

# AZ ELHÍZÁS GENETIKÁJA

Éder Katalin

PhD, MTA–Simmelweis Egyetem,  
Gyulladásbiológiai és Immungenomikai Kutatócsoport  
ederkati@gmail.com

Az elhízás korunk egyik népbetegsége. Jelentősége két forrásból is származik, egyrészt önmagában is fontos tényező, hisz az obezitás fizikai aspektusa befolyásolja az életminőséget, kezdve az egyén pszichológiai önmegítélésén át az iskolai teljesítményéig, a társadalmi-szociális reakcióktól a munkavállalásig. Másrészt az elhízás komoly rizikófaktort jelent további betegségek, például a 2-es típusú diabétesz, a magas vérnyomás, az apnoe és a reprodukciós problémák vonatkozásában is.

A zsírszövetről ma már ismert, hogy nemcsak energiaraktározó szerv, hanem belső-elválasztású endokrin szervként is működik, többféle biológiailag aktív anyagot termel, melyeket adipocitokineknek/adipokineknek nevezünk. Az elhízás során megváltozó adipokintermelés fokozza az elhízással összefüggő 2-es típusú diabétesz, valamint szív- és érrendszeri betegségek kialakulásának kockázatát. Ezért rendkívül fontos, hogy megismerjük, mi vezethet az elhízás kialakulásához.

Környezeti faktorok, mint a viselkedés (túlevés, fizikai inaktivitás) és a szocio-gazdasági állapot is befolyásolják az obezitás kockázatát. Emellett viszont az elhízás kialakulásának hátterében különböző genetikai okok, hatások is állhatnak, amelyek alapján járulnak hozzá az elhízás patogenezéséhez. Az elhízást genetikai háttér alapján három cso-

portba szokás sorolni, monogénes, szindrómás és poligénes elhízás (Ichihara – Yamada, 2008).

## Monogénes elhízás

Monogénes elhízás esetén – ahogy a neve is mutatja – a betegség kialakulásának hátterében egyetlen gén hibája áll. A kövérségnek ez a formája nagyon ritka. A mendeli szabályok szerint öröklődik, és jellemző rá a rendszerint a korai gyermekkorban kezdődő, gyakran extrém fokú elhízás (Farooqi – O’Rahilly, 2006). Ide tartoznak például a következők:

Leptin gén (LEP) és leptin receptor gén (LEPR) mutációja: a leptin hormon kulcsszerepet tölt be az éhség és a jóllakottság szabályozásában. A leptin- vagy leptinreceptor-hibás gyerekek normál testsúllyal születnek, ám már az első pár hónapban nagyon gyorsan nő a testtömegük, és ezért nagyon korán, rohamosan elhíznak, evékényszerük van, felnőtt korukban pedig hamar 2-es típusú cukorbetegség alakul ki náluk. Nem működik megfelelően a pajzsmirigyük sem, és a normális pubertáskori nemi érés sem történik meg náluk. Terápiásan kipróbálták a leptinhiányos betegeknél a leptin adását, és sikeres fogyást értek el (1. ábra).

Pro-opiomelanocortin gén (POMC) mutációja: a gén hibája korai elhízást, Addison-

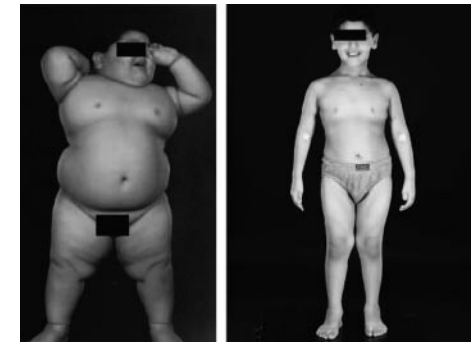
kórt (bronzkórt) és vörös hajpigmentációt okoz (Ichihara – Yamada, 2008). A pro-opiomelanocortin gén egy polipeptidet kódol, ami különböző fehérjék, hormonok előalakja. Termékei például a melanocita-stimuláló hormonok (MSH), a béta-endorfin és az adrenocorticotroph hormon (ACTH). Ezek közül az MSH szerepet játszik a melanintermedésben és az étvágy szabályozásában, ezért okoz a gén hibája elhízást és pigmentációs problémákat.

Melanocortin 4 receptor gén (MC4R) mutáció: az MC4R-hiba a leggyakoribb, ismert, monogénes elhízást kiváltó ok, körülbelül a gyermekkori elhízások 2–3%-áért felelős. Az MC4R felelős az alfa-MSH megkötéséért, ezáltal az étvágy- és a testtömeg-szabályozás egyik kulcsmolekulája. A mutáció heterozigóta formában is elhízást okoz, ez magyarázza a gyakoriságát.

## Szindrómás elhízás

Szindrómás obezitásnak nevezik, ha az elhízás más, jól körülhatárolt klinikai fenotípusokkal együttesen jelenik meg, például mentális retardációval vagy szervspecifikus fejlődési rendellenességekkel. Ma nagyjából huszonötféle szindrómás elhízást ismerünk. Ezek a szindrómák nem összefüggő genetikai hibákból vagy kromoszóma-abnormalitásokból eredhetnek, lehetnek autoszomálisak, azaz a hibás gén testi kromoszómán helyezkedik el, vagy nemi kromoszómához, az X-kromoszómához kötöttek.

Az egyik ilyen betegség a Prader–Willi-szindróma (2. ábra). A szindróma korai elhízással, újszülöttkori csökkent izomtónussal, túlevéssel, és enyhe fokú mentális retardációval jellemezhető. Jellegzetes szervi elváltozások is megfigyelhetők, mint az alacsonynövés, a kicsi kéz- és lábfejek, valamint a mandula-



1. ábra • Terápiásan adott leptin hatása leptinhiányos betegben. Bal oldal: leptin adás előtt háromévesen 40 kg; jobb oldal leptin adás után hatévesen 29 kg.



2. ábra • Prader–Willi-szindróma



3. ábra • Angelman-szindróma

vágású szem és a keskeny koponya. A betegség az apai eredetű kromoszóma 15q11.2-q12 régiójának hiányából ered, ha az anyai kromoszóma ugyanezen szakasza hibás, akkor egy hasonló betegség, az Angelman-szindróma (3. ábra) alakul ki; ezt régen boldog baba szindrómának is nevezték, mivel egyik tünete, hogy a benne szenvedők mindig mosolyognak, de mivel pejoratív értelmű, ma már nem használják. Az Angelman-szindrómában szenvedőknél késik a fejlődés, főként a beszéd- és mozgásfejlődés, mentálisan visszamaradtak, gyakran EEG- rendellenesség, epilepszia fordul elő náluk, és hajlamosak az elhízásra.

Ugyancsak a szindrómás elhízások csoportjába tartozik például a Bardet–Biedl-szindróma (BBS). A BBS korai elhízással, fokozatos látásromlással, kéz- és lábujj-rendellenességekkel (4. ábra), tanulási nehézségekkel, diszlexiával jellemezhető. A betegség autoszomális recesszív öröklődésű. Azaz a hibás gén testi kromoszómán helyezkedik el,



4. ábra • Bardet–Biedl-szindrómás gyerek kezujj-rendellenességgel

és csak akkor fejt ki hatását, ha a kromoszómapár mindkét tagján jelen van a betegségért felelős gén. Az elváltozás különböző kromoszómaszakaszok mutációihoz köthető.

#### Poligénes elhízás

Bár a monogénes vagy szindrómás obezitást okozó génelterések súlyos következménnyel járnak, populációs szinten kicsi az előfordulásuk. Sokkal gyakoribb a poligénes elhízás, aminek kialakulásában a különböző genetikai tényezők és az elhízásra hajlamosító környezet közti kölcsönhatások is szerepet játszanak. Nagyon sok gén működik közre a kövérség e formájának megjelenésében, de ebben meghatározott gének meghatározott változatainak csak csekély szerepet tulajdonítunk.

A poligénes elhízás kutatása az olyan egyedi nukleotid polimorfizmusok (SNP-k) és a bázisok ismétlődésének (polyCA-k vagy mikroszatellit) vizsgálatán alapul, amelyek az ún. jelölt/kandidáns génekben, vagy azok környezetében találhatóak. Kandidáns gének nevezük, ami megfelel bizonyos kritériumoknak, például könnyen mérhető jellemzőt befolyásol (testsúly), vagy fenotípusbeli eltérést mutat genetikai módosítás következtében (például génkiütés modellben). Általában ezek a jelölt génvariánsok *in vitro* modellekből vagy állatkísérletek eredményei alapján merülnek fel, majd esetkontroll és családi vizsgálatok során határozzák meg, hogy összefüggésben vannak-e az elhízással. Ezen génvariációk sok esetben jól demonstrálják, hogy milyen fontos is lehet a polimorfizmus, ha a környezeti hatásokat akarjuk értelmezni. Szemben az állatkísérletekkel, ahol genetikailag egyöntetű egereken tudjuk vizsgálni a jól kontrollált környezeti hatásokat, embereknél a genetikai és környezeti sokszínűség nehezíti az eredmények megismétlését. Például

francia populáción a morbid obezitással kapcsoltnak találtak egy gén, a GAD2, glutamin dekarboxiláz gén három SNP-jét. Egy másik, független kísérletben, német populáción azonban nem sikerült ezt bizonyítani, megismételni. Bár ez a példa kérdéseket vet fel a GAD2 elhízásban betöltött szerepével kapcsolatban, ám korai lenne teljesen figyelmen kívül hagyni a francia eredményt, könnyen lehet, hogy csak populációs eltéréstről van szó.

Ma már több olyan polimorfizmus ismert, amelyek több független tanulmány szerint is kapcsolatba hozhatók az elhízással.

A már a monogénes elhízásoknál is említett LEP- és LEPR-gének polimorfizmusairól például leírták, hogy asszociációt mutatnak az édes íz preferenciájával, ami további bizonyítéka lehet a leptin-jelátvitel elhízásban betöltött szerepének, az édesség, azaz a tipikusan magas kalóriatartalmú élelmiszerek bevitelének szabályozásával.

Elhízással összefüggésbe hozható polimorfizmusokat mutattak ki a cannabinoid receptor 1 (CBR1), a dopamin receptor 2 (D2R) és szerotonin receptor 2 (5-HT<sub>2</sub>) génjeiben, és mivel ezek idegrendszeri receptorok, ez a felismerés alátámasztja az idegrendszer fontos szerepét az obezitás kialakulásában.

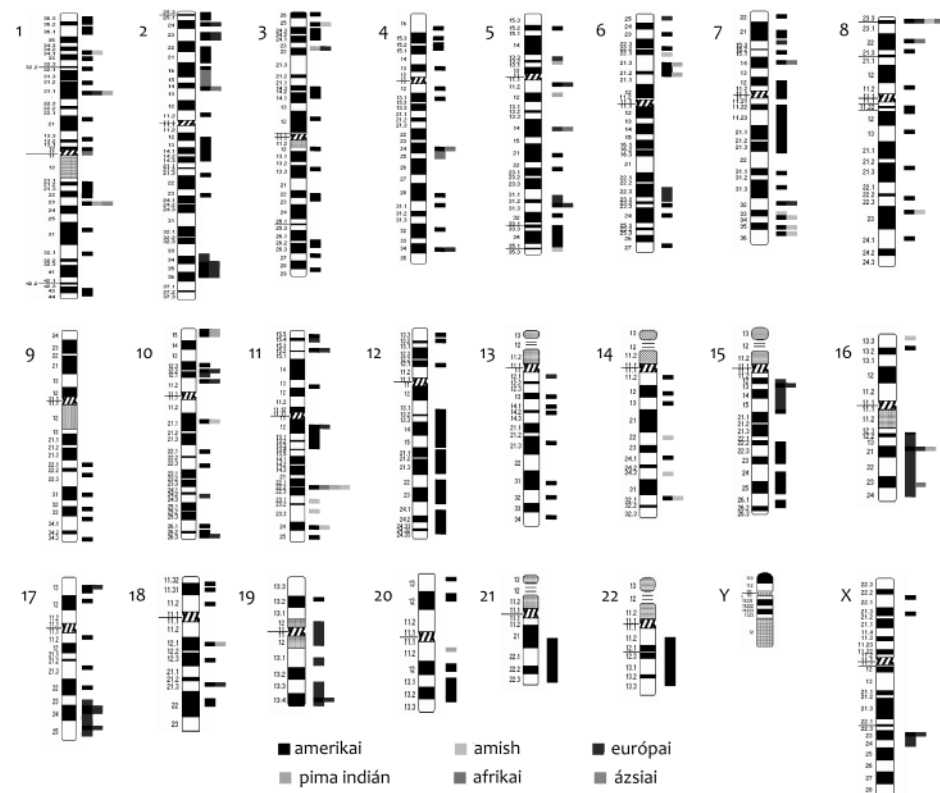
Ezekkel a kandidáns génvizsgálatokkal szemben a teljes genomszűrésen alapuló vizsgálatok hipotézismentes megközelítést alkalmaznak, nagyszámú mintát vizsgálnak, így növelve a statisztikai erőt. Szinte minden eddig elvégzett nagy, teljes genomszűrésen alapuló tanulmány szerint az FTO-gén (fat mass and obesity associated) polimorfizmus összefüggésbe hozható az elhízással. Humán- és állatkísérletes vizsgálatok is azt mutatják, hogy ez a gén szerepet játszik az étvágy szabályozásában. A hajlamosító változat növeli a táplálékbevitelt, és csökkenti a jóllakottság

érzését. Érdekes észrevétel, hogy a fizikai aktivitás befolyásolja a hajlamosító génváltozat hatását, így kevésbé aktív egyénekben kifejezettebb a hatás (Walley et al., 2009).

Egy másik kutatás során hat különböző populáción (amerikai, európai, ázsiai, afrikai, amish és pima indián) vizsgálták, hogy milyen kromoszómaszakaszok kapcsolhatók az elhízáshoz, mely szakaszok, polimorfizmusok hajlamosíthatnak elhízásra. Az Y kromoszómát kivéve, minden kromoszómán találtak olyan gént, ami elhízással összefüggő jelleggel (például testtömegindex, csípőkerület, vérnyomás) kapcsolatos, legalább az egyik vizsgált populációban (5. ábra).

#### Epigenetikus hatások

Az epigenetika a genom azon öröklődő változásait vizsgálja, amelyek nem okoznak változást a DNS-lánc nukleotidsorrendjében. Ezek közé tartozik például a DNS-metiláció, a hisztonmetiláció és a kromatin módosulása. Epigenetikus hatás a szindrómás elhízás esetében már régóta ismert, csakúgy, mint a genomális imprinting a Prader–Willi- és Angelman-szindróma kialakulásának esetében. Mindkét, már leírt betegség előfordul nagyon ritkán genomális imprinting hiba miatt. Ez azt jelenti, hogy az ivarsejtek képződésekor egyes DNS-szakaszok másodlagos módosításokon esnek át, s emiatt eltérő lesz az anyától és az apától származó DNS-szakasz működése. Az imprintingnek köszönhetően az egyik szülőtől örökölt DNS-darab aktív maradhat, tehát kifejeződik, a másik viszont „elcsendesedhet”, elveszítheti a funkcióját. Vagyis: ha az apai kromoszóma veszi el a funkcióját, akkor Prader–Willi-, ha az anyai kromoszóma, akkor Angelman-szindróma alakul ki. Vannak már adatok arra is, hogy szülői eredetű hatások a poligénes elhízás kialakulásához



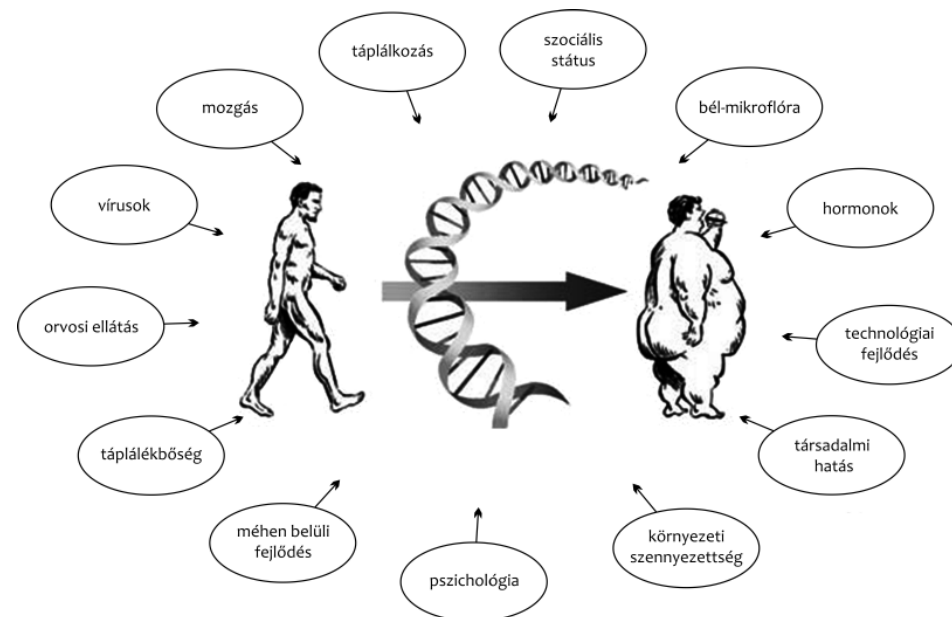
5. ábra • Elhízaskapcsoltsági vizsgálatok hat különböző populáción (Mutch – Clément, 2006)

is hozzájárulnak. De egyelőre nagyon nehéz megkülönböztetni a tisztán környezeti hatásokat és az epigenetikai faktorokon keresztül kifejeződő környezeti tényezőket. A genom-szintű vizsgálatok technikai fejlődése azonban lehetővé teszi az epigenetikai variációk vizsgálatát is, így feltételezhetően hamarosan sokkal többet fogunk tudni az epigenetika elhízásban betöltött szerepéről.

Az elhízás igen összetett kórállapot, amelyet számos életmódbeli tényező idézhet elő, illetve módosíthat (6. ábra).

Mivel az emberi faj genetikai állományában az utóbbi néhány évtizedben jelentős változás nem történhetett, a gének nem tehetősek felelőssé az elhízás rövid idő alatt bekö-

vetkezett, járványszerű elterjedéséért. A fejlődés túlzott mértékű energiabevitel és fizikai inaktivitással járó, elhízásra hajlamosító életmódhoz vezetett. A táplálékfelesleg evésre csábít, sok embernek nehezebbre esik betartani a fogyókúra előírásait, tartósan megváltoztatni étkezési szokásait. Még ha fontos is a genetikai állomány, az elhízás kialakulásában az életkörülményeknek van elsődleges szerepük (Holzapfel – Hauner, 2009). Mára azonban az is teljesen egyértelmű, hogy a genetika nagyban befolyásolja ezeket a folyamatokat, ami miatt az ugyanolyan „obezogén”, hízásra hajlamosító környezetben nagyon nagy egyedi különbségek vannak az elhízás kialakulásában. A genetikai háttér megismerése



6. ábra • Gén–környezet kölcsönhatások poligénes elhízásban

tehat közelebb vihet minket az elhízás kezeléséhez és a társuló betegségek kialakulásának megakadályozásához.

Kulcsszavak: *obezitás, öröklődés, monogénes elhízás, szindrómás elhízás, poligénes elhízás, epigenetika*

#### IRODALOM

- Farooqi, Sadaf – O’Rahilly, Steve (2006): Genetics of Obesity in Humans. *Endocrine Reviews*. 27, 710–718. <http://edrv.endojournals.org/cgi/content/full/27/7/710>
- Ichihara, Sahoko – Yamada, Yoshiji (2008): Genetic Factors for Human Obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 65, 7–8, 1086–1098.
- Holzapfel, Christina – Hauner, Hans (2009): Weight Reduction in Obese Subjects—What Role Do Genes

- Play? *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 134, 644–649.
- Mutch, David M. – Clément, Karine (2006): Unraveling the Genetics of Human Obesity. *PLOS Genetics*. 2, 12, e188. <http://www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.0020188>
- Walley, Andrew J. – Asher, J. E. – Froguel P. (2009): The Genetic Contribution to Non-syndromic Human Obesity. *Nature Reviews Genetics*. 10, 431–442.