2. Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 297–310.
3. Ho AJ, Stein JL, Hua X et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. A commonly carried allele of the obesity-related *FTO* gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 8404–8409.
4. Scuteri A, Sanna S, Chen WM et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 2007; 3: e115.
5. Taki Y, Kinomura S, Sato K et al. Relationship between body mass index and gray matter volume in 1,428 healthy individuals. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 119–124.
6. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN et al. Brain structure and obesity. *Hum Brain Mapp* 2010; 31: 353–364.
7. Matějovská Kubešová H, Meluzínová H, Weber P. Faktory ovlivňující vznik a průběh kognitivních poruch u seniorů. *Vnitř Lék* 2011; 57: 502–506.
8. Luchsinger JA, Cheng D, Tang MX et al. Central Obesity in the Elderly is Related to Late-onset Alzheimer Disease. *Alzheimer Dis Assoc* 2011 Jun 9.

9. Keller L, Xu W, Wang HX et al. The obesity related gene, *FTO*, interacts with APOE, and is associated with Alzheimer's disease risk: a prospective cohort study. *J Alzheimers Dis* 2011; 23: 461–469.
10. Kivimäki M, Jokela M, Hamer M et al. Examining overweight and obesity as risk factors for common mental disorders using fat mass and obesity-associated (*FTO*) genotype-instrumented analysis: The Whitehall II Study, 1985–2004. *Am J Epidemiol* 2011; 173: 421–429.
11. Benedict C, Jacobsson JA, Rönnemaa E et al. The fat mass and obesity gene is linked to reduced verbal fluency in overweight and obese elderly men. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 1159.e1–e5.
12. Lim LS, Tai ES, Aung T et al. Relation of age-related cataract with obesity and obesity genes in an Asian population. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 1267–1274.
13. Doney AS, Dannfald J, Kimber CH et al. The *FTO* gene is associated with an atherogenic lipid profile and myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a Genetics of Diabetes Audit and Research Study in Tayside Scotland (Go-DARTS) study. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 255–259.
14. Dusatkova L, Zamrazilova H, Sedlackova B et al. Association of the *FTO* variant rs9939609 with metabolic syndrome in overweight/obese and representative cohorts of Czech adolescents. *Int J Obes* 2011; 35 (Suppl 1): S11.
15. Pausova Z, Syme C, Abrahamowicz M et al. A common variant of the *FTO* gene is associated with not only increased adiposity but also elevated blood pressure in French Canadians. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 260–269.
16. Gerken T, Girard CA, Tung YC et al. The obesity-associated *FTO* gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 2007; 318: 1469–1472.
17. Mangge H, Renner W, Almer G et al. Rs9939609 variant of the fat mass and obesity-associated gene and trunk obesity in adolescents. *J Obes* 2011; 2011: 186368.
18. Cauchi S, Stutzmann F, Cavalcanti-Proença C et al. Combined effects of *MC4R* and *FTO* common genetic variants on obesity in European general populations. *J Mol Med (Berl)* 2009; 87: 537–546.
19. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *N Engl J Med* 2009; 360: 44–52.
20. Hardy R, Wills AK, Wong A et al. Life course variations in the associations between *FTO* and *MC4R* gene variants and body size. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 545–552.
21. Ahmad T, Chasman DI, Mora S et al. The fat-mass and obesity-associated (*FTO*) gene, physical activity, and risk of incident cardiovascular events in white women. *Am Heart J* 2010; 160: 1163–1169.
22. Razquin C, Marti A, Martinez JA. Evidences on three relevant obesogenes: *MC4R*, *FTO* and *PPARγ*. Approaches for personalized nutrition. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55: 136–149.

Mgr. Lenka Dušátková

www.endo.cz

e-mail: lduatkova@endo.cz

Doručeno do redakce: 14. 9. 2011