

FTO: первый ген предрасположенности к развитию первичного ожирения у человека

FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity

R. J. F. Loos and C. Bouchard

Obesity Reviews (2008) 9, 246-250

Ожирение является распространенным мультифакториальным заболеванием, развивающимся при совместном воздействии множества генетических и экзогенных факторов. Исследования среди родственников и близнецов показали, что генетические факторы обуславливают развитие ожирения в 40–70% случаев.

На протяжении последних двадцати лет существовало два основных подхода к выяснению роли наследственных факторов в развитии первичных заболеваний и состояний — поиск генов-кандидатов и определение предрасполагающих генетических вариаций.

Принципиально новой исследовательской стратегией является выявление геномных ассоциаций. Этот подход предусматривает скрининг всего генома с целью выявления генетических вариаций (большая часть которых связана с точечной заменой отдельных нуклеотидов — так называемыми single nucleotide polymorphisms (SNPs)), ассоциированных с присутствующими у данного лица симптомами/заболеваниями. Исследования геномных ассоциаций не основаны на определении родственных взаимосвязей, что позволяет значительно расширить изучаемые когорты населения, по сравнению с типичными генетическими исследованиями среди родственников.

Новый метод позволил достичь первого значимого успеха в генетике ожирения, связанного с открытием в двух независимых исследованиях гена *FTO*, ассоциированного с массой жира и ожирением (fat mass and obesity associated gene). Первое из этих исследований (Frayling T.M. с соавт.) было посвящено выявлению геномных ассоциаций при сахарном диабете 2 типа. Была показана значимая положительная ассоциация группы распространенных SNPs в пределах первого интрона гена *FTO* с сахарным диабетом 2 типа, причем связь эта была опосредована индексом массы тела (ИМТ). Во втором исследовании, проведенном Scuteri A. с соавт. и включавшем более 4000 сардинцев, также была показана выраженная ассоциация вариаций гена *FTO* с ИМТ, позднее подтвержденная среди американцев европейского и латиноамериканского происхождения.

FTO представляет собой очень крупный ген, 9 экзонов которого охватывают более 4000 kb хромосомы 16. SNPs, идентифицированные в описанных исследованиях, располагаются в первом интроне гена. Исследователи представили группу из не менее 40 SNPs, широко представленных в европейской расе.

Всплеском важная роль *FTO* как гена предрасположенности к развитию ожирения у лиц европеоидной расы была подтверждена во многих генетических исследованиях. Помимо корреляции с ИМТ и повышенным риском развития избыточной массы тела и ожирения, была показана ассоциация SNPs *FTO* с такими характеристиками ожирения, как уровень лептина, общая масса жировой ткани, масса подкожного жира, окружность талии и бедер, но не с тощей массой и ростом.

Важное значение *FTO* как гена предрасположенности к развитию ожирения было продемонстрировано в исследовании геном-

ных ассоциаций, сравнивающем 487 молодых пациентов, имеющих морбидное ожирение, с 442 здоровыми лицами с нормальной массой тела. Из 440 000 исследованных SNPs, было выделено лишь 15 (6 из них — в пределах гена *FTO*), достигших значимой ассоциации с данной патологией. Из этих 15-ти, только 6 SNPs, находившихся в гене *FTO*, впоследствии продемонстрировали ассоциацию с ожирением в исследовании среди 644 семей, имеющих хотя бы одного тучного ребенка.

Влияние вариаций гена *FTO* на композиционный состав тела и риск развития избыточной массы тела было показано в детском возрасте (начиная с двух недель от рождения) и сохранялось у взрослых. Следует отметить, что в некоторых этнических группах (у американцев африканского происхождения, китайцев Хань, японцев и популяций Океании) генетические вариации *FTO* не ассоциированы с ИМТ и риском развития ожирения.

Влияние гена *FTO* на ИМТ и риск развития ожирения или избыточной массы тела достаточно скромное, однако относительно постоянное в ряде исследований, проводимых среди европеоидов. Так, гомозиготы по неблагоприятной аллели имеют массу тела на 3–4 кг больше и в 1,67 раз больший риск развития ожирения, по сравнению с лицами, не унаследовавшими неблагоприятную аллель.

Несмотря на умеренный эффект полиморфизма *FTO*, значение этого гена не должно быть недооценено. Распространенность аллелей риска гена *FTO* в европеоидной расе достаточно высока: около 63% популяции имеют хотя бы одну неблагоприятную аллель и 16% являются гомозиготами по ней. Более того, популяционный риск ожирения, связанный с геном *FTO*, составляет около 20%, что сравнимо с соответствующим показателем для гена *TCF7L2* в отношении развития сахарного диабета 2 типа. Это позволяет предположить, что около 20% случаев ожирения среди европеоидов можно было бы предотвратить путем нейтрализации негативного воздействия неблагоприятной аллели *FTO*. Риск развития избыточной массы тела, связанный с полиморфизмом гена *FTO*, составляет около 13%. Описанные риски указывают, какой процент ожирения/избыточной массы тела можно предвидеть, зная индивидуальные генотипы по гену *FTO*.

Однако наличие неблагоприятной аллели *FTO* не означает обязательного развития ожирения/избыточной массы тела у данного человека. Так, в недавнем исследовании, включившем более 6000 датчан среднего возраста, было продемонстрировано, что генетическая предрасположенность, обусловленная присутствием двух неблагоприятных аллелей *FTO*, может быть нивелирована под действием физической нагрузки.

Очевидно, что основная масса генов, определяющих наследственную предрасположенность к развитию ожирения, еще не открыта. В настоящее время мы вступили в новую эпоху изучения генетических детерминант развития распространенных хронических заболеваний человека, в том числе и ожирения.

Вирусный гепатит С: молекулярные механизмы, ведущие к метаболическому синдрому

Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome

Sheikh M.Y., Choi J., Qadri I., Friedman J.E., Sanyal A.J. *Hepatology*. 2008 Jun;47(6):2127-33

Хроническая инфекция вирусного гепатита С (HCV) может вести к развитию инсулинорезистентности по генотип-зависимому механизму, что, в свою очередь, способствует развитию стеатоза, прогрессированию фиброза и резистентности к противовирусной терапии препаратами интерферона. Молекулярные механизмы, ведущие к развитию метаболического синдрома у пациентов 1 генотипа, до сих пор остаются неясными. Предполагается, что белки HCV ассоциируются с митохондриями и эндоплазматическим ретикуломом и стимулируют окислительный стресс. Последний запускает сигнальный путь, ведущий к активации ядерного фактора κ B (NF κ B). Этот транскрипционный фактор играет ключевую роль в экспрессии целого ряда цитокинов, таких как фактор некроза опухолей- α (ФНО- α),

интерлейкин-6 и интерлейкин-8, фактор роста опухолей- β , а также Fas-лиганд. ФНО- α подавляет функцию субстрата инсулинового рецептора и снижает экспрессию глюкозных транспортеров и липопротеинлипазы в периферических тканях, что в совокупности способствует развитию инсулинорезистентности. Более того, отмечающиеся в печени HCV-инфицированных пациентов снижение уровня адипонектина, подавление экспрессии его рецепторов, а также уменьшение противовоспалительных рецепторов $\text{ppR-}\alpha$ могут приводить к снижению окисления жирных кислот, воспалению и, наконец, к липотоксичности. Такая цепочка событий может быть инициирована HCV-ассоциированной инсулинорезистентностью и дает направление для последующих исследований в сфере терапевтических вмешательств.

«Временные» гены в патогенезе метаболического синдрома у человека

Clock genes are implicated in the human metabolic syndrome

Gomez-Abellán P., Hernández-Morante J.J., Luján J.A., Madrid J.A., Garaulet M. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Jan; 32(1):121-8. Epub 2007 Jul 24

Основные компоненты энергетического гомеостаза подчиняются циркадианной регуляции, которая синхронизирует потребление и расход энергии с изменениями окружающей среды, обусловленными восходом и закатом солнца.

В работе проводилось исследование экспрессии некоторых циркадианных генов (*Bmal1*, *Cry* и *Per2*) в подкожной и висцеральной жировой ткани человека при ожирении и определялась взаимосвязь этой экспрессии с компонентами метаболического синдрома.

Было выявлено, что изучаемые гены экспрессируются в жировой ткани обоих компартментов, при этом как в подкожной, так и в висцеральной жировой ткани экспрессия гена *Bmal1* оказалась значительно ниже, чем генов *Per2* и *Cry1* ($p < 0,001$), что может быть объяснено противофазностью экспрессии *Bmal1* по отношению к *Per2* и *Cry1*. Все гены положительно коррелировали друг с другом в подкожной жировой ткани, в то время как в висцеральной жировой ткани корреляции между *Bmal1* и *Per2* выявлено не было. Эти данные могут указывать на нарушение функции BMAL1 в висцеральной жировой ткани и недостаточность его стимулирующего эффекта на PER2 при ожирении и метаболическом синдроме.

Экспрессия циркадианных генов была ассоциирована с параметрами метаболического синдрома: уровень экспрессии *Per2* в висцеральной жировой ткани отрицательно коррелировал с окружностью талии ($p < 0,01$), и все три изучаемых гена имели сильную отрицательную корреляцию с уровнями общего холестерина и холестерина ЛПНП ($p < 0,01$).

В настоящее время ключевым регулятором биологических «часов» в организме млекопитающих считается ген *Per2*. В отличие от гена *Per1*, он является абсолютно необходимым для генерации и поддержания циркадианных ритмов. Вероятно, что отсутствие значимой корреляции между экспрессией генов *Bmal1* и *Per2* в висцеральной жировой ткани при ожирении патогенетически связано с негативной ассоциацией *Per2* с накоплением абдоминального жира.

Таким образом, впервые была продемонстрирована экспрессия циркадианных генов в подкожной и висцеральной жировой ткани человека. Ассоциация этих генов с количеством абдоминального жира и сердечно-сосудистыми факторами риска может быть индикатором потенциальной роли циркадианных ритмов в патогенезе метаболического синдрома.