

Az elhízás, a 2-es típusú diabetes és a daganatok közötti genetikai összefüggések egy perspektívája

Az FTO és TCF7L2 génpolimorfizmusok lehetséges szerepe

Bánhegyi Róbert János dr.^{1, 2} ■ Rus Paul Ovidiu dr.¹
Taybani Zoltán Jamal dr.³ ■ Csiffári Margit dr.¹
Martyin Tibor dr.⁴ ■ Rác Beatrice dr.⁵

¹Békés Vármegyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, Onkológiai Centrum, Gyula

²Gál Ferenc Egyetem, Egészség- és Szociális Tudományi Kar, Gyula

³Békés Vármegyei Központi Kórház Réthy Pál Tagkórháza, III. Belgyógyászat,
I. Endokrinológiai Osztály, Békéscsaba

⁴Békés Vármegyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza,
Infektológiai (Hepatológia és Immunológia) Osztály, Gyula

⁵Békés Vármegyei Központi Kórház Pándy Kálmán Tagkórháza, III. Belgyógyászati Osztály, Gyula

Az elhízás, a 2-es típusú diabetes, a cardiovascularis kórképek és a rosszindulatú daganatok napjaink legjelentősebb népbetegségei, melyek a mortalitási statisztikákat is vezetik. A hasonló epidemiológiai viselkedés hátterében metabolikus és molekuláris genetikai összefüggések igazolhatók. Az utóbbiak a közös sejtfelszíni receptorok, az intracelluláris szignálutak és a gének szintjén egyaránt felismerhetők. 2006-ra a teljes emberi génállományt sikerült feltérképezni. Ezt követően terjedtek el a genom szintű asszociációs vizsgálatok, amelyek áttörést hoztak számos, a mendeli szabályokat nem követő, poligénes öröklődést mutató kórkép genetikai hátterének megértésében. Segítségükkel olyan génvariánsok és lokuszok beazonosítása vált lehetővé, amelyek egyidejűleg többféle betegség kockázatával is összefüggést mutatnak. A poligénes elhízás és a 2-es típusú diabetes hátterében újabb gének százait fedezték fel, melyek egy részének szerepe a rákképződésben is felmerült. A legismertebb *FTO* és *TCF7L2* gének komplex jelentősége az elsők között vetődött fel. Polimorfizmusaik az obesitas és a diabetes klinikai manifesztációját egyaránt befolyásolhatják. Az *FTO* az előbbi, a *TCF7L2* az utóbbi kórkép kialakulásában játszhat közvetlen szerepet, ugyanakkor mindkét gén közvetett hatással lehet a másik betegség fenotípusára. Irodalmi adatok alapján az *FTO* enzimfehérje a génextpresszió poszttranszkripció szabályozásával és az mTOR modulálása révén részt vehet az onkogenezisben, illetve a *TCF7L2* géntermék egy olyan transzkripció faktor, amely biológiai útvonalakat befolyásolva segítheti elő rosszindulatú tumorok képződését. Mindebből megállapítható, hogy az *FTO* és *TCF7L2* gének vizsgálata mindhárom népbetegség, vagyis az elhízás, a 2-es típusú diabetes és a malignus daganatok diagnosztikájában, terápiájában és prognosztikájában is jelentőséggel bírhat. Végezetül kijelenthető, hogy a génasszociációs vizsgálatokkal felfedezett újabb génpolimorfizmusok és kapcsolataik részletes elemzése az onkodiabetológiai betegellátásban részt vevő szakorvosok és az érintett betegek jövőbeli közös érdeke.

Orv Hetil. 2024; 165(13): 499–509.

Kulcsszavak: genom szintű asszociáció, elhízás, 2-es típusú diabetes, rosszindulatú daganat, *FTO* és *TCF7L2* génpolimorfizmusok, onkodiabetológia

One perspective of the genetic correlations between obesity, type 2 diabetes and cancer

Possible role of FTO and TCF7L2 gene polymorphisms

Obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases and malignancies are nowadays the most significant demographic disorders that dominate the statistics of mortality. There is evidence suggesting metabolic and molecular genetic correlations behind their similar epidemiological behaviour. The latter can be recognised on the level of shared cell surface receptors, intracellular signalling pathways and genes. By 2006, the entire human genome has been success-

fully mapped. This was followed by a growing number of genome-wide association studies, which have brought breakthroughs in the understanding of genetic background of a variety of diseases characterized by polygenic inheritance that do not follow the Mendelian constraints. They have made it possible to pinpoint specific gene variants and loci that are simultaneously linked to the risk of multiple diseases. Hundreds of novel genes underlying polygenic obesity and type 2 diabetes have been uncovered, some of which are thought to have a role in cancer. The complex significance of the best understood *FTO* and *TCF7L2* genes was one of the first to be considered. Their polymorphisms affect the clinical manifestations of both obesity and diabetes. *FTO* may have a direct impact on the etiology of the former disorder and *TCF7L2* on the latter, while both genes may have an indirect effect on the other disease's phenotype. According to literature data, the *FTO* enzyme protein may be implicated in oncogenesis through post-transcriptional regulation of gene expression and through modulation of mTOR, and that the *TCF7L2* gene product is known to be a transcription factor that may promote malignant tumour development by manipulating biological pathways. It can therefore be reasonably inferred that the investigation of the *FTO* and *TCF7L2* genes may be of importance for diagnosis, management and prognostication of all three epidemics, namely, obesity, type 2 diabetes and malignant neoplasms. Conclusively it can be argued that a thorough assessment of the newer gene polymorphisms and their relations, revealed by gene association studies, is of shared future interest for the medical professionals involved in oncodiabetologic patient care and for the affected individuals.

Keywords: genom-wide association, obesity, type 2 diabetes, cancer, *FTO* and *TCF7L2* gene polymorphism, oncodiabetology

Bánhegyi RJ, Rus PO, Taybani ZJ, Csiffári M, Martyn T, Rácz B. [One perspective of the genetic correlations between obesity, type 2 diabetes and cancer. *Possible role of FTO and TCF7L2 gene polymorphisms*]. *Orv Hetil.* 2024; 165(13): 499–509.

(Beérkezett: 2024. február 5.; elfogadva: 2024. február 11.)

Rövidítések

AA = adenin-adenin; AlkB = (alkylation repair protein B) alkilációs javító B-fehérje; ARID5B = (AT-rich interactive domain-containing protein 5B) AT-ben gazdag interaktív domént tartalmazó 5B-fehérje; AT = adenin-timin; BDNF = (brain-derived neurotrophic factor) agyi eredetű neurotrofikus faktor; BMI = (body mass index) testtömegindex; CDK = (cyclin-dependent kinase) ciklinfüggő kináz; DNS = dezoxiribonukleinsav; ENPP = ekto-nukleotid pirofoszfátáz/foszfodiészteráz; ER = (estrogen receptor) ösztrogénreceptor; FBL = (family-based linkage) családalapú kapcsoltság; FTO = (fat mass and obesity-associated protein) zsírtömeggel és elhízással összefüggő fehérje; GCK = glükokináz; GWA = (genome-wide association) genomszintű asszociáció; HER = humán epidermális növekedési faktor receptor; HHEX = haematopoeticusan expresszált homeobox fehérje; HNF = hepatocita nukleáris faktor; HR = hormonreceptor; IRS = inzulinreceptor-szubsztrát; IRX = (iroquois homeobox protein) irokéz homeobox fehérje; JAZF = (juxtaposed with another zinc finger protein) egy másik fehérjével párosított cinkujf fehérje; KCNJ = (potassium inwardly rectifying channel subfamily J) káliumot befelé irányító csatorna J-alcsaládja; LEP = leptin; LEPR = leptinreceptor; m⁶A = N⁶-metil-adenozin; MCR = (melanocortin receptor) melanokortin-receptor; MODY = (maturity-onset diabetes of the young) fiatal korban jelentkező, felnőttkorra jellemző cukorbetegség; mRNS = (messenger) hírvívő ribonukleinsav; mTOR = (mammalian target of rapamycin) a rapamicin célpontja emlősökben; NTRK = neurotrofikus receptor-tirozinkináz; PCSK = (prohormone convertase subtilisin/kexin) prohormonkonvertáz szubtilizin/kexin; POMC = proopiomelanokortin; PPARγ = peroxiszómaproliferátor aktivált receptor-gamma; PR = progeszteronreceptor; RNS = ribonukleinsav; SLC = (solute carrier protein family) oldottanyag-hordozó fehérjecsalád; SNP = (single nucleotide polymorphism)

egynukleotidos polimorfizmus; TCF7L2 = (transcription factor 7-like 2) 7-es transzkripció faktor szerű 2-es faktor; TP = tumorprotein; WFS = wolframin transzmembrán glikoprotein; Wnt = (Wingless-related integration site) Wingless-kapcsolt integrációs hely

A 20. században az obesitas, a 2-es típusú diabetes és a rosszindulatú daganatok közös genetikai háttéréről még csak nagyon keveset tudhattunk. Mára ismereteink ezen a téren jelentősen bővültek a Humán Genom Projekt 2006-ban történt lezárásával, a teljes emberi génalomány 3,2 milliárd bázispárjának feltérképezésével. Az ún. genomszintű vagy teljesgenom-asszociációs vizsgálatok (genom-wide association studies – GWAS) elterjedésével nagyszámú „egyponos” vagy egynukleotidos génvariánst (single nucleotide polymorphism – SNP) azonosítottak többféle, poligénes öröklődést mutató kór állapot, így például a közönséges elhízás és a 2-es típusú cukorbetegség fenotípusainak háttérében [1, 2]. Az angol „genome-wide association studies” alatt azokat a tanulmányokat értjük, amelyek bizonyos betegségekhez, kóros állapotokhoz társult (kapcsolt) géneket igyekeznek azonosítani. Ezeket összefoglalóan úgy mondhatnánk magyarul: „társulási (kapcsoltsági) analízisek a teljes genomban”. E vizsgálatok során egy nagy embercsoportban gyakrabban előforduló apró eltérések, kis génvariációk (SNP-k) százait, ezreit keresik egyidejűleg. Az SNP-k a DNS-ben gyakrabban fordulnak elő a fehérjét nem kódoló intronokban és a genom egyéb, nem kódoló („intergén”) területein, illetve a génexpresszió szabályozását jelentősen befolyásoló nem kódoló RNS-

ekben is nagy számban megtalálhatók. Mindezek alapján felmerül, hogy az SNP-knek vélhetően összetett szerepük lehet a fehérjeszintézisben. Ezenkívül például az is bonyolítja a helyzetet, hogy az SNP-k gyakorisága a különböző etnikai csoportokban lényegesen eltérhet, aminek jelentősége a fenti három kórkép viszonyában ma még alig tisztázott. Ehhez kapcsolódóan jelen dolgozatunkban is hivatkozunk néhány kutatási adatra. A rosszindulatú daganatokkal való potenciális összefüggésre inkább általánosságban hívjuk fel a figyelmet, hiszen az egyes malignus tumorok kialakulási és megjelenési formái is nagyon heterogének. Ennek megfelelően csak érintjük az SNP-k lehetséges szerepét néhány konkrét daganat esetében. Mindezek alapján feltétlenül hangsúlyozni szeretnénk, hogy a különböző poligénes anyagcsere-betegségek és rosszindulatú daganatok genetikai háttere rendkívül komplex, amelynek ugyan az SNP-k is részét képezik, ám azt csak az SNP-kkel magyarázni nem lenne szerencsés.

Egy sajátos felfogás szerint az SNP-k olyan pontmutációknak is megfelelhetnek, amelyek – elősegítve az egyén alkalmazkodását a megváltozott környezeti viszonyokhoz – sikeresnek bizonyultak az evolúcióban, ezáltal fontos részévé válhattak a populációs génállománynak. Valójában azonban az SNP-k és a betegségekért bizonyítottan felelős mutációk közt lényeges különbségek vannak. Jellemzően a mutációk ritka ($\leq 1\%$) allélváltozatok, amelyek a gén által kódolt fehérjét kémiai módon változtatják meg, és típusos esetben monogénesen öröklődő betegségek manifesztációjáért felelhetnek. Ezzel ellentétben a genetikai polimorfizmusok általában gyakoribb ($\geq 1\%$) génvariánsok és poligénesen determinált kórképek kialakulásában játszhatnak szerepet. Jelenleg közel 10 millió SNP ismert a genomban, amelyek minor allélfrekvenciája nagyobb mint 1%. Ezek olyan, egyszerű germline (csírvonal szintű) báziscserélődések a DNS-ben, amelyek átlagosan 1 : 20–30 bázispár gyakorisággal fordulnak elő, nem mutatnak homogén eloszlást, és az összes génvariabilitás kb. 90%-át képviselik. A nemzetközi adatbázisokban az egyes SNP-k jelölésére és megkülönböztetésére az ún. „rs” számot használják. A legtöbb SNP-nek önmagában nincs kritikus funkciója, így egyetlen rs-SNP-variáns izolált megjelenése általában nem jár érzékelhető hatással az egyedfejlődésre vagy az egészségre. Néhány azonban az obesitas, diabetes, cardiovascularis kórképek vagy éppen rosszindulatú daganatok kockázatát hordozhatja [1–3].

A genetikai háttér részletes feltérképezéséhez végezhetünk családalapú kapcsoltági (FBL) és GWA-vizsgálatokat is. Az első esetben azt elemezzük, hogy van-e bizonyíték a betegségre hajlamosító és a marker lókuszt alléljeinek kapcsolt öröklődésére az obesitasban vagy a diabetesben érintett családokban. Ezzel szemben az utóbbiakban azt vizsgáljuk, hogy egy betegcsoportban egy marker lókuszt milyen gyakorisággal fordul elő az adott kórképben nem szenvedő és nem rokon kontroll-

csoporthoz képest. Az asszociáció mértéke, vagyis a relatív rizikó szerint hajlamosító (kockázati) és védő (protektív) viszonyról vagy allélekről beszélhetünk. Egy kutatócsoport szerint a közönséges elhízás fenotípusát 40–80%-ban örökletes tényezők determinálják [4]. A 2-es típusú cukorbetegség manifesztációjában a genetikai hatások pedig 10–40%-ban játszhatnak szerepet [5].

Az obesitas és a diabetes egyes ritka formáiban és szindrómáiban monogénes, ún. „mendeli” öröklődésmenet igazolható. Az esetek túlnyomó részében viszont jellemzően a mendeli szabályokat nem követő, poligénes öröklődéssel járó komplex kórállapottal állunk szemben, melynél az ún. „gén-gén” és „gén-környezet” interakciók, valamint a penetrancia és az expresszivitás változása határozza meg a végső klinikai képet [6, 7]. A háttérben számos génpolimorfizmus kölcsönhatása, a génkörnyezet változékonysága, közvetlen (epigenetikai) és közvetett környezeti faktorok, valamint egyéb tényezők számtalan variációja állhat. Az egyes gének kockázati alléljeinek elhízáshoz vagy diabeteshez vezető, illetve ezen betegségek jellegét és súlyosságát, vagyis fenotípusát befolyásoló effektivitása általában egyedül nem elegendő a klinikai manifesztációhoz, azaz hatáserősége és penetranciája változhat, de önmagában meglehetősen alacsony mértékűnek mondható. A többféle gén számos allélváriánsa, az életmódi és egyéb környezeti faktorok (például étrend, fizikai aktivitás, negatív stressz, dohányzás, környezetszennyezés) változásai azonban együttesen már jelentős szerepet játszhatnak az adott betegség klinikai megjelenésében. Mindezen összefüggések a „gén-gén” és a „gén-környezet” interakció modellek alapját képezik [6, 8–10].

Az elhízás genetikai háttere

2007-ig csupán a monogénes obesitást meghatározó néhány génmutációt ismertük. Az elhízás öröklődésében kiemelt szerepet játszó *LEP*, *LEPR*, *POMC*, *MC4R*, *PCSK1*, *BDNF* és *NTRK2* kandidáns gének FBL-vizsgálatára volt lehetőség. Természetesen ezen vizsgálatok értéke sem lebecsülendő, hiszen például a súlyosan elhízott gyermekek veleszületett teljes leptinhiányához vezető génmutáció felismerése, majd az időben megkezdett leptin szubsztitúció akár életet menthetett. Ma azonban – a GWA alkalmazásának köszönhetően – már 100 feletti számú génlókuszt hoznak összefüggésbe a testtömeg-index (BMI) növekedésével, illetve a poligénes öröklődést mutató „közönséges” elhízással [11]. A felfedezett lókusztok együttesen jelentős részben magyarázhatják az obesitas kialakulásának és várható súlyosságának egyéni kockázatát, valamint lefolyásának prognózisát. Az elhízásért felelős – FBL- és GWA-vizsgálatokkal felfedezett – ismertebb gének néhány jellemzőjét az 1. táblázatban foglaltuk össze [6, 11].

1. táblázat | Az obesitasért felelős gének FBL- és GWA-vizsgálatokkal igazoltan [6, 11]

Gén	Teljes génnév	Lókusz	Fenotípus, tünetek
<i>ADRB2</i>	β2-Adrenoreceptor	5q31-32	BMI↑
<i>ADRB3</i>	β3-Adrenoreceptor	8p11	BMI↑
<i>BDNF</i>	Agyi eredetű neurotrofikus faktor	11p4	Étvágy↑, BMI↑, (monogénes) extrém elhízás, idegi fejlődési anomáliák
<i>ETV5</i>	Ets-variáns transzkripció faktor-5	3q27	BMI↑
<i>FTO</i>	Zsírtömeggel és elhízással összefüggő fehérje	16q12	BMI↑, derékkörfogat↑, zsír%↑, extrém elhízás, 2-es típusú diabetes
<i>HNF4G</i>	Hepatocytá nukleáris faktor-4-gamma	8q21	BMI↑
<i>IRX3</i>	Irokéz homeobox fehérje-3	16q12	Extrém elhízás
<i>IRX5</i>	Irokéz homeobox fehérje-5	16q12	Extrém elhízás
<i>KCTD15</i>	Kálium-csatorna 15-ös tetramerizációs doménje	19q13	BMI↑
<i>LEP</i>	Leptin	7q32	Étvágy↑, leptinszint↓, (monogénes) extrém gyermekkori elhízás
<i>LEPR</i>	Leptinreceptor	1p31	Étvágy↑, normál leptinszint, (monogénes) extrém gyermekkori elhízás
<i>MAP2K5</i>	Mitogénaktivált protein-kináz-kináz-5	15q23	BMI↑
<i>MC3R</i>	Melanokortin-3-receptor	20q13	Étvágy↑, elhízás
<i>MC4R</i>	Melanokortin-4-receptor	18q21	Étvágy↑, BMI↑, derékkörfogat↑, (monogénes) extrém elhízás, pigmentációs zavar
<i>MTCH2</i>	Mitokondriális hordozó 2-es homológja	11p11	BMI↑
<i>NEGR1</i>	Neuronális növekedést szabályozó-1 (neurotraktin)	1p31	BMI↑
<i>NTRK2</i>	Neurotrofikus receptor-tirozin-kináz-2 (BDNF-receptor)	9q22	Étvágy↑, BMI↑, (monogénes) extrém elhízás, idegi fejlődési anomáliák
<i>PCSK1</i>	1-es típusú prohormonkonvertáz szubtilizin/kexin	5q15-21	Étvágy↑, súlyos (monogénes) elhízás, BMI↑, endokrin diszfunkciók, diabetes mellitus
<i>POMC</i>	Proopiomelanokortin	2p23	Étvágy↑, BMI↑, (monogénes) extrém elhízás
<i>PPARG</i>	Peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor-gamma	3p25	Elhízás, 2-es típusú diabetes
<i>SEC16B</i>	A SEC(<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)16B homológja	1q25	BMI↑
<i>SH2B1</i>	SH(SRC-homológ)2B adapter fehérje-1	16p11	BMI↑
<i>SH2B2</i>	SH(SRC-homológ)2B adapter fehérje-2	7q22	BMI↑
<i>SLC6A14</i>	6-os oldottanyag-hordozó (aminosav-transzporter) család 14. tagja	Xq23	Elhízás
<i>SLC39A8</i>	39-es oldottanyag-hordozó család 8. tagja	4q24	BMI↑
<i>THEM18</i>	18-as transzmembrán fehérje	2p25	BMI↑, extrém elhízás

BMI = testtömegindex; BDNF = agyi eredetű neurotrofikus faktor; FBL = családalapú kapcsolttság; GWA = genomszintű asszociáció; SRC = márdársarcoma virális onkogén homológ

Az *FTO* gén szerepe

A GWA-vizsgálatokkal a testtömeg és a BMI növekedésével összefüggést mutató számos gén közül elsőként az *FTO* gént fedezték fel 2007-ben, s még abban az évben az SNP-variánsait is feltérképezték. A felfedezéshez vezető vizsgálat célja eredetileg a 2-es típusú cukorbetegség genetikai hátterének megismerése volt. Kezdetben a gén első intronjában kimutatott SNP-k és a 2-es típusú diabetes mellitus kockázata között rendkívül szoros viszonyt találtak, azonban az adatok tisztítása és a BMI-hez való igazítása után a direkt kapcsolat megszűnt. *Frayling és mtsai* szerint ez arra utalt, hogy az *FTO*-diabetes összefüggést a BMI növekedése közvetítette,

amelynek mértéke esetenként az 1,4–3,0 kg/m²-t is elérhette. A rizikóvariánst egy allélon hordozók (heterozigóták) súlya átlagosan 1,2 kg-mal, a két allélon hordozóké (homozigóták) pedig 3,0 kg-mal volt nagyobb, mint az egyik allélon sem hordozók testtömege, illetve az *FTO* gén kockázati allélhordozói között 1,67-szer nagyobbak bizonyult az obesitas aránya. A vizsgálatban a homozigóták az alanyok 16%-át tették ki [12–14]. Jelen tudásunk szerint a zsírtömeggel és elhízással összefüggő *FTO* génvariánsok az obesitas legjelentősebb prognosztikai tényezői, gyermek- és felnőttkorban egyaránt.

Az *FTO* gén a 16. kromoszóma hosszú karjának 12-es régiójában (16q12) található. Összesen 8 db intront és 9

db – egyenként 400 kilobázisnál hosszabb – exont tartalmaz, a gén teljes hossza 41 050 kilobázis. Az *FTO* gén exonjai egy 505 aminosavból álló, α -ketoglutarát-dependens dioxigenáz/hidroxiláz aktivitású enzimfehérjéjé kódolnak, amelynek aminosav-szekvenciája nagy fokú homológiát mutat az AlkB enzimes család mRNS-demetiláz-aktivitású tagjaival. A géntermék az mRNS mellett DNS-t és más molekulákat is képes hidroxilálni, illetve demetilálni. Az *FTO* fehérje egy olyan intranukleáris RNS/DNS demetiláz, amely a DNS 'repair' katalizálásában és transzkripció faktorok koaktivátoraként epigenetikai folyamatokban is részt vesz. Az *FTO* gén működésének viszonylag egyszerű vizsgálata azáltal lehetséges, hogy a géntermék RNS-demetiláz-aktivitása a képződő N⁶-metil-adenozin (m⁶A) koncentrációjának mérésével könnyedén detektálható. Az m⁶A befolyásolja az mRNS stabilitását és translációjának szabályozását [15, 16]. Az *FTO* gén az agyban – főként az étvág, a táplálékfelvétel és az energia-háztartás szabályozásában központi szerepet játszó hypothalamusban – fokozottan expresszálódik, illetve jelenléte a szervezet szinte minden részében kimutatható már a magzati életben is [12].

Elsőként az *FTO* gén rs9939609 allélvariánsát fedezték fel, amely szorosban korrelál a BMI változásával. Hatásereje viszonylag nagy, a rizikóallél hordozása 0,39–2,10 kg testsúlynövekedéssel jár, illetve az obesitas kockázatát 1,2-szeresére növeli. Ezenkívül a legjelentősebb génvariáció, amely az elhízás mellett – elsősorban az obesitas által közvetített indirekt módon – a 2-es típusú cukorbetegség kialakulásához is hozzájárulhat [17, 18]. Számos adat utal arra, hogy az *FTO* gén polimorfizmusa közvetve hatással lehet az adipocyták fejlődését szabályozó transzkripció faktorokra. Az *FTO* génnel interakcióban álló *IRX3* és *IRX5* gének termékei a praeadipocytá-differenciálódás befolyásolásával elősegítik az adipogenezist. Ezáltal az *FTO* gén rizikóalléljeit hordozó személyek zsírsejtjei megváltozott energia-homeostasisal rendelkeznek, azaz hatékonyabban tárolják az energiát, és kevesebb hőfelesleget termelnek [16]. Humán sejtenyészetben megfigyelték, hogy az *IRX3*- és az *IRX5*-út vonal gátlása a fehér zsírsejt csökkenett termogenezisét helyreállítva azok barna zsírsejt irányú differenciálódásához vezetett, ami az elhízás ellen hat. Ennek hátterében az állhat, hogy egy *FTO* rs1421085 génvariáns megzavarja a 10q21 lókuszon kódolt ARID5B (AT-ben gazdag interaktív domént tartalmazó 5B) represszor fehérje kötődését, ami az *IRX3*- és *IRX5*-expresszió fokozódását idézi elő a zsírsejt differenciálódásának korai fázisában. A folyamat végül az adipocyták működését a termogenezis mérséklése és a lipidraktározás irányába tolja el, ami a fehér zsírsejt felszaporodásához és a barna zsírsejt számának csökkenéséhez, valamint a zsír- és a testtömeg kóros növekedéséhez vezet [16]. Tehát az *FTO* és az *IRX3/IRX5* gének variánsai közti egyensúly felborulása egyértelműen összefügg a obesitas kockázatával [19].

Az *FTO* génvariabilitás fenotípusra gyakorolt hatását befolyásoló környezeti faktorok szerepének, a „gén-környezet” interakció modell létjogosultságának klasszikus bizonyítékát adta a 30 évig tartó Framingham-tanulmány alanyaitól származó vérminták GWA-vizsgálata. Ennek alapján a kutatók megállapították, hogy az *FTO* gén elhízást elősegítő szerepében a születési évtől függően különbség tapasztalható. Az 1942 előtt születettek kohorszában nem volt összefüggés a BMI és az *FTO* gén kockázati AA (adenin-adenin) vagy AT (adenin-timin) variánsai között, míg a később születettek kohorszában az „A” (adenin) allél hatása fokozottan érvényesült. Ennek hátterében valószínűleg az időközben megváltozott társadalmi és környezeti viszonyok, valamint azok genetikai és epigenetikai következményei állnak [20]. Tehát a gén hatásának megismerése nagyban függ attól, hogy tisztában vagyunk-e az aktuális környezeti faktorokkal és a teljes génkörnyezet időbeli változásaival.

Egy tanulmány szerint túlsúlyos és elhízott kaukázusi felnőtteknél az *FTO* rs1421085 és rs17817449 génpolimorfizmusok – a BMI változása révén követhetően – összefüggésben álltak a táplálékfelvétellel, a fizikai aktivitással és a pszichés állapottal, s labilis étkezési attitűddel (magnövekedett éhségérzettel és csökkent érzelmi gátlással), magas telítettség-tartalmú élelmiszerek és finomított szénhidrátok fokozott bevitelével, kevesebb testmozgással, valamint depressziós tünetek megjelenésével és súlyosbodásával jártak. Ezen eredmények klinikai jelentőségének tisztázása és a testtömegkontrollt célzó intervencióban betöltött gyakorlati szerepének meghatározása további vizsgálatokat kíván [18]. Az *FTO* SNP-génvariánsoknak a testtömegre, ezáltal az inzulinrezisztencia és a 2-es típusú diabetes kialakulására, valamint – újabb adatok szerint – egyes rosszindulatú daganatok kockázatára gyakorolt negatív hatásait a tápanyagkínálat, a fizikai aktivitás és a lelki állapot változásai mellett sok más tényező (például az étrend minősége, az életkor, a rassz, a szülők testtömege) is befolyásolhatja [21–24].

A tápanyagkínálat mint legfontosabb környezeti tényező jelentős hatást gyakorol az *FTO* gén működésére. Egy kutatásban már korábban bizonyították, hogy az *FTO* gén kockázati „A” (adenin) allélja összefüggésben áll a fokozott táplálékbevitellel [25] és az éhségérzet agyi szabályozásának kóros megváltozásával [26], valamint az emberi agykéregben expresszálódó, *FTO* gén által előidézett csökkent inzulinhatással. Az ún. corticalis inzulinrezisztencia olyan mechanizmusokat generál, amelyek révén a tápanyag-túlkínálatához adaptált *FTO* génvariációk – az éhség és a jóllakottság érzésének átállításával – hozzájárulhatnak az obesitas patogeneziséhez [27]. Egy másik vizsgálatban kimutatták, hogy a kockázati *FTO* rs9939609 AA és AT genotípusú felnőttek az energia-bevitelüket napi 500–1250 kJ mértékben növelték meg a protektív TT (timin-timin) genotípusú alanyokhoz képest, s eközben az energiafelhasználásuk nem változott [28]. Egy újabb kutatás szerint az *FTO* rs9939609 AT genotípus a magnövekedett BMI és az obesitas nagyobb

kockázatával járt azoknál a nőknél, akiknél magasabb éhomi vércukor- és inzulinszintet mértek [29]. Az eltérő táplálkozási szokásokkal jellemezhető városi és vidéki lakóhelyek szerinti bontásban is összefüggést találtak az *FTO* rs9939609 SNP-génvariáns AA és AT kockázati genotípusai, valamint az elhízás között [30]. Érdekes adat, mely szerint az *FTO* rs9939609 variáns AA genotípusa szignifikáns összefüggést mutatott a terhesség előtti túlsúlyos állapottal, azonban a túlzott gestatiós súlygyarapodással vagy a szülés utáni súlymegtartással nem [31].

A 2-es típusú cukorbetegség genetikai háttere

A ritka monogénes diabetesformákkal szemben a 2-es típusú cukorbetegség poligénesen öröklődik, azaz genetikai háttere összetett, s ebből adódóan a fenotípusa is meglehetősen heterogén. Valójában idesorolunk minden olyan beteget, akinél nem igazolható 1-es típusú diabetes, ismert monogénes cukorbetegség, más ritka diabetszindróma vagy szekunder diabetes [7]. A túlsúly, az elhízás, a fokozott tápanyag- és energiabevitel, valamint a csökkent fizikai aktivitás növeli a 2-es típusú cukorbetegség kockázatát. Ezek a tényezők átmenetileg vagy tartósan szinte minden embert érintenek, mégsem lesz mindenki cukorbeteg. Ezért nagyrészt a „gén-gén” és a „gén-környezet” interakciók tehetőek felelőssé. A gének expresszióját közvetlenül befolyásoló epigenetikai környezeti effektusok közé sorolható például a DNS metilálás/demetilálás, a hiszton acetilálás/deacetilálás vagy a mikro-RNS-ek szabályozó szerepe. Az epigenetikai tényezők a DNS-szekvencia megváltozása nélkül idézhetik elő a génextpresszió, esetleg a betegségkockázat megváltozását. A 2-es típusú diabetes szempontjából az obesitas a legjelentősebb környezeti faktor, s az azzal együtt járó epigenetikai változások a cukorbetegség kialakulásának is kedveznek. 2006 után, a GWA-vizsgálatok elterjedésével – a közönséges elhízás mellett – a szintén népbetegségnek számító és poligénes öröklődésű 2-es típusú diabetes genetikai hátteréről is egyre többet tudunk meg. A mögöttes kórfolyamatokról, így a β -sejtek funkciózavaráról és a szöveti inzulinérzékenység csökkenéséről kiderült, hogy azok számos génvariáns, valamint epigenetikai és egyéb környezeti tényezők jelenlétének, kölcsönhatásának következményei [32].

A GWA-vizsgálatok előtti korszakban a cukorbetegség kandidáns génjeire fókuszáló FBL-vizsgálatokkal csupán néhány gén patofiziológiai szerepét sikerült igazolni. Ezeknek a géneknek elsősorban a mendeli autoszomális domináns öröklésmenetet és kifejezett családi halmozódást mutató, általában fiatalkori kezdetű, primer β -sejt-diszfunkcióval járó, nem inzulindependens, a BMI nagyságát jelentősen nem befolyásoló, ritka (az összes diabetes mellitus 1–2%-át kitevő) monogénes betegségformák (például MODY) meghatározásában tulajdonítottak jelentőséget [33]. 2006 előtt a „klasszikus” 2-es típusú cukorbetegségre hajlamosító gének közül csupán

a *KCNJ11* és a *PPARG* lokuszokat sikerült azonosítani [34]. Természetesen ezeknek a vizsgálatoknak a jelentősége sem leértékelendő, hiszen egyes esetekben komoly sikert is hozhattak. Így például egy *KCNJ11*-mutáció által determinált monogénes diabetesforma csecsemőkori kórismézése az érintettek tartósan jó életminőségét s ezáltal az egyéni-társadalmi költségek jelentős csökkenését eredményezhette [35].

A 2-es típusú cukorbetegség öröklődésére az FBL-vizsgálatok általában nem adtak magyarázatot, az átöröklést itt is a GWA-vizsgálatok hozták meg. Elsőként a *TCF7L2* génnel, majd a *CDKALI*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *HHEX* és néhány további génnel való összefüggést ismerték fel. Egy metaanalízisben kimutatták, hogy az *FTO* rs9939609 és a *PPARG2* rs1801282 variánsok az obesitas által közvetített 2-es típusú diabetes nagyobb kockázatával jártak, ám ez az összefüggés csak az elhízott cukorbetegek között bizonyult szignifikánsnak [36]. Bár a felfedezett kockázati lokuszok száma ma is folyamatosan növekszik, továbbra sem tudjuk pontosan megbecsülni a diabetes egyéni rizikójának mértékét, mivel a kockázati génvariánsok hatáserőssége egyenként kicsi, s ezáltal csak nagyszámú polimorfizmus képes a betegség hajlamot szignifikánsan befolyásolni. Becslések szerint a már eddig igazolt kockázati lokuszok együttesen mindössze 10–20%-ban determinálják a 2-es típusú diabetes mellitus kialakulását. Az érintett gének két fő csoportba sorolhatók: többségük (például *GCK*, *HNFA/B*, *KCNJ11*, *SLC30A8*, *TCF7L2*, *WFS*) a β -sejtek működését, kisebb részük (például *ENPPI*, *FTO*, *IRSI*, *PPARG*) pedig a szöveti inzulinérzékenységet befolyásolja [2, 9, 34]. Mindebből következik, hogy egy gén hatáserőssége csak jelentős számú – legalább több ezer alanyból származó – minta vizsgálatával állapítható meg, illetve az egyéni betegségkockázatot csak nagyszámú gén polimorfizmusának ismeretében lehetséges megbecsülni. A 2-es típusú diabetes hátterében szerepet játszó – FBL- és GWA-vizsgálatokkal meghatározott – gének közül a leggyakoribbak fő jellemzőit a 2. táblázatban összesítettük [2, 9].

A GWA-vizsgálatok révén ma már több mint 400-féle SNP-variáns összefüggése igazolható a 2-es típusú cukorbetegséggel, melynek komplex genetikai és környezeti háttéren alapuló, változatos fenotípusa és heterogén klinikuma a terápiában is különbségeket eredményezhet [7]. Tovább fokozza a komplexitást, hogy az újonnan felfedezett kockázati lokuszok egyenkénti hatáserőssége viszonylag kicsi, azaz egyetlen lokusz önmagában legfeljebb a diabetes kockázatának csak igen kis részéért felel. Emellett jelentősen árnyalja az összképet az is, hogy bár maguk a kockázati allélek gyakoriak, egy-egy lokuszban a homozigóta status aránya a minor allélfrekvencia függvényében jelentősen változhat [8]. Kezdetben a 2-es típusú cukorbetegség hátterében is felmerült az *FTO* génvariánsok primer kóroki szerepe, azonban a további kutatások már azt mutatták, hogy a testsúlyra való stratifikáció (statisztikai illesztés) után az *FTO* gén polimorfiz-

2. táblázat | A diabetesért felelős gének FBL- és GWA-vizsgálatokkal igazoltan [2, 9]

Gén	Teljes génnév	Lókus	Befolyásolt folyamat
<i>ABCC8</i>	Az ATP-kötő K-csatorna C-alcsaládjának 8. tagja	11p15	β -Sejt-K-csatorna zárása
<i>CDKAL1</i>	CDK5 szabályozó alegységhez kapcsolódó fehérje 1-szerű fehérje	6p22	β -Sejt tömeg/funkció
<i>CDKN2A</i>	CDK-inhibitor-2A	9p21	β -Sejt sejtciklusának szabályozása
<i>CDKN2B</i>	CDK-inhibitor-2B	9p21	β -Sejt sejtciklusának szabályozása
<i>ENPPI</i>	Ekto-nukleotid pirofoszfátáz/foszfodiészteráz-1	6q23	Inzulinreceptor gátlása
<i>FTO</i>	Zsírtömeggel és elhízással összefüggő fehérje	16q12	A hypothalamus hatása a testsúlyszabályozásra
<i>GCK</i>	Glükokináz	7p13	β -Sejt-funkció, glükóz foszforilációja hasnyálmirigyben és májban (MODY2)
<i>HHEX</i>	Haematopoeticusan expresszált homeobox fehérje	10q23	β -Sejtek fejlődése
<i>HNF1A</i>	Hepatocytá nukleáris faktor-1-alfa	12q24	β -Sejtek apoptózisa (MODY3)
<i>HNF1B/TCF2</i>	Hepatocytá nukleáris faktor-1-béta/2-es transzkripció faktor	17q12	β -Sejtek fejlődése és működése (MODY5)
<i>HNF4A</i>	Hepatocytá nukleáris faktor-4-alfa	20q13	β -Sejtek apoptózisa (MODY1)
<i>IGF2BP2</i>	IGF2-mRNS-kötő fehérje-2	3q27	mRNS-feldolgozás
<i>IPF1</i>	Inzulinpromóterfaktor-1	13q12	β -Sejtek fejlődése és működése (MODY4)
<i>IRS1</i>	Inzulinreceptor-szubsztrát-1	2q36	Jelátviteli adapter a PI3K- és a RAS-útvonal felé
<i>JAZF1</i>	Egy másik fehérjével párosított cinkujjfehérje-1	7p15	Transzkripció represszió a Langerhans-szigeteken
<i>KCNJ11</i>	Káliumot befelé irányító csatorna J-alcsaládjának 11. tagja	11p15	β -Sejt-K-csatorna zárása
<i>MTNRLA</i>	1A típusú melatoninreceptor	4q35	β -Sejt-funkció
<i>MTNR1B</i>	1B típusú melatoninreceptor	11q14	β -Sejt-funkció
<i>PPARG</i>	Peroxiszómaproliferátor aktiválta receptor-gamma	3p25	Zsírsjtek differenciálódása és működése
<i>SLC30A8</i>	A 30-as oldottanyag-hordozó család 8. tagja	8q24	Cinktranszport
<i>TCF7L2</i>	7-es transzkripció faktor-szerű 2-es faktor	10q25	Inkretinérzékenység a Langerhans-szigeteken
<i>WFS1</i>	Wolframin ER transzmembrán glikoprotein-1	4p16	Endoplazmatikus retikulum stressz

ATP = adenzin-trifoszfát; CDK = ciklinfüggő kináz; ER = ösztrogénreceptor; FBL = családalapú kapcsoltág; GWA = genomszintű asszociáció; IGF = inzulinszerű növekedési faktor; MODY = fiatal korban jelentkező, felnőttkorra jellemző cukorbetegség; mRNS = hírvívő ribonukleinsav; PI3K = foszfátidil-inozitol-3-kináz; RAS = patkány sarcoma virális onkogén homolog

musa nem közvetlenül függ össze a diabetes prevalenciájával, hanem csupán közvetve, az obesitas elősegítése révén vezethet cukorbetegséghez. Mára biztosnak látszik, hogy az *FTO* és a 2-es típusú diabetes mellitus közti összefüggés fő közvetítője az elhízás, de a háttérben felmerül egyéb patomechanizmusok szerepe is, melyek feltárása további kutatások tárgyát képezheti. Az *FTO* gén összetett szerepét veti fel, hogy egy nagy betegszámú vizsgálatban az rs9939609 és rs8050136 SNP-k a BMI kiigazítása után is szignifikánsan járultak hozzá a 2-es típusú diabetes fokozott kockázatához [37].

A *TCF7L2* gén szerepe

Az *FTO* szerepétől eltérően a *TCF7L2* gén rizikóvariánsainak direkt jelentőségét, nagyobb gyakoriságát észlelték például gestatiós diabetesben [38], valamint fokozott jelenlétük számos egyéb betegség, akár

idegrendszeri fejlődési rendellenességek, a skizofrénia és az autizmus nagyobb kockázatával is járt [39, 40]. A 2006-ban felfedezett *TCF7L2* gén a 10. kromoszóma hosszú karjának 25. régiójában (10q25) található, s az intronok mellett 19 exont tartalmaz. A *TCF* család többi tagjához hasonlóan egy kétkomponensű transzkripció faktort kódol, amely számos biológiai útvonalat (például Wnt) befolyásolhat [41]. A *TCF7L2* gén rs7903146 variánsának „T” (timin) allélje a 2-es típusú cukorbetegséghez szorosan kapcsolódó legjelentősebb génasszociációs marker, s egyben a diabetes legerősebb kockázati SNP-variánsa, amely a BMI értéket paradox módon csökkentheti, ugyanakkor a „C” (citozin) allél jelenléte kismértékben, de szignifikánsan az obesitas kockázatát is megnövelheti [42]. A *TCF7L2* génpolimorfizmus esetében a glykaemia fontos interaktív környezeti tényező, de ugyanezen faktor az *FTO* SNP-k obesitogen effektusát is modulálja [43]. A *TCF7L2* rs7903146 variánsnak az in-

zulinszekréciót befolyásoló glykaemiával való kölcsönhatása jelzi, hogy ez az SNP jelentős rezisztenciát biztosít az inkretinhatással szemben [44]. A *TCF7L2* gén szerepe a 2-es típusú cukorbetegség létrejöttében és az *FTO* gén jelentősége az elhízás kialakulásában nagyon hasonló, illetve mindkét gén közvetve vagy esetleg közvetlenül befolyásolhatja a másik kórkép fenotípusát [37].

Az elhízás, a diabetes és a daganatok kapcsolata génasszociációs vizsgálatok alapján

A GWA-analízisek egyre szélesebb körű alkalmazásával számos tanulmányban kezdtek vizsgálni az egyes génpolimorfizmusok és a rákkockázat közti összefüggést. Az elmúlt másfél évtizedben az *FTO* szerepét az onkogenézisben már sokan kutatták. Egy nagy metaanalízisben összesen 13 olyan vizsgálatot azonosítottak, amely az *FTO* gén és a rosszindulatú daganatok kapcsolatára fókuszált. Az első eredmények azt sugallták, hogy az *FTO* rs9939609 polimorfizmusa nem korrelál ugyan a rákkockázat általános növekedésével, azonban a hasnyálmirigy-rák esetében a statisztikai összefüggés jelentősnek látszott. Ezt a következtetést csak feltételesen lehetett levonni, mivel a vizsgált tanulmányok többsége nem vette figyelembe a BMI értékét [45]. Az *FTO* rs9939609 „A” (adenin) kockázati alléljáról ma már ismert tény, hogy az obesitas, a diabetes, a policisztás ovárium szindróma és más betegségek kockázata mellett néhány malignus daganat kialakulásának valószínűségét is előre jelezheti [45, 46]. Ezenkívül az eddig végzett nagyszámú GWA-vizsgálat során rosszindulatú daganatokhoz társult további *FTO* SNP-eket is igazoltak, így az *FTO* génpolimorfizmus az elhízás és a rákbetegség egy lehetséges genetikai kapcsolataként is értékelhető. Bár a háttérben húzódo patofiziológiai folyamatok részleteikben még nem ismertek, a statisztikai összefüggés mégis szignifikánsnak tűnik.

Az *FTO* enzimfehérjéről az már bebizonyosodott, hogy a génexpresszió posztranszkripció szabályozásával vagy az mTOR befolyásolása révén részt vesznek az adipo- és az onkogenézisben. Kiderült továbbá, hogy az *FTO*-inhibitorok *in vivo* is rendelkeznek obesitas- és rákellenes hatással, például akut myeloid leukaemia, glioblastoma multiforme és emlőrák esetén [37]. Az *FTO*-aktivitást jelző m⁶A-szint szabálytalan emelkedését észlelték ezen említett daganatokon kívül melanoma malignum, endometrium- és méhnyakrák esetén. Az új ismeretek birtokában klinikai vizsgálatban *FTO*-gátlókat (RNS-demetiláz-inhibitorokat) is használtak már célzott onkoterápiaként [47]. Egy kínai kutatócsoport szerint az *FTO* gén fehérjeterméke összetett szerepet játszhat az onkogenézisben. Tehát a tumornövekedés gátlása, az immunterápia potencirozása és a gyógyszer-rezisztencia mérséklése által az *FTO* gén terápiás célpontként valóban ígéretes daganatkezelési forma lehet a jövőben [48].

Iráni kutatók vizsgálati eredményei alapján az *FTO* gén karcinogenezisben játszott potenciális szerepe elsődlegesen különböző intracelluláris jelátviteli útvonalakon és mechanizmusokon, így például az mRNS m⁶A-demetilációján, vagyis az *FTO* enzimfehérje epigenetikai befolyásolásán keresztül érvényesülhet. Az egyes környezeti tényezők (például fizikai aktivitás, táplálékfelvétel) az *FTO* génexpresszió regulációja által modulálhatják az onkogenézisben részt vevő jelátviteli utakat.

A GWA-vizsgálatok egyre elterjedtebb alkalmazása lehetővé teszi az egyéni tumorkockázat eddigieknél pontosabb meghatározását, mivel az *FTO* és más gének polimorfizmusai, rizikóalléljeinek variációi individuálisan gyakorolhatnak hatást az – onkogenézis alapjaiban befolyásoló – energia-háztartásra, tápanyagfelvételre és zsírtömegre [49]. Ezekkel a vizsgálatokkal célzottan elemezték az *FTO* gén „mutációinak” összefüggését az ösztrogéndependens endometrium- és petefészekrák kockázatával, illetve a tumorok malignitási fokával (grading) és kiterjedésével (staging). Bár az rs62033438 variánsnál – különösen AA genotípus esetén – a génexpresszió és a grading között szignifikáns összefüggés igazolódott, a statisztikai analízis nem tisztázta egyértelműen az *FTO* génpolimorfizmus kockázati szerepét a daganatok kialakulásában. Újabb és nagyobb mintával végzendő vizsgálatokat javasoltak [50]. Az elmúlt években számos más *FTO* SNP-variáns is összefüggésbe hoztak rosszindulatú tumorokkal, így az rs9939609, rs17817449, rs8050136, rs1477196, rs6499640, rs16953002, rs11075995 és rs1121980 allélváltozatok a daganatképződés megnövekedett kockázatával járhatnak. A kapcsolatok mértékének pontos megállapításához azonban további vizsgálatok szükségesek [51]. A háttérben álló okok és mechanizmusok ma még nagyrészt ismeretlenek. Feltárásukban és megértésükben mindenestre központi jelentősége lehet annak, hogy az *FTO* génpolimorfizmusok nemcsak – az akár több százezer kilobázis távolságra lévő – más gének expresszióját szabályozhatják, hanem magának az *FTO* génnek a transzkripciójára is hatást gyakorolhatnak.

Egy újabb metaanalízisben részletes alcsoportelemzést végeztek a daganat típusa és a vizsgált populációk etnikai hovatartozása szerint is. Szignifikáns kapcsolatot bizonyítottak az *FTO* rs9939609 génvariabilitás, valamint az endometrium- és a hasnyálmirigy-rák rizikója között, más daganatok esetében azonban nem igazolódott ilyen összefüggés. Az *FTO* rs9939609 polimorfizmus és a rákkockázat társulását egyébként az ázsiai populációkban találták a legszorosabbnak. Megállapították, hogy az rs9939609 génvariáció potenciális biomarker vagy 'target' lehet az endometrium- és a hasnyálmirigy-rák korai diagnózisában vagy célzott terápiájában [52]. Egy munkacsoport szerint az *FTO* SNP-variánsok eltérő hatást gyakorolhatnak az emlőrák különböző típusaira. A kutatók az *FTO* rs9939609 SNP, valamint az ER (ösztrogénreceptor), a PR (progeszteronreceptor) mint hormonreceptorok (HR), a TP53 és a HER2 (humán epidermális

növekedési faktor receptor-2) expressziója közötti összefüggést vizsgálták. Az elemzés eredményeként azt találták, hogy a HER2-negatív betegek száma szignifikánsan nagyobb volt az *FTO* rs9939609 kockázati allélt hordozó csoportban, illetve az emlőrák és az *FTO* rs9939609 polimorfizmus között csak a HER2-negatív emlőrákos betegek esetében volt statisztikai kapcsolat. Az rs9939609 génvariáns és az emlőrák ER-, PR- és TP53-statusa között nem igazolódott összefüggés. Felmerült tehát, hogy az *FTO* rs9939609 SNP potenciális terápiás célpont lehet HER2-negatív emlőrákos betegek kezelésében [53].

Más kutatók szerint a különböző génvariabilitások részletes feltérképezése választ adhat a vastag- és végbélrák, valamint az élelmi rostok közötti összefüggésre vonatkozó, régóta fennálló kérdésekre. Az *FTO* rs9939609 polimorfizmus, valamint a táplálékkal bevitt élelmi rostok mennyisége és a colorectalis carcinoma kockázata közötti összefüggést a zsírtömeg és a BMI követésével vizsgálták. Az eredmények az *FTO* rs9939609 SNP „A” (adenin) alléljának hordozóiban egyértelműen igazolták a kapcsolatot a nagyobb arányú élelmirost-fogyasztás és a colorectalis carcinoma kisebb kockázata között. A kutatók a háttérben álló patomechanizmust itt sem tudták feltárni, e célból nagyszámú és változatos *FTO* genotípusú alany bevonásával további vizsgálatokat javasoltak [54].

A GWA-vizsgálatok elterjedésének egyik fontos eredménye volt olyan génvariánsok és lókusok azonosítása, amelyek egyidejűleg többféle betegség kockázatával mutatnak összefüggést. Ezen a téren az *FTO* génen kívül számos más lókus komplex szerepe is felvetődött. Így például kiderült, hogy a 2-es típusú cukorbetegségekre való hajlamban szerepet játszó gének közül több is (például *HNF1B/TCF2*, *JAZF1*) részt vesz a prosztatatarákra való hajlam kialakulásában, ami arra utal, hogy eddig nem ismert közös patomechanizmusok és jelátviteli útvonalak segíthetik elő a diabetes és a prosztatatarák manifestációját [55]. A *TCF7L2* gén terméke által befolyásolt Wnt-útvonal klinikai jelentőségét a 2-es típusú cukorbetegség patogenezisének modulálása mellett számos rosszindulatú daganathoz (például glioblastoma multiforme, emlő- és prosztatatarák) vezető mutációi bizonyítják [56]. Szerepet játszik a rákössejtek túlélésében és az áttétképzésben, különösen vastag- és végbélrák esetén [57]. Ehhez kapcsolódó adat, hogy már évekkel ezelőtt beszámoltak a Wnt-gátlók vastagbél-, emlő- és veserákos egérmockonokon történt sikeres alkalmazásáról [58].

Mindezek mellett a *CDKN2A* és a *CDKN2B* génpolimorfizmusok szerepét is szükséges megemlíteni a 2-es típusú diabetesre és egyes rosszindulatú daganatokra való hajlam meghatározásában. A 2-es típusú cukorbetegség esetében a *CDKN2A* túlzott expressziója gátolja a β -sejt-regenerációt és β -sejt-diszfunkciót okoz, ugyanakkor a *CDKN2A*-expresszió elvesztése számos daganat jellegzetes sajátossága. Ez szintén bizonyítéka lehet a

diabetes és egyes malignus tumorok részben közös eredetének [9]. További érdekes összefüggésre világít rá a 2-es típusú cukorbetegség genetikai háttere és az onkoterápia viszonyában, hogy a β -sejtek sejtciklusának szabályozásában fontos *CDKN2A* és *CDKN2B* lókusok egyben tumorszuppresszor gének, amelyek fehérjetermékei gátolják a CDK4/6 enzimek és a TP53 tumorszuppresszor protein működését. Jelenleg a CDK4/6-gátló szereket elterjedten alkalmazzuk a HR-pozitív/HER2-negatív emlőrák kezelésére [59].

Következtetés

A poligénesen determinált anyagcsere-betegségek, különösen a közös elhízás és a 2-es típusú diabetes mellitus genetikai háttere számos ponton kapcsolódik egymással és rosszindulatú daganatok kialakulását meghatározó genetikai eltérésekkel [60]. Az érintett közös gének polimorfizmusai és mutációi interakciók sokaságával, epigenetikai és tágabb környezeti tényezők által befolyásolt módon, változó hatáserősség, expresszivitás és penetrancia révén határozzák meg az adott megbetegedés végső fenotípusát, a különböző kórképek összefüggésének formáját és mértékét. Érthető módon tehát a „gén-gén” és „gén-környezet” kölcsönhatások részletes megismerése nagyban elősegítheti a poligénes betegségek változó klinikai megjelenésének és társulásainak megértését. A genom szintű asszociációs vizsgálatok talán legjelentősebb eredménye, hogy segítségükkel korábban nem ismert, poligénes betegségekre hajlamosító, „kockázati” génpolimorfizmusok felismerésére nyílt lehetőség, illetve egyre több olyan génvariánst sikerül detektálni, amelyek jelenléte és más gének vagy különböző környezeti faktorok által befolyásolt, megváltozott működése számos, hasonlóan terjedő népbetegség, így például az elhízás, a diabetes és a rosszindulatú daganatok háttérben egyaránt fellelhető. Mindez az említett kórképek egyéni kockázatának és prognózisának pontosabb meghatározását, valamint új, közös, önmagukban vagy kombináltan alkalmazott, molekulárisan célzott terápiák megtervezését teheti lehetővé.

Dolgozatunkban az elhízás és a diabetes kapcsán legismertebb és legtöbbet vizsgált génpolimorfizmusok közül kiemelten az *FTO* és a *TCF7L2* gének SNP-variánsainak szerepét elemeztük, mivel jelenleg ezek esetében áll rendelkezésre a legtöbb bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a rákbetegség kockázatával is összefüggést mutatnak, azaz mindhárom népbetegség diagnosztikájában, terápiájában és prognosztikájában jelentőséggel bírhatnak. Munkánk során természetesen tisztában voltunk azzal, hogy a három kórkép között lévő genetikai összefüggések hálózatának teljes feltárása, megfejtése valójában lehetetlen küldetés, és azt nem lehet csupán két gén variabilitásából levezetni. Érthetően azonban a kiemelten vizsgált és más érintett gének polimorfizmusainak alaposabb megismerése az onkodiabetológiai vagy diabétoonkológiai szemléletmód jegyében az onkológusok,

diabetológusok, endokrinológusok, obezitológusok és más társszakmák jövőbeli közös érdeke, mivel ez az érintett betegek számára újabb esélyt jelenthet egy jobb és hosszabb életre.

Anyagi támogatás: A cikk megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: B. R. J.: Első szerző (levezető szerző), a közlemény törzsszövegét írta. R. P. O., T. Z. J., Cs. M. és M. T. társszerzők, a közleménynek a saját szakterületüket érintő részeit ellenőrizték, azok kiegészítésében működtek közre. R. B. utolsó szerzőként a közlemény egészét ellenőrizte, kiegészítések írásában tevőlegesen is részt vett. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Fall T, Ingelsson E. Genom-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 382: 740–757.
- [2] Basile KJ, Johnson ME, Xia Q, et al. Genetic susceptibility to type 2 diabetes and obesity: follow-up of findings from genome-wide association studies. *Int J Endocrinol.* 2014; 2014: 769671.
- [3] Claussnitzer M, Cho JH, Collins R, et al. A brief history of human disease genetics. *Nature* 2020; 577: 179–189.
- [4] Campbell AM LV. Genetics of obesity. *Aust Fam Physician* 2017; 46: 456–459.
- [5] Beulens JW, Pinho MG, Abreu TC, et al. Environmental risk factors of type 2 diabetes – an exposome approach. *Diabetologia* 2022; 65: 263–274.
- [6] Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 297–310.
- [7] Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia* 2019; 62: 1107–1112.
- [8] Meigs JB. Prediction of type 2 diabetes: the dawn of polygenic testing for complex disease. *Diabetologia* 2009; 52: 568–570.
- [9] McCarthy MI, Hattersley AT. Learning from molecular genetics: novel insights arising from the definition of genes for monogenic and type 2 diabetes. *Diabetes* 2008; 57: 2889–2898.
- [10] Wagner R, Tabák ÁG, Fehlert E, et al. Excessive fuel availability amplifies the *FTO*-mediated obesity risk: results from the TUEF and Whitehall II studies. *Sci Rep.* 2017; 7: 15486.
- [11] Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: a comprehensive review. *C R Biol.* 2017; 340: 87–108.
- [12] 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.
- [13] Kim YJ, Lee HS, Kim YK, et al. Association of metabolites with obesity and type 2 diabetes based on *FTO* genotype. *PLoS ONE* 2016; 11: e0156612.
- [14] Bego T, Čaušević A, Dujčić T, et al. Association of *FTO* gene variant (rs8050136) with type 2 diabetes and markers of obesity, glycaemic control and inflammation. *J Med Biochem.* 2019; 38: 153–163.
- [15] Loos RJ, Yeo GS. The bigger picture of *FTO*: the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10: 51–61.
- [16] Claussnitzer M, Dankel SN, Kim KH, et al. *FTO* obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N Engl J Med.* 2015; 373: 895–907.
- [17] Li H, Kilpeläinen TO, Liu C, et al. Association of genetic variation in *FTO* with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. *Diabetologia* 2012; 55: 981–995.
- [18] Harbron J, van der Merwe L, Zaahl MG, et al. Fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese caucasian adults. *Nutrients* 2014; 6: 3130–3152.
- [19] Srivastava A, Mittal B, Prakash J, et al. Association of *FTO* and *IRX3* genetic variants to obesity risk in north India. *Ann Hum Biol.* 2016; 43: 451–456.
- [20] Rosenquist JN, Lehrer SF, O'Malley AJ, et al. Cohort of birth modifies the association between *FTO* genotype and BMI. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112: 354–359.
- [21] Andreassen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, et al. Low physical activity accentuates the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes* 2008; 57: 95–101.
- [22] Sailer C, Schmid V, Fritsche L, et al. *FTO* genotype interacts with improvement in aerobic fitness on body weight loss during lifestyle intervention. *Obes Facts* 2016; 9: 174–181.
- [23] Kilpeläinen TO, Qi L, Brage S, et al. Physical activity attenuates the influence of *FTO* variants on obesity risk: a meta-analysis of 218,166 adults and 19,268 children. *PLOS Med.* 2011; 8: e1001116.
- [24] Qi Q, Downer MK, Kilpeläinen TO, et al. Dietary intake, *FTO* genetic variants, and adiposity: a combined analysis of over 16,000 children and adolescents. *Diabetes* 2015; 64: 2467–2476.
- [25] Haupt A, Thamer C, Staiger H, et al. Variation in the *FTO* gene influences food intake but not energy expenditure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 194–197.
- [26] Heni M, Kullmann S, Veit R, et al. Variation in the obesity risk gene *FTO* determines the postprandial cerebral processing of food stimuli in the prefrontal cortex. *Mol Metab.* 2014; 3: 109–113.
- [27] Tschritter O, Preissl H, Yokoyama Y, et al. Variation in the *FTO* gene locus is associated with cerebrocortical insulin resistance in humans. *Diabetologia* 2007; 50: 2602–2603. Erratum: *Diabetologia* 2008; 51: 1558.
- [28] Speakman JR, Rance KA, Johnstone AM. Polymorphisms of the *FTO* gene are associated with variation in energy intake, but not energy expenditure. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1961–1965.
- [29] Shahid A, Rana S, Saeed S, et al. Common variant of *FTO* gene, rs9939609, and obesity in Pakistani females. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 324093.
- [30] Illangasekera YA, Kumarasiri RP, Fernando DJ, et al. Association of *FTO* and near *MC4R* variants with obesity measures in urban and rural dwelling Sri Lankans. *Obes Res Clin Pract.* 2016; 10(Suppl 1): S117–S124.
- [31] Martins MC, Trujillo J, Farias DR, et al. Association of the *FTO* (rs9939609) and *MC4R* (rs17782313) gene polymorphisms with maternal body weight during pregnancy. *Nutrition* 2016; 32: 1223–1230.
- [32] Cauchi S, Nead KT, Choquet H, et al. The genetic susceptibility to type 2 diabetes may be modulated by obesity status: implications for association studies. *BMC Med Genet.* 2008; 9: 45.
- [33] Lukács K, Pánczél P, Hosszúfalusi N. Genetics of type 1 diabetes: present and future. [Az 1-es típusú diabetes genetikája: jelen és jövő.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 1731–1740. [Hungarian]
- [34] McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med.* 2010; 363: 2339–2350.

- [35] Gaal Z, Klupa T, Kantor I, et al. Sulfonylurea use during entire pregnancy in diabetes because of *KCNJ11* mutation: a report of two cases. *Diabetes Care* 2012; 35: e40.
- [36] Phani NM, Vohra M, Rajesh S, et al. Implications of critical *PPAR γ 2*, *ADIPOQ* and *FTO* gene polymorphisms in type 2 diabetes and obesity-mediated susceptibility to type 2 diabetes in an Indian population. *Mol Genet Genomics* 2016; 291: 193–204.
- [37] Lan N, Lu Y, Zhang Y, et al. *FTO* – a common genetic basis for obesity and cancer. *Front Genet.* 2020; 11: 559138.
- [38] Zhang C, Bao W, Rong Y, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2013; 19: 376–390.
- [39] McRae JF, Clayton S, Fitzgerald TW, et al. Deciphering developmental disorders study. Prevalence and architecture of the novo mutations in developmental disorders. *Nature* 2017; 542: 433–438.
- [40] Satterstrom FK, Kosmicki JA, Wang J, et al. Large-scale exome sequencing study implicates both developmental and functional changes in the neurobiology of autism. *Cell* 2020; 180: 568–584.e23.
- [41] Jin T, Liu L. The Wnt signaling pathway effector *TCF7L2* and type 2 diabetes mellitus. *Mol Endocrinol.* 2008; 22: 2383–2392.
- [42] Bride L, Naslavsky M, Lopes Yamamoto G, et al. *TCF7L2* rs7903146 polymorphism association with diabetes and obesity in an elderly cohort from Brazil. *Peer J.* 2021; 9: e11349.
- [43] Heni M, Ketterer C, Thamer C, et al. Glycemia determines the effect of type 2 diabetes risk genes on insulin secretion. *Diabetes* 2010; 59: 3247–3252.
- [44] Wagner R, Staiger H, Ullrich S, et al. Untangling the interplay of genetic and metabolic influences on beta-cell function: examples of potential therapeutic implications involving *TCF7L2* and *FFAR1*. *Mol Metab.* 2014; 3: 261–267.
- [45] Li G, Chen Q, Wang L, et al. Association between *FTO* gene polymorphism and cancer risk: evidence from 16,277 cases and 31,153 controls. *Tumour Biol.* 2012; 33: 1237–1243.
- [46] Yang Y, Liu B, Xia W, et al. *FTO* genotype and type 2 diabetes mellitus: spatial analysis and meta-analysis of 62 case-control studies from different regions. *Genes (Basel)* 2017; 8: 70.
- [47] Azzam SK, Alsafar H, Sajini AA. *FTO* m⁶A demethylase in obesity and cancer: implications and underlying molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 3800.
- [48] Li Y, Su R, Deng X, et al. *FTO* in cancer: functions, molecular mechanisms, and therapeutic implications. *Trends Cancer* 2022; 8: 598–614.
- [49] Abdollahi S, Hasanpour Ardekanizadeh N, Poorhosseini SM, et al. Unraveling the complex interactions between the fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene, lifestyle, and cancer. *Adv Nutr.* 2022; 13: 2406–2419.
- [50] Khudheyer Almyah M, Ayyob AN, Al-Badran RA, et al. Screening of exons 4-9 polymorphisms of *FTO* gene in endometrial and ovarian cancers. *Arch Razi Inst.* 2023; 78: 185–193.
- [51] Hernández-Caballero ME, Sierra-Ramírez JA. Single nucleotide polymorphisms of the *FTO* gene and cancer risk: an overview. *Mol Biol Rep.* 2015; 42: 699–704.
- [52] Huang X, Zhao J, Yang M, et al. Association between *FTO* gene polymorphism (rs9939609 T/A) and cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2017; 26: e12464.
- [53] Montazeri F, Hatami H, Fathi S, et al. *FTO* genotype was associated with breast cancer in HER2 negative patients. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 49: 495–498.
- [54] Fathi S, Ahmadzadeh M, Vahdat M, et al. The effect of *FTO* rs9939609 polymorphism on the association between colorectal cancer and dietary fiber. *Front Nutr.* 2022; 9: 891819.
- [55] Gudmundsson J, Sulem P, Steinthorsdottir V, et al. Two variants on chromosome 17 confer prostate cancer risk, and the one in *TCF2* protects against type 2 diabetes. *Nat Genet.* 2007; 39: 977–983.
- [56] Komiya Y, Habas R. Wnt signal transduction pathways. *Organogenesis* 2008; 4: 68–75.
- [57] Zhan T, Rindtorff N, Boutros M. Wnt signaling in cancer. *Oncogene* 2017; 36: 1461–1473.
- [58] Zimmerli D, Hausmann G, Cantú C, et al. Pharmacological interventions in the Wnt pathway: inhibition of Wnt secretion versus disrupting the protein-protein interfaces of nuclear factors. *Br J Pharmacol.* 2017; 174: 4600–4610.
- [59] Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science* 2007; 316: 1341–1345.
- [60] Bánhegyi RJ, Gazdag A, Rác B, et al. Oncodiabetology I. Metabolic and molecular relationships between cancer and diabetes. [Onkodiabetológia I. Metabolikus és molekuláris összefüggések a rosszindulatú daganatok és a cukorbetegség között.] *Orv Hetil.* 2022; 163: 1535–1543. [Hungarian]

(Bánhegyi Róbert János dr.,
Gyula, Semmelweis u. 1., 5700
e-mail: dr.banhegyi.robort@gmail.com)