

Значение на цялостно геномно асоциираните проучвания за индивидуализиране на терапията при затлъстяване



Гл. ас. д-р Мария Николова¹, доц. Даниела Попова²

¹Катедра по хигиена, медицинска екология и хранене, Медицински университет, София

²Клиника по метаболитно-ендокринни заболявания и диететика, УМБАЛ „Царица Йоанна – ИСУЛ“, Медицински университет, София

Резюме

Затлъстяването е полиетиологично заболяване, следствие от взаимодействието на начина на живот (хранене и физическа активност) и генетичните фактори. Съвременните проучвания върху генетиката на затлъстяването са насочени към установяване на предразполагащите към затлъстяване гени, изясняване на патофизиологичните пътища за контрол на телесното тегло и натрупване на излишна мастна маса, както и към нови възможности за индивидуализиран подход в превенцията и терапията на затлъстяването. Намерените в последните четири години 52 нови локуса, силно асоциирани със затлъстяването или неговите прояви, посредством GWAS проучванията, се оказват с минимален ефект по отношение на общия risk от затлъстяване и неговата интериндивидуална вариативност.

Въпреки незначителния ефект на намерените локуси, прилагането им в клиничната практика е вече възможно, като например скринингът за различни моногенно детерминирани варианти на затлъстяване. Регулярното извършване на генетичен скрининг дава възможност за значително по-добро определяне на рисковите за затлъстяване пациенти, които биха имали ползи от незабавни интервенции, насочени към оценка на резултатите от провежданото антиобезно лечение и индивидуализиране на терапевтичния подход.

Ключови гуми: генетика, болестно затлъстяване, цялостно геномно асоциирани проучвания, индивидуален геномен профил, нутригеномика, физическа активност, фармакогенетика

The Role Of Genomewide Association Studies In The Individualization Of The Treatment In Obesity

Chief-assistant Dr Maria Nikolova¹, Assist. Prof. Dr Daniela Popova, MD, PhD²

¹Department of Hygiene, Medical Ecology and Nutrition, Medical University of Sofia

²Clinic of Metabolic-endocrine diseases and Dietetics, University Hospital „Queen Giovanna – ISUL“, Medical University of Sofia

Abstract

Obesity is a complex disease that results from the interaction between lifestyle (dietary patterns and sedentary habits) and genetic factors. The recognition of a genetic basis for human obesity have



driven to identify putative causal genes to understand the pathways that control body mass and fat deposition in humans as well as to provide personalized treatments and prevention strategies to fight against obesity. In less than four years time, 52 genetic loci were identified to be unequivocally associated with obesity-related traits, through genome-wide association studies (GWAS). Although the small effect sizes of obesity variants on obesity-susceptibility and total variance explanation, identified in genome-wide association studies currently preclude their utility in clinical settings, screening for a number of monogenic obesity variants is now possible. Such regular screening will provide more informed prognoses and help in the identification of at-risk individuals who could benefit from early intervention, in evaluation of the outcomes of current obesity treatments, and in personalization of the clinical management of obesity.

Key words: genetics, common obesity, Genome-wide association studies, personal genome profile, nutrigenetics, physical activity, pharmacogenetics

Въведение

Затлъстяването е полиетиологично заболяване, вследствие на дългосрочно нарушен баланс между енергийния прием и разход, което води до ексцесивно натрупване на мастна маса в организма². Наднорменото тегло, включващо свръхтегло и затлъстяване, дефинирани с индекс на телесна маса (ИТМ) съответно над 25 kg/m² и над 30 kg/m², се асоциира с повишен риск за редица хронични болести – захарен диабет тип 2 (ЗДТ2), сърдечно-съдови заболявания (ССЗ) и рак. По последни данни на Световната здравна организация (СЗО) 1.6 милиарда възрастни са с наднормено тегло, от които 500 милиона със затлъстяване²⁷, като до 2015 г. се предвижда нарастване на броя им на 2.3 милиарда с наднормено тегло и 700 милиона със затлъстяване²⁸. Непрекъснато се увеличава и процентът на децата със свръхтегло, като понастоящем засегнатите деца са около 40 милиона²⁷.

Факторите на средата (начин на живот, намалена физическа активност, нездравословни хранителни навици и начин на хранене) са в основата на разрастващата се епидемия от затлъстяване. Допълнително влияние оказват генетичната предразположеност (моногенни и полигенни фактори) и поведенческите фактори. На генетичните фактори се отдават от 40 до 70% от намерените интериндивидуални вариации в ИТМ и предразположеност към затлъстяване, което се потвърждава от резултатите от фамилените проучвания върху близнаци⁵. Но фенотипните прояви на генома могат да бъдат атенюирани и променени от факторите на околната среда (начин на хранене и физическа активност). В тази насока са получени доказателства от редица описателни епидемиологични проучвания, като миграционните проучвания, които сравняват риска за развитие на затлъстяване в генетично свързани популации, които имат различен начин на живот. Характерен пример в това отношение са индианците пима^{16, 24}. При тях се сравнява рискът за затлъстяване и захарен диабет тип 2 между лицата, живеещи в „обезогенна“ градска среда в Аризона (където 69% са затлъстели и 55% са със захарен диабет тип 2), спрямо тези, обитаващи „рестриктивната“

планинска среда в мексиканските Сиера Мадре планини (където едва 13% са затлъстели и 6% са със ЗДТ2). Тези наблюдения показват, че при една и съща генетична предрасположеност, различията в начина на живот определят различната честота на затлъстяване и захарен диабет тип 2. Белите американци, които имат различен от пима индианците генотип, са доста по-слабо възприемчиви към „обезогенна“ градска среда в Аризона – 32% са със затлъстяване и 8% са със ЗДТ2²⁴.

Проучването на близнаци през 2009 г. (Финландия) показва вариативност по отношение на унаследяване на съдържанието на мастна маса в интервала от 90% (при близнаците с най-ниска физическа активност) до едва 20% (двойките с най-висока физическа активност)⁵. Тези проучвания показват, че ефектът на генетичните фактори върху затлъстяването може многократно да се усили при наличие на „обезогенна“ среда, но и че редовната физическа активност би могла да атенюира изявата на носените генетични варианти, предразполагащи към затлъстяване.

Откриване на нови гени, свързани със затлъстяването, посредством цялостно геномно асоциирани проучвания (GWAS)

Проучванията на гените, асоциирани със затлъстяването, започват преди 30 години с кандигат-генни асоциативни проучвания. При този подход се селектират стотици гени въз основа на ролята им в контрола на телесното тегло в екстремно тежки и ранно проявили се форми на затлъстяване в трансгенни животински модели. След това вариантите на селектираните гени се тестват за асоциации с различни прояви на затлъстяването в популационно-базирани проучвания. Броят на кандигат-генните асоциативни проучвания непрекъснато се увеличава, като се увеличава броят на изследваните проби, правят се мета-анализи на намерените асоциации. При последното обновяване на човешката генна карта на затлъстяването (Human Obesity Gene Map) през 2006 г. се съобщава за 127 кандигат-гена, свързани със затлъстяването и различните

негови прояви. От тях само 12 се повтарят постоянно в 10 или повече проучвания: *ADIPOQ* (адипонектин), *ADRB2* (адренергичен β_2 -рецептор), *ADRB3* (адренергичен β_3 -рецептор), *GNB3* (гуанин-нуклеотид-свързващ протеин (G-протеин), β -полипептид 3, *HTR2C* (5-хидроксиทริปтамин (серотонин) рецептор 2C), *NR3C1* (нуклеарен рецептор субфамилия 3, група C, член 1), *LEP* (лептин), *LEPR* (лептинов рецептор), *PPARG* (активиран пероксизом пролиферативен рецептор γ), *UCP1*, *UCP2*, *UCP3* (декупиращи протеини 1, 2, 3)^{7, 18}.

В края на 90-те години на миналия век започва прилагането на цялостно геномно свързани (линкидж) проучвания. Хипотеза-генериращ подход, при който се скенира целият геном на подбрани близки родственици за около 400–600 полиморфизма. Цели се отдиференцирането на по-широки хромозомни региони, свързани с прояви на затлъстяването. Проведени са над 80 цялостно геномно свързани (линкидж) проучвания, идентифицирани са повече от 300 хромозомни локуса, но нито един от тях не е показал убедителни доказателства за това дали е асоцииран с болестно затлъстяване²¹.

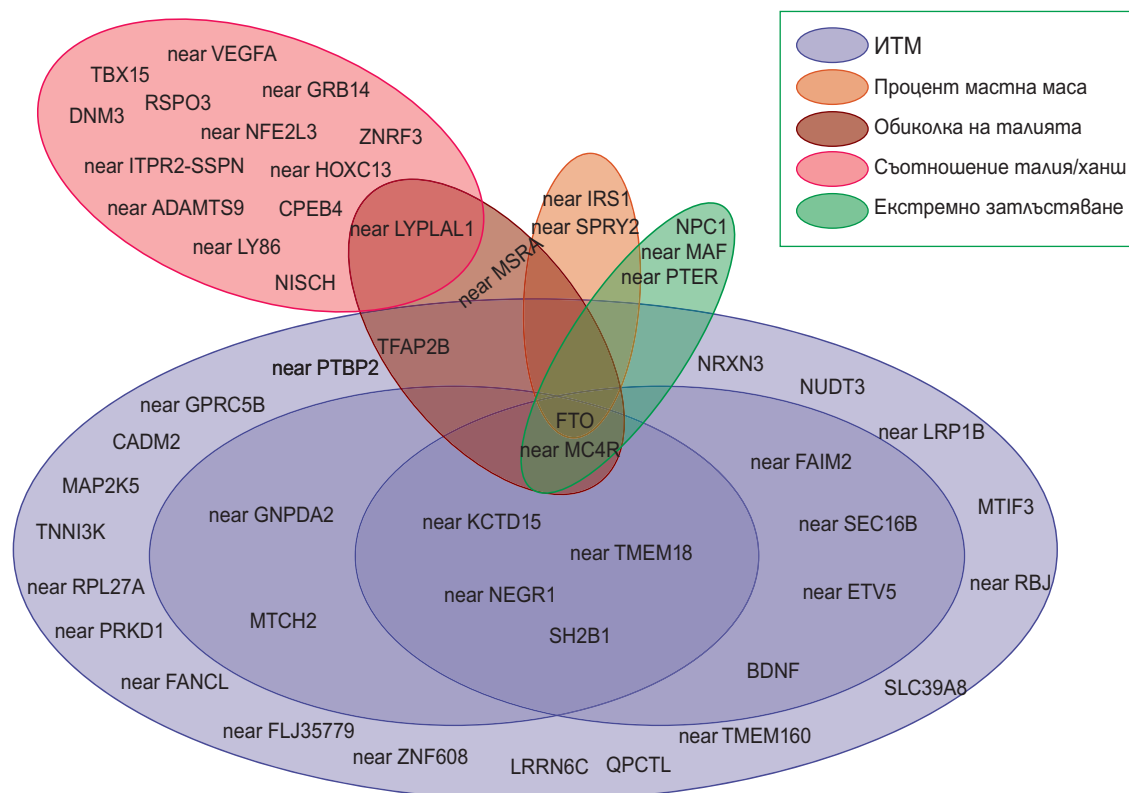
Въвеждането на цялостно геномно асоциирани проучвания (Genome-wide association studies – GWAS) след 2005 г. многократно променя темпа и обема на идентифицираните гени, свързани с полигенните форми на затлъстяване или неговите прояви. GWAS проучванията, подобно на цялостно геномно свързаните (линкидж) проучвания, са на база хипо-

теза-генериращ подход, но са с много по-ниска цена, с многократно по-голяма точност и резолюция (повече от 2 милиона генетични варианта се тестват за асоциация с изследваната характеристика), с по-голям брой изследвани проби при родствено несвързани индивиди, с протичане в два етапа. GWAS целят намирането на нови, неподозирани до този момент генетични локуси, асоциирани с болестното затлъстяване или неговите прояви¹¹ (фиг. 1).

GWAS и ИТМ

В проведените досега четири етапа на широко-машабни, високорезултативни GWAS за ИТМ (маркер за цялостното затлъстяване) са установени 32 нови локуса, достигнали прага на сигнификантност (значимост) при цялостно геномните асоциирани проучвания от $P < 5.0 \times 10^{-8}$. Основната част от тези проучвания е единствено при възрастни и бели европейци²¹.

Първият етап на GWAS за ИТМ е проведен през 2007 г. Две проучвания – всяко включващо около 4800 участника от Европа, независимо едно от друго, установяват, че генетичните варианти в първия интрон на *FTO* (мастна маса и асоциирания със затлъстяване ген) са безспорно асоциирани с ИТМ^{11, 12}. В следващите етапи на GWAS *FTO* локустът е многократно реплициран и показва асоциация не само с ИТМ, но и с цялостния риск от затлъстяване, свързан с процента мастна маса (% ММ), обиколка на талията (WC) и гру-



Фиг. 1. Локуси, асоциирани със затлъстяването и определени в четирите етапа на GWAS: за ИТМ (синьо); за процентно съдържание на мастна маса (% ММ) (оранжево); за обиколка на талията и съотношение талия/ханш (розово); за екстремно и ранно проявило се затлъстяване (зелено). Адаптирано от Loos¹¹



зи показатели на затлъстяването²⁴. Първоначално това е установено при възрастни бели европейци, впоследствие се откриват асоциации на *FTO* с проявите на затлъстяване и при деца и младежи, както и при груги раси – африканци, източни азиатци, индийски азиатци¹¹.

Във втория етап на GWAS за ИТМ, с цел увеличаване на броя на участниците и подобряване на достоверността на резултатите, се формира международен консорциум GIANT (Genomic Investigation of Anthropometric Traits). GIANT обобщава данните от седем GWAS за ИТМ (N=16 876) чрез мета-анализ, потвърждаващ силната асоциация на *FTO* локуса, и открива нов локус *near-MC4R* (близо до меланокортин-4 рецептора), асоцииран с повишаване на ИТМ при лица с по-висок ръст от средния. В друго GWAS проучване на индийски азиатци локусът *near-MC4R* е асоцииран с обиколката на талията^{11, 21, 24}.

Третият основен етап на GWAS за ИТМ идентифицира 10 нови локуса, освен *FTO* и *near-MC4R*, асоциирани с ИТМ (близо до *TMEM18*, близо до *KCTD15*, близо до *GNPDA2*, *SH2B1*, *MTCH2*, близо до *NEGR1*, близо до *FAIM2*, близо до *SEC16B*, близо до *ETV5*, и *BDNF*) (фиг. 1). Представените данни са резултат от работата на двата консорциума GIANT и deCODE върху близо 64 000 хиляди проби. Намерените асоциации са наблюдавани и при деца, младежи и възрастни хора от неевропейски раси^{11, 24}.

В последния четвърти етап на GWAS за ИТМ консорциумът GIANT обобщава данните от 123 865 проби от 46 популации в Европа. Потвърждава намерените в предишните етапи 12 локуса, но и открива нови 20, асоциирани с ИТМ. Някои от тях се откриват и при деца, но не и при представители на неевропейските раси. Взети заедно, досега GWAS идентифицират 32 локуса, доказано свързани с ИТМ^{11, 13, 23}.

GWAS и съдържание на мастна маса в организма

Първото широкомащабно GWAS проучване относно процента мастна маса е проведено върху 15 кохорти от общо 36 626 индивида. От установените SNPs в 14 локуса и последвалите 11 проучвания върху 39 576 индивида се установи, че освен *FTO* локусите нови два, неустановени досега локуса – близо до *IRS1* и близо до *SPRY2*, са асоциирани с повишено съдържание на мастна маса в организма²³. Най-голям интерес представлява локусът до *IRS1*, чийто алел, асоцииран с понижаване на процента мастна маса в организма, води до увеличаване на инсулиновата резистентност, понижаване на HDL-холестероловите нива и повишаване на риска за захарен диабет тип 2 и сърдечно-съдови заболявания. Обяснението на този феномен се основава на това, че алелът, намаляващ процента на мастната маса от локуса *near-*

IRS1, се асоциира с по-малко подкожна мастна маса, но не и с намалено съдържание на висцерална мастна маса, която всъщност е метаболитно активната мастна маса в организма^{11, 13, 23}.

GWAS и обиколка на талията, съотношение талия/ханш

Проучване, включващо мета-анализ на 16 GWAS проучвания (N=38 580) на GIANT консорциума, последвано от допълнително изследване на 70 689 индивида за обиколка на талията и съотношението талия/ханш, намери два нови локуса: *TFAP2B* (транскрипционен фактор AP-2β) и *MSRA* (метионин-сулфоксиг-редуктаза A), асоциирани с обиколката на талията, и един нов локус – *LYPLAL1* (лизофосфолипаза-подобна 1), асоцииран със съотношението талия/ханш, но само при жени¹¹. Друго двуетапно цялостно геномно асоциирано проучване относно обиколката на талията, проведено от CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology) консорциума, идентифицира нов локус *NRXN3* (неврексин 3), в допълнение към известните *FTO* и *near-MC4R* локуси, свързан с обиколката на талията. Проучването е базирано на 31 373 индивида от кавказката раса в осем кохорти при първия етап и на 38 641 индивида при втория етап^{1, 24}.

GWAS и екстремни и ранно проявили се форми на затлъстяване

Пациентите с екстремни форми на затлъстяване – много висок ИТМ и ранна проява на затлъстяване, вероятно имат струпване на обичайни рискови алели за болестно затлъстяване. Първото проучване на индивида с екстремно високо затлъстяване е проведено при повече от 900 лица (487 случая и 442 контроли) в 644 фамилии, при което е идентифициран единствено *FTO* локусът. В последвалото случай-контрола GWAS проучване на 1380 екстремно затлъстели индивида с ранно начало на заболяването и 1416 здрави контроли са установени SNPs в 38 локуса. Допълнителното изследване при 14 186 индивида в случай-контрола и популационно-базирано проучвания установи, че освен *FTO* и *near-MC4R* локусите нови 3 локуса – *NPC1* (болестта на Niemann – Pick тип C1), *near-MAF* (v-Maf хомоложен мускулоапоневротичен фибросаркомен онкоген), *near-PTER* (фосфотриестераза-свързан ген), са асоциирани с риска за затлъстяване и ИТМ. В последвалото трето GWAS проучване се установи и още един локус, показващ силна асоциация с екстремните форми на затлъстяване – между *MSRA* (метионин-сулфоксиг-редуктаза A) и *TNKS*. Така случай-контрола

GWAS проучванията показаха, че освен FTO и near-MC4R локусите има специфични гени, предразполагащи индивидите към екстремни и ранно стартиращи форми на затлъстяване^{11, 23}.

GWAS проучвания в етноси извън Европа

Основната част от GWAS в последните 6 години са върху представители на бялата европейска раса. Малко са GWAS върху хора от неевропейските раси за намиране на нови, специфични локуси, асоциирани със затлъстяването и неговите прояви. GWAS при 8842 пациенти от Корея установи нов локус – *C12orf112*, който показва асоциацията със съотношението талия/ханш. Този локус е специфичен за Източна Азия и не се среща сред европейците. Друго GWAS на 413 пима индианци идентифицира *A2BP1* локуса и връзката му с % ММ, но не и при белите европейци. Някои от GWAS проучванията сред жени от Филипините и възрастни африканци не откриват нови расово-специфични локуси, асоциирани със затлъстяването, а само потвърждават установените такива от предходни проучвания сред европейци. Намирането на нови расово-специфични локуси за затлъстяване изисква допълнителни, широкомащабни GWAS проучвания¹¹.

Общият брой на намерените през последните четири години чрез GWAS локуси, асоциирани с ИТМ, % ММ, обиколка на талията, съотношение талия/ханш, екстремни и ранно проявили се форми на затлъстяване, са поне 52¹³.

Локуси, асоциирани със затлъстяване и риск от захарен диабет тип 2 (ЗДТ2)

FTO локусът е първият, идентифициран посредством GWAS, като рисков и за ЗДТ2. След ажустирание на резултатите по отношение на ИТМ, такава асоциация не е намерена. Смята се, че ИТМ, а не FTO локусът допринася за риска от ЗДТ2. Някои от наскоро определените локуси, свързани със затлъстяването – *TMEM18*, *GNPDA2*, *NEGR1*, *ETV5* – *DGKG* и *BVDIN3D* – *FAIM2*, показват и асоциация със ЗДТ2^{14, 24}. Подобно на наблюденията по отношение на FTO локуса и при тези локуси връзката със ЗДТ2 се медира посредством асоциацията с ИТМ. Изключение е *BVDIN3D* – *FAIM2* локусът, за който в последващите проучвания е намерена сигнификантна връзка с риска за ЗДТ2, дори и след ажустирание по отношение на ИТМ. Това предполага, че този локус повлиява едновременно и независимо както риска от затлъстяване, така и риска от ЗДТ2²⁴. Липсата на асоциация между установе-

ните чрез GWAS локуси за затлъстяване и ЗДТ2 вероятно се дължи на малкия ефект на тези локуси като цяло по отношение на риска от затлъстяване (определят около 1% от случаите на затлъстяване), ефекта върху ИТМ върху заболяванията, асоциирани със затлъстяването, както и на възможността тези локуси да са строго специфични за изява само на затлъстяване, но не и за болестно затлъстяване.

GWAS, гени, асоциирани със затлъстяването, и приложение в индивидуализираната терапия на затлъстяването

Големият брой новодиагностицирани локуси, посредством все по-достъпните GWAS проучвания, дават надежда за скорошно прилагане на геномиката в рутинната медицинска практика за индивидуализиране на подхода при оценка на риска и терапията на полигенните форми на затлъстяване. Понастоящем частни компании предлагат директно на потребителите тестове за индивидуално геномно тестване (DTC tests), използвайки интернет, но без контрол от страна на медицински специалисти. Тези тестове все повече се базират на GWAS проучванията и обещават оценка на риска за редица социалнозначими заболявания – затлъстяване, ЗДТ2, рак, ССЗ, без да отчитат влиянието на останалите негенетични фактори¹¹. На първо място, в оценката на риска от затлъстяване в зряла възраст трябва да се имат предвид обичайните и широко утвърдени предиктори на този риск: фамиленост, затлъстяване на майката по време на бременност, гестационен диабет, ниско тегло при раждане и бързо наддаване на тегло след 2-годишна възраст, затлъстяване в детска възраст и едва след това – новите геномни фактори.

Индивидуалното геномно профилиране е много скъпо, инвазивно, бавно и първо трябва да се утвърдят неговите предимства и достатъчна достоверност пред обичайно използваните досега подходи за предвиждане на риска от затлъстяване. Понастоящем за оценка на риска от затлъстяване се използват 32-та локуса, асоциирани с ИТМ, идентифицирани в първоначалните три етапа на GWAS. Предиктивната им стойност е оценена в популяционно-базираният EPIC – Norfolk проучване на 20 431 британци, използвайки AUC_{ROC} показателя за количествено определяне на достоверността на генетичните тестове, с възможност адекватно да разграничават затлъстелите от незатлъстелите индивиди – стойностите му варират от 0.5 (много ниска предиктивна стойност) до 1.0 (висока предиктивна стойност). Резултатите от проучването показват, че ако се използва единствено FTO за предвиждане на риска от затлъстяване, както е обичайно в DTC тество-



Локуси, асоциирани с ИТМ	Обясняват вариациите в ИТМ, %	AUCROC за затлъстяване
FTO	0.34	0.546
FTO, near-MC4R	0.59	0.554
FTO, near-MC4R, near-TMEM18, near-SEC16B, BDNF, near-GNPDA2, SH2B1, near-ETV5, near-NEGR1, near-FAIM2, near-KCTD15	0.98	0.574
FTO, near MC4R, near TMEM18, near SEC16B, BDNF, near GNPDA2, SH2B1, near ETV5, near NEGR1, near FAIM2, near KCTD15, TFAP2B, NRXN3, SLC39A8, near GPRC5B, near PRKD1, QPCTL, near RBJ, MAP25K, LRRN6C, near FANCL, near FLJ35779, CADM2, near TMEM160, near LRP1B, MTIF3, TNNI3K, near ZNF608, near PTBP2, near RPL27A, NUDT3	1.45	0.574

Табл. 1. Вариации в ИТМ и предвиждане на риска от затлъстяване (AUCROC) съобразно 32-та локуса, асоциирани с ИТМ

вете, дискриминативната стойност на теста за разграничаване на затлъстели от незатлъстели индивиди е много ниска – AUC_{ROC} е 0.546 (табл. 1). Добавянето на *near-MC4R* (AUC_{ROC} е 0.554) и дори комбинирането на 12-те локуса от третия етап на GWAS не води до повишаване на предиктивната стойност на използвания генетичен скор за оценка на предиспозицията (AUC_{ROC} е 0.574). Дори включването на всички 32 локуса, имащи асоциация с ИТМ в ARIC проучването (N=8120), не показва по-висока предиктивна стойност на допълнителните 20 локуса в предвиждането на риска от затлъстяване при възрастните (AUC_{ROC} е 0.574) (табл. 1)^{9, 11, 23}.

Въпреки че предиктивната стойност на генетичните скорове с 12 и 32 локуса е еднаква, оказва се, че клиничните изяви за носителите на индивидуално ниво са различни. Носителите на повечето от първите 12 локуса, асоциирани с ИТМ, и по-малко от следващите 20 локуса, асоциирани с ИТМ, са с по-висок риск за клинична изява на затлъстяването. Взети заедно, 32-та локуса, асоциирани със затлъстяването, обясняват едва 1.45% от вариациите на ИТМ в европейската популация. Генетичните фактори определят от 40 до 70% от общата вариативност на ИТМ, което означава, че едва 2–4% от наследствеността за ИТМ се обяснява с намерените досега 32 локуса²³.

Гени и начин на живот – връзка между гени и фактори на средата и физическа активност

Цялостно геномно асоциираните проучвания намират връзка между гените и начина на живот. В проучвания на европейската популация, изследващи как се променя ефектът на *FTO* гена върху ИТМ, е намерено, че различните нива на физическа активност атенюират повече или по-малко ефекта на *FTO* гена¹¹. В популационно базираното проучване (N=704) е наме-

рено, че повишаването на физическата активност е асоциира с понижаване на ИТМ, но само за хомозиготните носители на *FTO* рисковия алел (rs1861868), докато при индивидите с протективния алел подобна асоциация не е наблюдавана¹⁹.

Проучване на 6104 датчани показва, че при физически по-активните индивиди ефектът на *FTO* се атенюира с до 30% в сравнение с неактивните физически индивиди. В някои широкомащабни проучвания връзката между *FTO* и физическата активност се потвърждава, а в други не, като все още не е установен точният механизъм, по който физическата активност повлиява функцията на *FTO*.

Изследванията, търсещи връзката между начина на хранене и ефекта на *FTO* върху ИТМ, демонстрират по-слабо повлияване на ИТМ от *FTO* при индивидите с нисък калориен прием или здравословен модел на хранене в сравнение с тези с висок калориен прием и нездравословен начин на хранене^{3, 19}. *FTO* вероятно е чувствителен и се повлиява по един и същи начин от здравословния начин на живот – повишена физическа активност и здравословна диета.

В широкомащабно популационно-базирано проучване на повече от 20 000 индивиди от Великобритания е намерено, че ефектът на общата генетична предразположеност за повишаване на ИТМ (изчислен чрез калкулиране на генетичен скор, който се намира като се съберат всички рискови алели за повишаване на ИТМ, носени от даден индивид; всеки рисков алел повишава ИТМ с 0.154 kg/m² или с 0.44 kg) се намалява с 40% във физически активните индивиди (0.131 kg/m²) в сравнение с тези, които са физически неактивни (0.205 kg/m²)^{11, 19}.

Резултатите от тези проучвания са от изключително значение за общественото здравеопазване, тъй като демонстрират възможността за атенюиране на генетичната предиспозиция към болестно затлъстяване при промяна в начина на живот – при-

вържана към здравословен модел на хранене и повишаване на физическата активност.

Нутригеномика – Взаимодействие между хранене и гени

Нутригеномиката разглежда ефекта на макро- и микронутриентите върху генната експресия, както и хранителните потребности, съобразно конкретния генетичен вариант. Редица трансверзални и интервенционални проучвания разглеждат връзката между модела на хранене или макронутриентния състав на диетата и различни генетични варианти върху риска от затлъстяване. Един от най-проучваните гени е *PPAR γ* , и по-специално Pro12Ala полиморфизмът. Имайки предвид, че свободните мастни киселини (СМК) са естествени лиганди за *PPAR γ* транскрипционния фактор, то основната част от проучванията разглеждат връзката между общия прием на мазнини и Pro12Ala полиморфизма и риска от затлъстяване. Изследвани са и взаимодействията между вида на приеманите въглехидрати, алкохолната консумация и *PPAR γ* полиморфизмите^{3, 5, 19}. По отношение на общия прием на мазнини в Quebec Family Study е намерено, че при Ala12 полиморфизма повишеният прием на общи мазнини се асоциира с висок ИТМ и обиколка на талията²⁰. Memisoglu и колеги установяват повишен риск за затлъстяване сред носителите на Pro12Pro полиморфизма при висок прием на общи мазнини и обратна корелация между ИТМ и приема на мононенаситени мастни киселини (МНМК) при носителите на Ala12 алела¹⁹. Интервенционалното PREDIMED проучване показва ефекта на Средиземноморската диета (диета, обогатена с нерафиниран зехтин и сурови ядки) да атенюира негативния ефект на 12Ala полиморфизма по отношение на обиколката на талията^{3, 19}. По-нови проучвания на Sonestedt (2009) намират сигнификантна връзка между общия прием на мазнини и въглехидрати, *FTO* полиморфизмите и ИТМ.

Фармакогенетика – Взаимодействие между лекарства и гени

Фармакогенетиката изучава ролята на генетичните полиморфизми върху индивидуалния отговор към определени лекарства⁵. Намерени са генни локуси, асоциирани с терапевтичния отговор към антиобезните медикаменти орлистат и сибутрамин (забранен за употреба в Европа от януари 2010 г.). Полиморфизъм (C825T) в *GNB3* (гуанин-нуклеотид-свързващ протеин (G-протеин) гена е с висока предиктивна стойност за идентифицирането на затлъстели пациенти, които биха имали отличен резултат при терапията със сибутрамин. Три независими фармакогенетични проучвания доказват асоциацията между *GNB3* C825T

полиморфизма и редуцията на тегло при лечение със сибутрамин. Този генетичен локус не е изолиран в досега проведените GWAS за затлъстяване и проявите му, което предполага, че гените, свързани с ИТМ и риска от затлъстяване, са различни от тези, асоциирани с терапевтичния отговор (редукция на тегло) при антиобезно лечение^{3, 19}.

Бариатрична хирургия

Бариатричната хирургия е най-ефективната дългосрочна терапия на тежките форми на затлъстяване, редуцираща и съпътстващите болестни прояви на затлъстяването. Все още не са добре проучени механизмите на редукция на телесно тегло след бариатрична хирургия и съучастието на централно-нервните регулаторни пътища в контрола на енергийната хомеостаза. В две от последните проучвания в тази насока е оценен резултатът след бариатрична хирургия у носители на моногенна мутация в MC4R. Намерено е, че както хетерозиготните носители на мутацията, така и тези без мутация в MC4R имат идентична редукция на телесно тегло след стомашен байпас – Roux en Y3. Необходимо са по-мощни проучвания в тази насока, за да се потвърди ролята на бариатричната хирургия като терапия на избор при пациентите с моногенни форми на затлъстяване, проявяващи се с хиперфагия. В този аспект шведско интервенционално проучване показва, че носителите на *FTO* алела, предразполагащ към затлъстяване, редуцират 3 kg по-малко след бариатрична хирургия в сравнение с хомозиготните носители на „необезния“ алел и то след лапароскопски gastric banding (стомашен пръстен), но без сигнификантна разлика след стомашен байпас^{3, 5}. В друго проучване на 1001 пациенти с тежко болестно затлъстяване и стомашен байпас изчисляването на рисков генетичен скор на база четири единични полиморфизма, асоциирани със затлъстяването, показва сигнификантна връзка с постоперативната крива на редукция на теглото³.

Гените, предразполагащи към затлъстяване, модулират и терапевтичния отговор (намаляване на телесно тегло), така че генетичните изследвания и индивидуализираната геномно-базирана терапия ще даде възможност за разработване и прилагане на възможно най-подходящата и ефективна терапия при затлъстяване.

Бъдещи насоки – определяне на липсващата наследственост

Смята се, че има повече от 250 допълни локуса, асоциирани със затлъстяването, освен установените досега 52. Въпреки това, всички заедно биха обяснили

4.5% от фенотипните изяви на затлъстяването и 6–11% от генетичните му вариации. Проучванията GWAS идентифицират алелни варианти с честота над 5%, така че определените по този начин алели не допринасят в голяма степен за изясняване на популационните вариации в ИТМ²³. Една от хипотезите по отношение на полигенните форми на затлъстяване е, че съществуват множество комбинации между редките и полигенните алели, асоциирани със затлъстяването. Това налага допълнително и задълбочено секвениране на всички екзони, кодиращи елементи на човешката ДНК, с цел установяване на нови локуси.

Освен посредством промяна в кодиращата ДНК информация, генната експресия може да бъде променена и чрез епигенетични модификации – метилиране на ДНК молекулата; ацетилиране и деацетилиране на хистоновите белтъци. Тези промени се запазват при клетъчното делене и се предават от поколение на поколение. Факторите на околната среда предизвикват тези епигенетични промени и е трудно да се различат директните промени на фенотипа вследствие на обезогенната околна среда от ефектите, възникнали вследствие на епигенетичните механизми. ДНК-метил специфични микрочипове, метилирана ДНК имуно-преципитация и повторно секвениране са методите, които ще дадат по-нататъшно разбиране на епигенетичните фактори и ролята им за изява на затлъстяването. Генетични фактори от страна на родителите, като импринтинг и различни типове мутации – варианти на брой копия (CNV), дупликации, инсерции, делеции, пренареждане на локусите, които не се долавят с методите на GWAS, могат да допринасят за около 20% от генетичните вариации в ИТМ^{5, 13}.

Заклучение

GWAS драстично промениха темпа и обема на идентифицираните гени, свързани с полигенните форми на затлъстяване или неговите прояви. В последните 5 години са намерени нови 52 локуса, асоциирани с ИТМ, % ММ, обиколка на талия, съотношение талия/ханш, екстремни и рано проявили се форми на затлъстяване в популации на различна възраст и от различни раси. Въпреки сигнификантните асоциации и постоянно повтарящите се репликации, новоустановените локуси обясняват минимална част от наследствеността и общата вариативност по отношение на затлъстяването. В допълнение се изясни, че тези локуси са със значително по-ниска предиктивна стойност по отношение на риска от затлъстяване в сравнение с традиционно използвани рисков фактори (затлъстяване при родителите или в детска възраст). Някои от намерените с GWAS локуси се използват в DTC индивидуално

геномно профилиране за оценка на пожизнения риск от затлъстяване, но основно се разчита все по-голямата генетична информация да допринесе за изясняването на патофизиологичните основи на затлъстяването и намиране на нови и индивидуализирани терапии, базирани се на нутригеномиката, фармакогенетиката и пациент-базираната бариатрична хирургия.

Книгопис

1. Chambers, J.C. et al. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. – *Nature Genetics*, 2008, 40, 716–718.
2. Cheung WW, Mao P., Recent Advances in Obesity: Genetics and Beyond. – *Endocrinol.*, 2012, 536905.
3. Choquet H., D. Meyre, Genetics of Obesity: What have we Learned? – *Curr Genomics.*, 2011, 12(3), 169–179.
4. Day F.R., R.J.F.Loos. Developments in Obesity Genetics in the Era of Genome-Wide Association Studies. – *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, 2011, 4, 222–238.
5. El-Sayed Moustafa J.S., Ph. Froguel, From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. – *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9, 402–413
6. Gardner, D.G., D. Shoback. Greenpan's basic and clinical endocrinology. 9-th ed. The McGraw-Hill Companies, 2011, 699–703.
7. International HapMap consortium, et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. – *Nature*, 2007, 449, 851–861.
8. Kurokawa, N. et al. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. – *International Journal of Obesity*, 2008, 32, 1240–1249.
9. Li, S. et al. Cumulative effects and predictive value of common obesity-susceptibility variants identified by genome-wide association studies. – *Am J Clin Nutrition*, 2010, 91, 184–190.
10. Loos R.F.F., Recent progress in the genetics of common obesity. – *BR J Clin Pharmacology*, 2009, 6, 811–829.
11. Loos R.J. Genetic determinants of common obesity and their value in prediction. – *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.*, 2012, 26(2), 211–26.
12. Loos RJ et al., FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. – *Obes Rev.*, 2008, 9(3), 246–50.
13. Louise M. et al., Genomics of Obesity. The Application of Public Health Genomics to the Prevention and Management of Obesity in the UK, PHG Foundation, 2013.
14. McCarthy, M.I. and Zeggini, E. Genomewide association studies in type 2 diabetes. – *Current Diabetes Report*, 2009, 9, 164–171.
15. Memisoglu, A. et al., Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. – *Human molecular genetics*, 2003, 12, 2923– 929.
16. Norman, R.A. et al. Genomewide search for genes influencing percent body fat in Pima Indians: Suggestive linkage at chromosome 11q21-q22. – *American Journal of Human Genetics*, 1997, 60, 166–173.
17. Ramachandrappa S., S. Farooqi, Genetic Approaches to understanding human obesity. – *J Clin Invest*, 2011, 121(6), 2080–2086.
18. Rankinen, T. et al. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. – *Obesity Research*, 2006, 14, 529–644.
19. Razquin Cr. et al. Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPARγ. Approaches for personalized nutrition. – *Molecular Nutrition & Food Research*, 2011, 5, 136–149.
20. Robitaille, J., Despres, J. P., Perusse, L., Vohl, M. C., The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study. – *Clin Genet* 2003, 63, 109–116. (64).
21. Saunders, C.L. et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. – *Obesity*, 2007, 15, 2263–2275.
22. Tabor, H.K., Risch, N.J. and Myers, R.M. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits: practical considerations. – *Nature Review Genetics*, 2002, 3, 391–397.
23. Varela-Moreiras G. et al Obesity and sedentarism in the 21st century: what can be done and what must be done? – *Nutr. Hosp.* 2013, 28 (Supl. 5), 1–12.
24. Vimalaswaran K., Ruth J.F. Loos, Progress in the genetics of common obesity and type 2 diabetes, Expert reviews in molecular medicine, 2010, 12(e7), 1–27.
25. Walley A.J., J. E. Asher et al. The Genetic contribution to non-syndromic human obesity. – *Nature reviews*, 2009, 10, 431–442.
26. Wang Kai et al. A Genome-Wide Association Studies on Obesity and Obesity-related Traits. – *Plos One*, 2011, 6, 1–6.
27. World Health Organization. *Obesity and overweight* [online], <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>, 2006.
28. World Health Organization: *Obesity and overweight* [online] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>, 2012.