



Otyłość a geny



Czy istnieją geny otyłości?



Co to jest otyłość ?

Otyłość to skomplikowana choroba przewlekła, która powstaje z wielu przyczyn środowiskowych, metabolicznych, psychologicznych, hormonalnych, a także genetycznych.

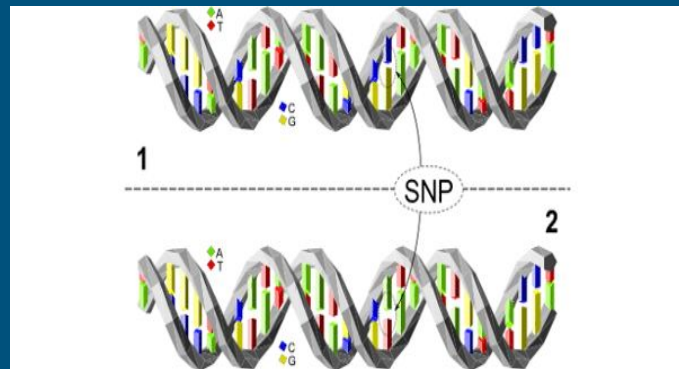


Największy wpływ na rozwój otyłości mają czynniki środowiskowe, a wśród nich przede wszystkim nadmierna podaż przetworzonej żywności o wysokiej kaloryczności i niska aktywność fizyczna, a także zaburzenia w pracy hormonów głodu i sytości. Badania naukowe pokazują jednak, że geny mają także duże znaczenie w genezie otyłości.



Co to są polimorfizmy genetyczne ?

Polimorfizmy genetyczne m. in. polimorfizmy pojedynczego nukleotydu są to niewielkie zmiany w genomie. Konsekwencją polimorfizmów jest występowanie różnych wariantów genów w populacji człowieka. To z kolei wpływa na fenotyp, czyli to jak każdy z nas wygląda i odpowiada na czynniki środowiskowe. Zatem polimorfizmy genetyczne mogą wpływać na ryzyko rozwoju różnych chorób, metabolizm mikro- i makroskładników, leków, a nawet częściowo warunkować cechy psychiczne danej osoby. Każdemu polimorfizmowi został nadany numer identyfikacyjny, który rozpoczyna się od liter „rs” np. rs9939609 dla polimorfizmu genu *FTO*.



Rodzaje otyłości o podłożu genetycznym

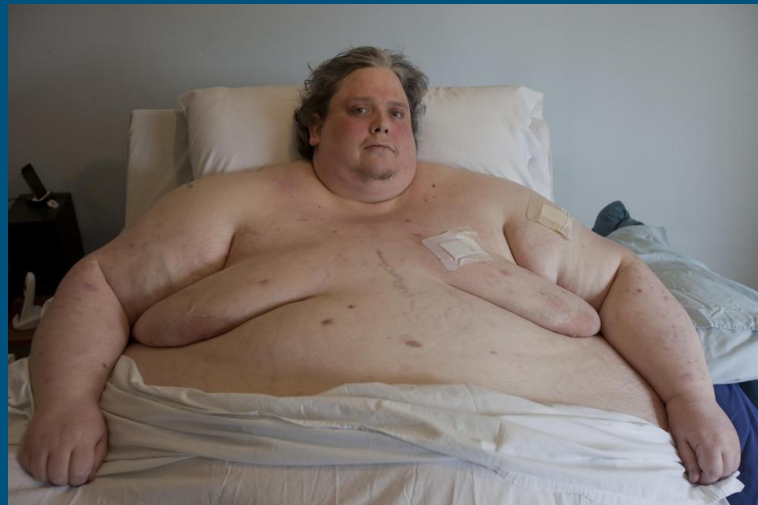
- **Otyłość monogenowa** (izolowana), czyli taka, której przyczyną jest mutacja w pojedynczym genie.
- **Otyłość związana z zespołami genetycznymi**, gdzie otyłość jest tylko jednym z objawów wrodzonych zaburzeń genetycznych.
- **Otyłość poligenowa** (powszechna), czyli spowodowana obecnością polimorfizmów genetycznych w kilku genach - najczęstsza postać otyłości o podłożu genetycznym.



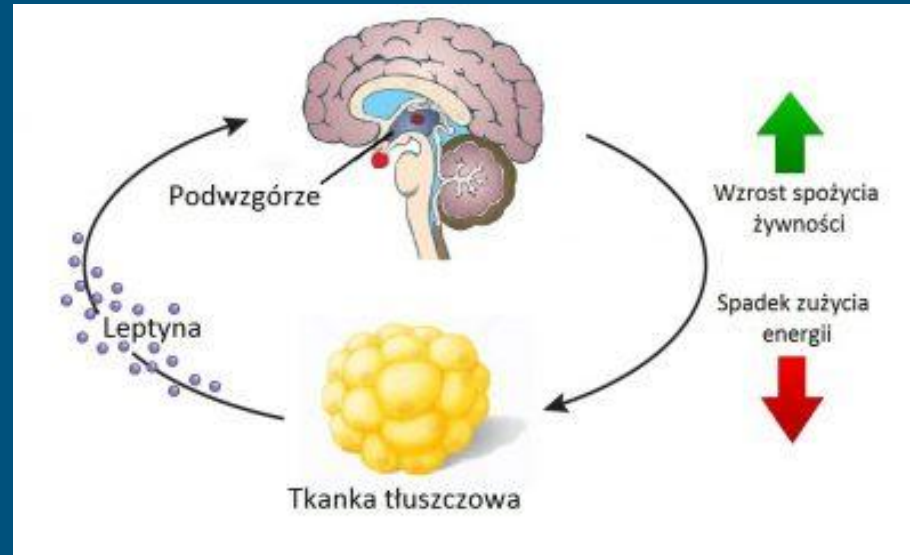
„Geny otyłości” mogą predysponować nie tylko do samej otyłości. Mało który gen koduje białka odpowiedzialne tylko za jeden szlak biochemiczny, więc skutki polimorfizmu jednego genu mogą być wielokierunkowe. Dlatego „geny otyłości” mogą predysponować także do cukrzycy typu 2, zaburzeń lipidowych, nowotworów czy chorób sercowo-naczyniowych.

Otyłość monogenowa

Otyłość monogenowa występuje u zaledwie kilku procent populacji i skutkuje otyłością III stopnia, tzw. otyłością olbrzymią już we wczesnym dzieciństwie. Do tej pory opisano kilka genów, których mutacje mogą powodować otyłość monogenową, a są nimi np: *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *MC4R*. Geny te kodują białka, które bezpośrednio lub pośrednio mogą przyczyniać się do powstania otyłości. Większość z nich jest związana z tzw. układem leptyna-melanokortyna, który kontroluje odczuwanie głodu i sytości.



Najlepiej przebadanymi w kontekście otyłości monogenowej są: gen *LEP* kodujący leptynę i gen *LEPR* kodujący receptor dla leptyny. Leptyna, inaczej „hormon sytości”, jest cząsteczką wydzielaną przez komórki tłuszczowe i reguluje metabolizm związany z pobieraniem pożywienia. Leptyna oddziałuje na receptory leptynowe zlokalizowane w podwzgórzu, za których pośrednictwem zahamowany zostaje odruch głodu.



Również u ludzi mutacje genów związanych z leptyną skutkują prawie całkowitym brakiem obecności we krwi leptyny lub opornością receptorów na jej działanie, a w następstwie nadmiernym łaknieniem i otyłością. Dodatkowo u ludzi, efektem braku leptyny są zaburzenia zachowania, niedobory odporności i wysokie stężenie insuliny we krwi.



Innym znaczącym genem, którego mutacje zaburzają szlak leptyna-melanokortyna jest gen *MC4R* kodujący receptor melanokortyny 4. Receptor ten wiąże się z hormonem proopiomelanokortyną. Osoby z mutacjami genu *MC4R* mają zwiększone łaknienie, a posiłki przez nie spożywane są dużo większe niż przez osoby bez tej mutacji. Oprócz tego obserwuje się u nich wysokie stężenie insuliny we krwi.



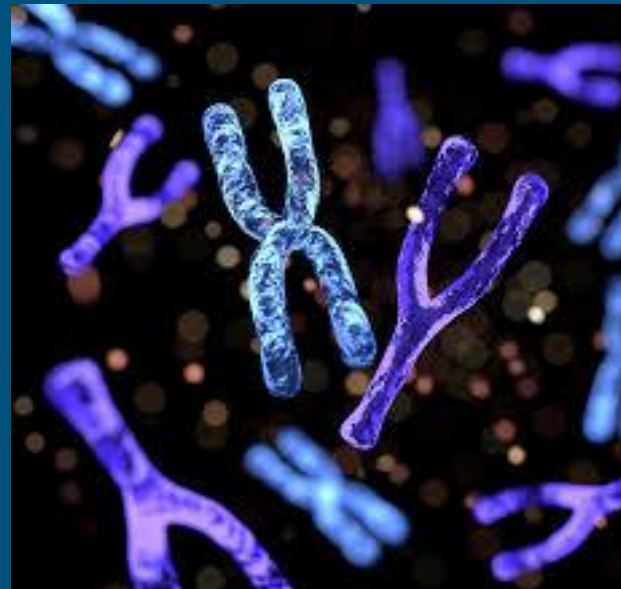
Leczenie

Biorąc pod uwagę, że przyczyną otyłości monogenowej są mutacje genetyczne, które zakłócają nieodwracalnie ważne szlaki metaboliczne, możliwości jej leczenia są ograniczone. Wyjątek stanowią osoby z mutacją genu *LEP*, ponieważ w tym przypadku niedobór leptyny może być uzupełniony poprzez podanie hormonu z zewnątrz.



Otyłość związana z zespołami genetycznymi

Zespoły genetyczne związane z otyłością to grupa chorób, w których otyłość jest tylko jednym z objawów. Oprócz otyłości charakteryzują się one wadami wrodzonymi, niepełnosprawnością intelektualną oraz specyficznymi zaburzeniami zachowania. Zespoły genetyczne związane z otyłością występują niezwykle rzadko i są głównie powodowane przez rozległe zmiany genetyczne polegające na utracie lub powieleniu fragmentów chromosomów. Chromosomy są strukturami, na których znajdują się wszystkie geny w komórce, dlatego konsekwencją ich uszkodzenia są nieprawidłowości w wielu genach jednocześnie.



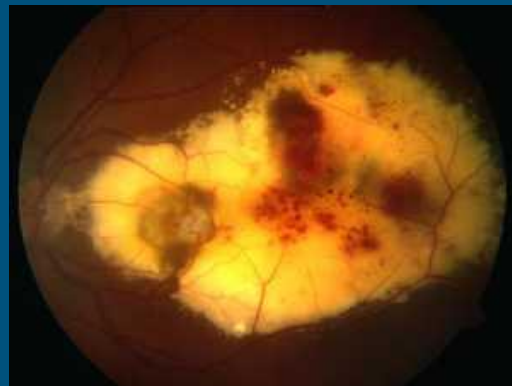
Pradera - Williego

Najczęściej występującym jest zespół Pradera-Williego. Główną przyczyną zespołu Pradera-Williego jest utrata fragmentu chromosomu 15, który jest dziedziczony po ojcu. Tak duże ubytki genetyczne powodują nieprawidłowe funkcjonowanie wielu genów. Dlatego oprócz skrajnej otyłości, osoby z zespołem Pradera-Williego cierpią na obniżone napięcie mięśniowe (hipotonia), słabą mimikę twarzy, nadmierne łaknienie, niepełnosprawność intelektualną, zaburzenia snu. Prawdopodobnym mechanizmem powodującym otyłość w tym zespole, jest zaburzenie szlaków biochemicznych w podwzgórzu związanych z wydzielaniem greliny. Wysoki poziom greliny u chorych skutkuje niepohamowanym apetytem.



Zespół Bardeta - Biedla

Kolejnym przykładem zespołu genetycznego, w którym otyłość jest dominującym objawem to zespół Bardeta-Biedla. U chorych z tym zespołem otyłość rozwija się między 1 a 2 rokiem życia. Inne objawy zespołu to m. in. obecność dodatkowych palców u dłoni i stóp (polidaktylia), zwyrodnienie siatkówki oka, niepełnosprawność intelektualna, zaburzenia rozwoju narządów płciowych i nerek. Przyczyną zespołu są mutacje w co najmniej 20 genach

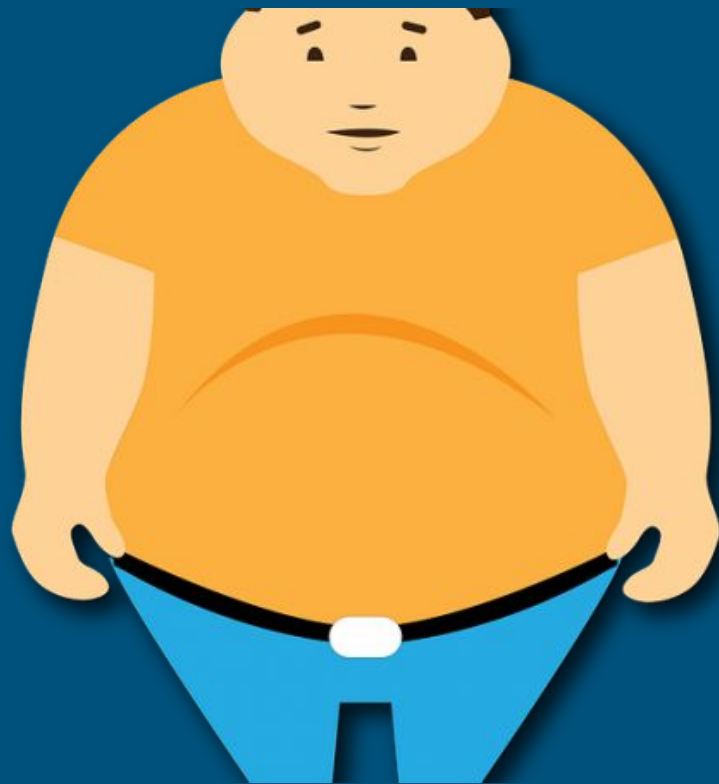


Inne opisane zespoły genetyczne związane z otyłością to

- zespół Cohena
- zespół Börjeson i Lehmana
- zespół Alströma
- zespół Simpsona i Golabiego
- zespół Carpentera
- zespół Wilsona i Turnera
- zespół Smitha i Magenis
- zespół disomii chromosomu 14

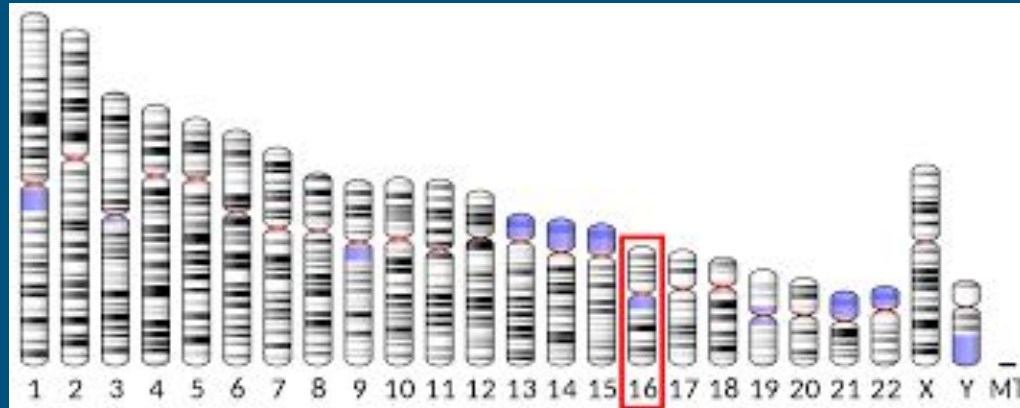
Otyłość poligenowa

Odkrycie otyłości poligenowej było przełomowe, gdyż uważa się, że może ona tłumaczyć ponad 90% przypadków otyłości. Jednak mimo to podkreśla się, że w otyłości poligenowej bardzo duże znaczenie ma interakcja między „genami otyłości” a czynnikami środowiskowymi, czyli stylem życia. Dlatego w tym przypadku mówimy o predyspozycji do otyłości.



Pierwszym odkrytym i jednocześnie najlepiej przebadanym genem predysponującym do otyłości jest gen *FTO*. Koduje on enzym demetylazę 2-oksoglutaranu, która ulega ekspresji szczególnie w podwzgórzu i wyspach trzustkowych, co wskazuje na jego istotną rolę w regulacji przemian energetycznej w organizmie. Obecność niekorzystnego wariantu polimorfizmu genu *FTO* została powiązana z większym ryzykiem otyłości i cukrzycy typu 2 w porównaniu z wariantami typowymi tego genu.

Gen *FTO*



Leczenie

Z punktu widzenia strategii leczenia otyłości poligenowej jest „wrażliwość” polimorfizmów genu *FTO* na zmiany stylu Życia. Opublikowane metaanalizy wykazały, że osoby z otyłością z wariantem AA, oprócz tego że są bardziej podatne na niekorzystny wpływ stylu Życia i tym samym predysponowane do otyłości, mogą w bardziej efektywny sposób zredukować masę ciała poprzez wprowadzenie odpowiedniej diety i aktywności fizycznej, niż osoby z wariantami TT i TA.



Ciekawe

Bardzo często zmiany w genach przyczyniające się do otyłości monogenowej mogą brać udział w powstawaniu otyłości poligenowej. Przykładem jest gen *MC4R*. Różnica polega na tym, że w przypadku otyłości poligenowej stopień uszkodzenia genu jest łagodniejszy, gdyż jest powodowany przez polimorfizm. Przypuszcza się, że mechanizm w jaki polimorfizmy genu *MC4R* wpływają na predyspozycje do otyłości wynika z częstszego podjadania między posiłkami i tendencji do przejadania się.



Co odpowiada za otyłość: geny czy środowisko?

Odpowiedź na to pytanie jest trudna. W przypadku otyłości monogenowej i zespołów genetycznych związanych z otyłością czynniki środowiskowe nie będą wpływały tak silnie na ujawnianie się fenotypu otyłości, jak ma to miejsce w przypadku otyłości poligenowej, której fenotyp ściśle zależy od interakcji ze środowiskiem.



Szczególnie istotne w rozwoju otyłości są **nawyki żywieniowe**, które są w dużej mierze kształtowane przez środowisko, w którym się wychowujemy. Badania naukowe pokazują, że tutaj bardzo ważna jest rola rodziców i nawyków żywieniowych przez nich przekazywanych. Podkreśla się, że szczególnie dotyczy to spożywania żywności mniej kalorycznej, ale bardziej odżywczej jak warzywa, których spożywanie jest kształtowane przez pozytywne lub negatywne doświadczenia z tymi pokarmami. W przeciwieństwie do żywności o wysokiej kaloryczności np. słodczy, gdzie większą rolę odgrywają wrodzone predyspozycje.

Czy wiesz, że

Stylem życia możemy zmieniać nasze geny. Odpowiedzialne za to są tzw. modyfikacje epigenetyczne, które są rodzajem łącznika między genetyką a środowiskiem. Modyfikacje epigenetyczne mogą dosłownie „włączać” i „wyłączać” ekspresję określonych genów poprzez chemiczne znaczniki molekularne. Co najważniejsze tego typu zmiany nie zmieniają struktury DNA, czyli nie są rodzajem mutacji genetycznej, która jest nieodwracalna, lecz czymś co ulega dynamicznym zmianom, szczególnie pod wpływem czynników środowiskowych. To właśnie modyfikacje epigenetyczne mogą być uruchamiane pod wpływem stylu życia, zmieniając tym samym ryzyko otyłości i jej powikłań.



Czy wiesz, że.....

Nawyki żywieniowe mogą być uwarunkowane przez geny np. poprzez zmysł smaku. Niedawno odkryto tzw. smak tłuszczu, który może reprezentować szósty rodzaj smaku rozpoznający kwasy tłuszczowe. Doznania smakowe związane z produktami bogatymi w tłuszcze mogą prowadzić do nadmiernej jego podaży w diecie, a w konsekwencji powodować otyłość. „Smak tłuszczu” może pośrednio oddziaływać na nawyki żywieniowe. Nadwrażliwość na kwasy tłuszczowe w pokarmie jest związana z mniejszą podażą w diecie produktów wysokotłuszczowych i niższym wskaźnikiem BMI.



Czy wiesz, że.....

Badania pokazały, że również **formy spędzania wolnego czasu** np. oglądanie telewizji mogą wzmacniać niekorzystny efekt „genów otyłości”. Oczywiście nie sugeruje to interakcji genów z czasem spędzanym przed telewizorem, lecz związek sposobu spędzania czasu ze wzrostem ryzyka otyłości. W innych badaniach udowodniono, iż osoby preferujące taką formę spędzania wolnego czasu spożywają także więcej wysokokalorycznej, niezdrowej żywności.



Pamiętajmy !

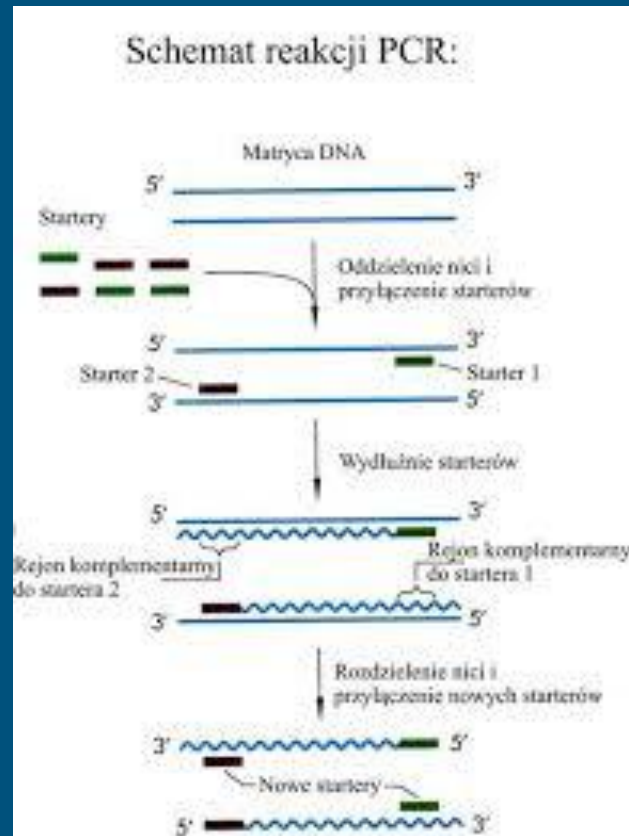
Większość specjalistów podkreśla, że mimo wszystko to właśnie czynniki środowiskowe mają kluczowe znaczenie w epidemii otyłości. Tłumacząc to przede wszystkim tym, że nasze geny nie ulegają tak szybkim zmianom jak styl życia, który obecnie prowadzimy. Przykładem są wcześniej wspomniane polimorfizmy genu *FTO*, gdzie w wielu badaniach wykazano, że predyspozycja do otyłości może być zniwelowana odpowiednią dietą i aktywnością fizyczną.

Diagnostyka molekularna otyłości

Badania molekularne w kierunku genetycznego podłoża otyłości mogą być wykonane w każdym wieku, gdyż nasz genom jest niezmienny przez całe życie. Istotny przy podjęciu decyzji o wykonaniu badania jest dokładny wywiad rodzinny, który może sugerować dziedziczny charakter otyłości. Jeśli oprócz otyłości u chorego występują inne poważne zaburzenia jak np. niepełnosprawność intelektualna może to sugerować zespół genetyczny związany z otyłością. W diagnostyce zespołów genetycznych związanych z otyłością wykorzystuje się techniki cytogenetyczne, które pozwalają na ocenę struktury i ilości chromosomów w komórce. Kiedy badania wykluczają zespoły genetyczne istotny jest także wywiad dotyczący żywienia i nawyków. Jeśli wskazuje on na nadmierną podaż kaloryczną przy niskiej aktywności fizycznej, należy wtedy rozważyć otyłość poligenową. W takim przypadku można wykonać badanie w kierunku polimorfizmów genetycznych np. genów *FTO* lub *MC4R*, które mogą potwierdzić predyspozycje do otyłości.

Badania

Badania obecności mutacji i polimorfizmów wykonuje za pomocą metod biologii molekularnej, głównie opartych o reakcję łańcuchową polimerazy (PCR). Najczęściej jest to sekwencjonowanie metodą Sangera. Badania można wykonać w specjalistycznych szpitalach, które posiadają laboratoria genetyczne. Ponadto na rynku istnieje kilka komercyjnych firm, które wykonują badania genetyczne w kierunku „genów otyłości”. Otrzymany wynik powinien być skonsultowany z lekarzem specjalistą genetyki medycznej w celu oceny znaczenia klinicznego wykrytej mutacji polimorfizmu genetycznego.



Dziękuję za uwagę !

Weronika Ratajczak
klasa 2e