

Monogenní typ obezity - mutace genu pro MC4R a POMC

**B. Bendlová, L. Dušátková, H. Zamrazilová,
E. Václavíková, L. Kosíková, M. Vaňková,
P. Šrámková, M. Kunešová**

Centrum pro léčbu a diagnostiku obezity, Endokrinologický ústav, Praha
Centrum pro léčbu obezity, OB Klinika, Praha

DNA analýza VII, Praha, 1. 6. 2010

Genetika obezity

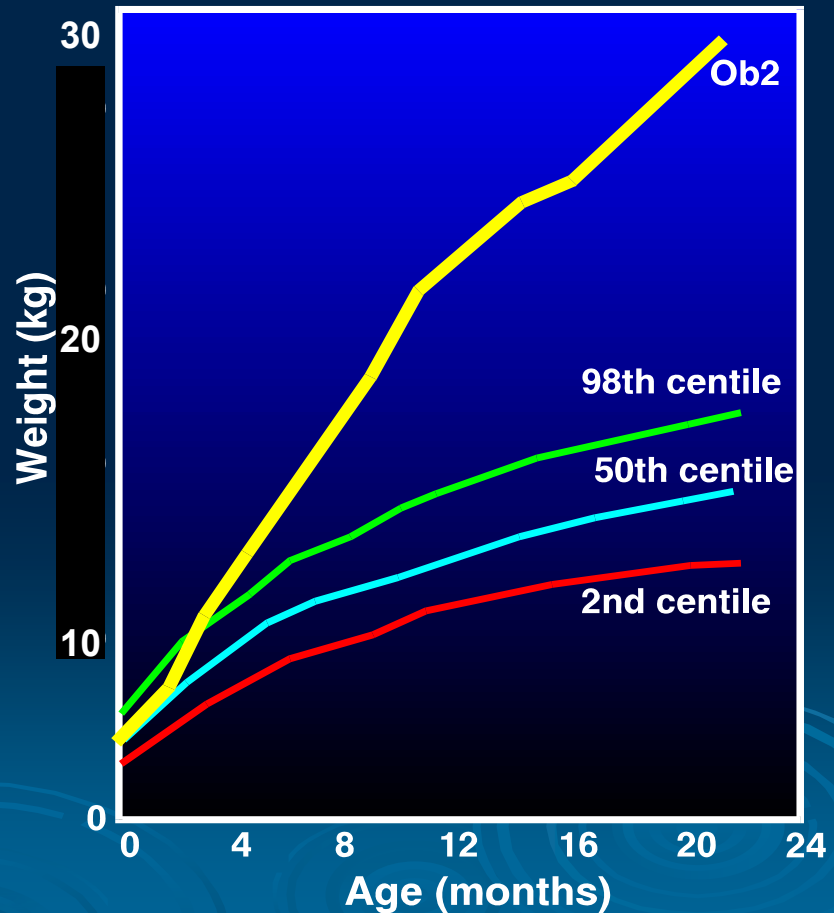
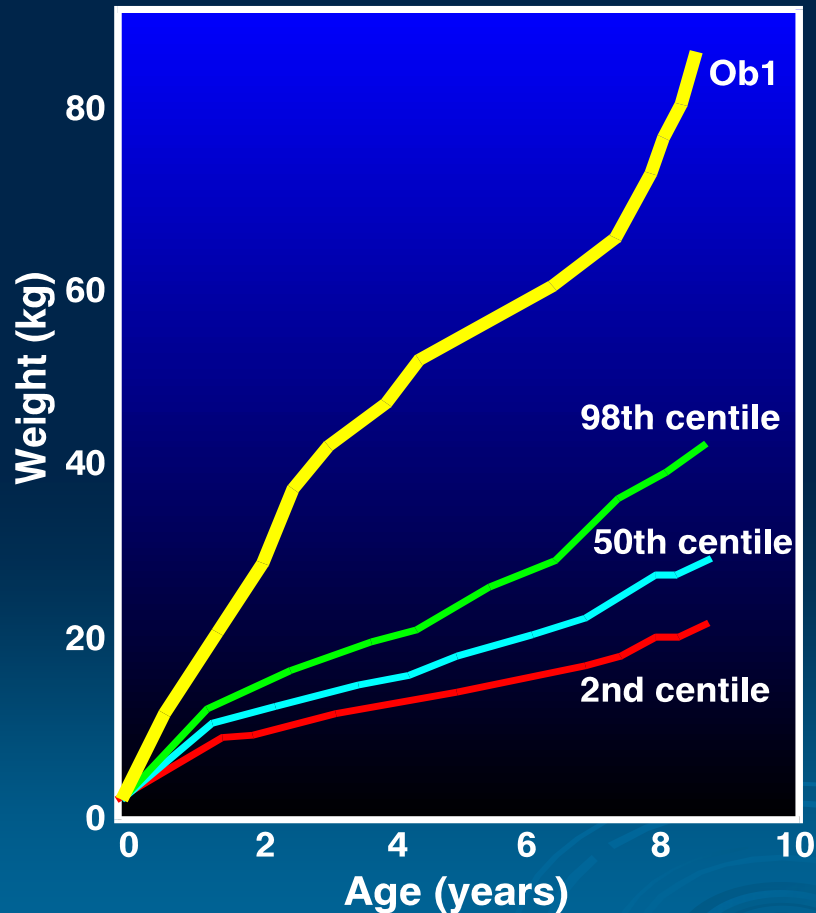
- obezita je multifaktoriálně podmíněné onemocnění vznikající na základě interakce genetických faktorů a vlivů vnějšího prostředí
- naprostá většina případů → polygenní vliv → geny obezigenní vs. leptogenní
- studie kandidátních genů
- známo více než 600 genů a lokusů spojených s fenotypickými projevy obezity

Monogenní obezita

- mutace jediného genu vyvolává extrémní fenotypový projev morbidní obezity vznikající od raného dětství
- manifestace bez vlivu dalších genů či prostředí
- mutace genů kódujících hormony a jejich receptory zapojené do systému regulace příjmu potravy a jídelního chování na úrovni CNS
- ojedinělé případy

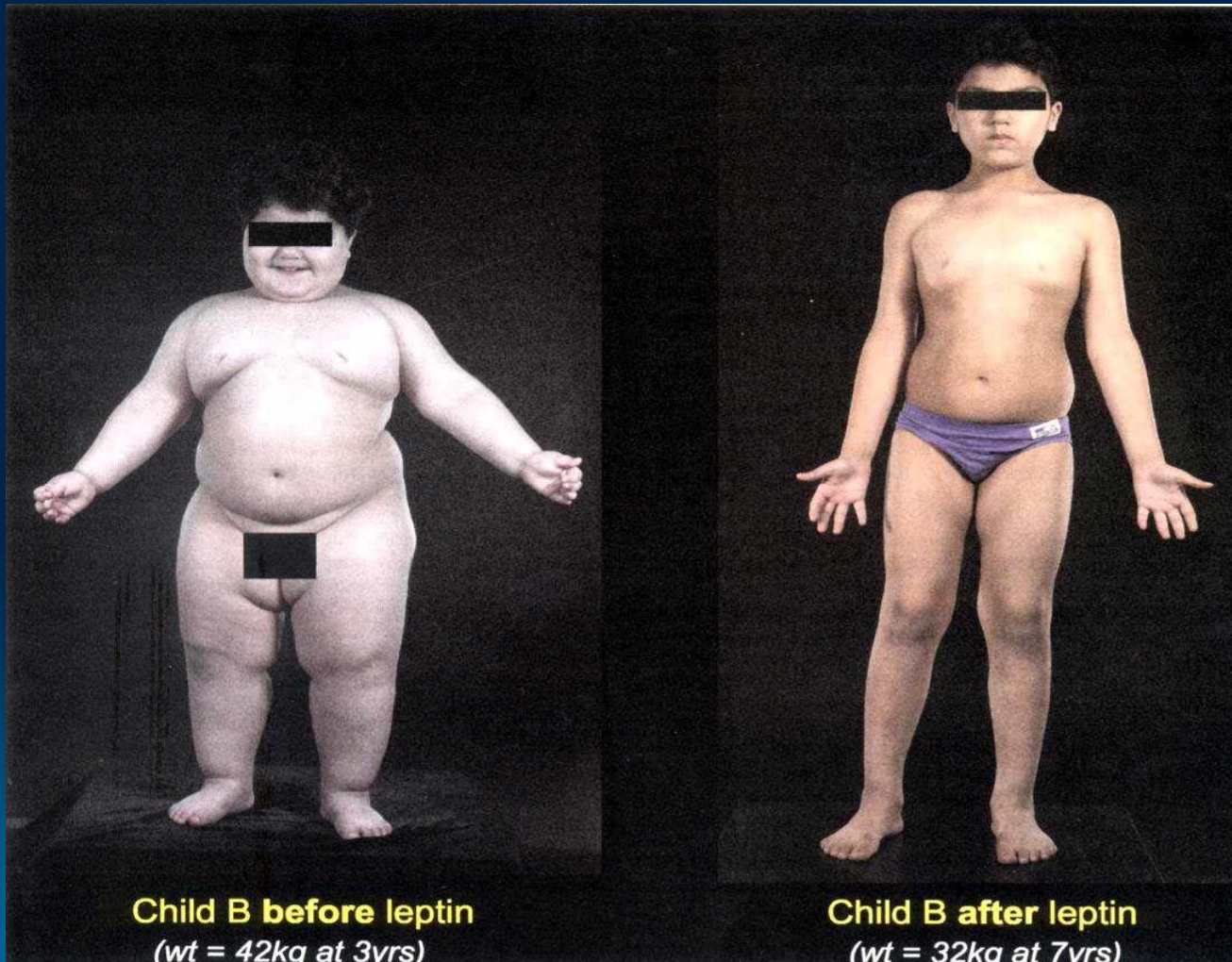
MUTACE GENU LEPTINU JE SPOJENÁ S VROZENÝM DEFICITEM LEPTINU A ČASNOU MANIFESTACÍ OBEZITY

CONGENITAL LEPTIN DEFICIENCY IS ASSOCIATED WITH SEVERE EARLY - ONSET OBESITY IN HUMANS



LEPTIN A JEHO ANALOGA

Terapie leptinem u vrozeného deficitu leptinu



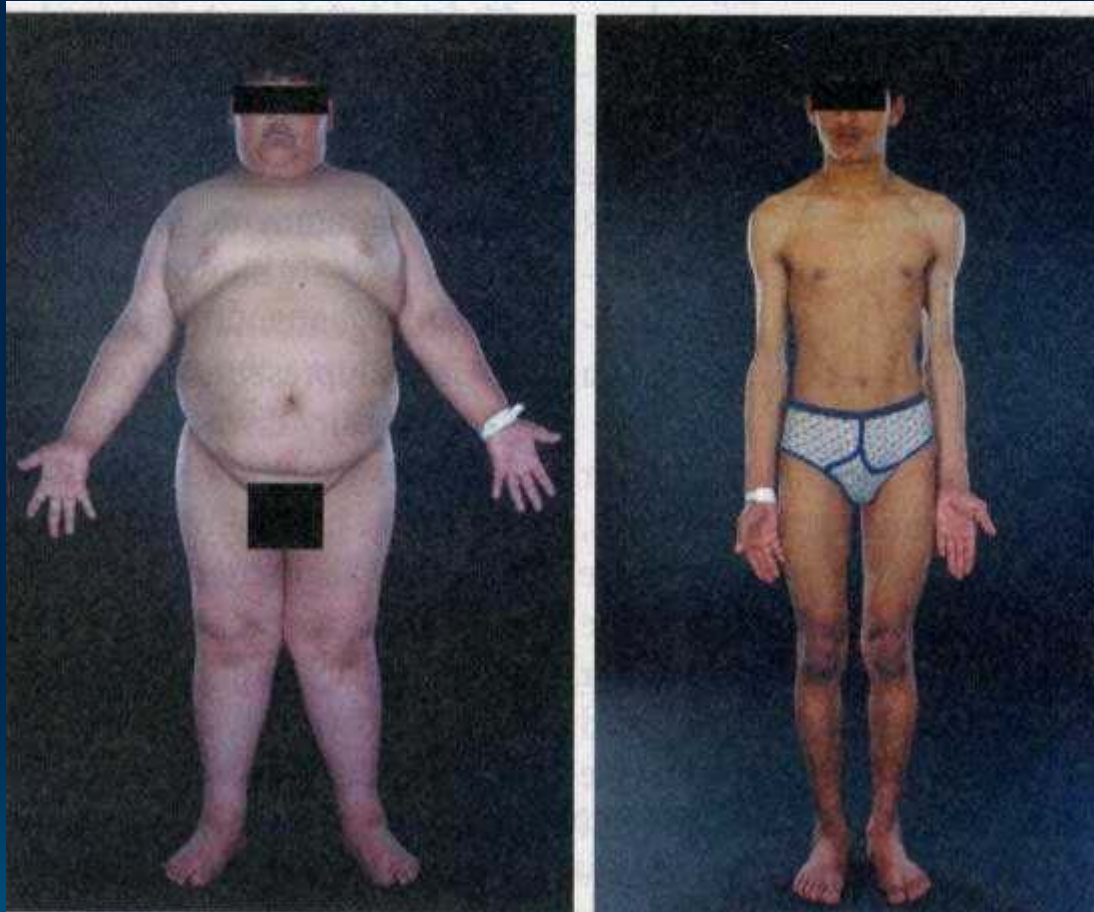
Monogenní obezita

Single Gene Mutations With an Obesity Phenotype	Lokus	Symbol
Corticotropin releasing hormone receptor 1	17q12-q22	CRHR1
Corticotropin releasing hormone receptor 2	7p14.3	CRHR2
G protein-coupled receptor 24	22q13.3	GPR24
Leptin	7q31.3	LEP
Leptin receptor	1p31	LEPR
Melanocortin 3 receptor	20q13.2-q13.3	MC3R
Melanocortin 4 receptor	18q22	MC4R
Neurotrophic Tyrosine Kinase Receptor Type 2	9q22.1	NTRK2
Proopiomelanocortin	2p23.3	POMC
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 1	5q15-q21	PCSK1
Single-minded homolog 1 (Drosophila)	6q16.3-q21	SIM1

MC4R

- MC4R se exprimuje hlavně v hypotalamu v centru sytosti a hladu
- kódován genem s jedním exonem
- lokalizace genu: 18q22
- mutace genu pro MC4R patří k nejčastější příčině těžké obezity – záchyt až u 6% těžce obézních dětí → obezita před 10. rokem, hyperfágie, zvýšená růstová rychlost
- popsány desítky mutací MC4R spojené s fenotypem obezity, variabilní expresivita

MUTACE MC4R - HOMOZYGOT

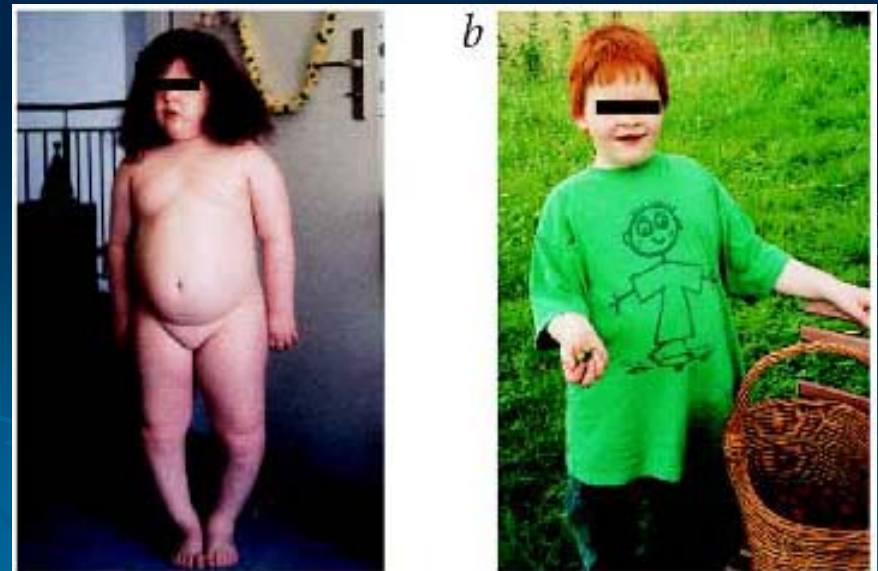


9 let - s MC4R mutací 16 let - bratr bez mutace

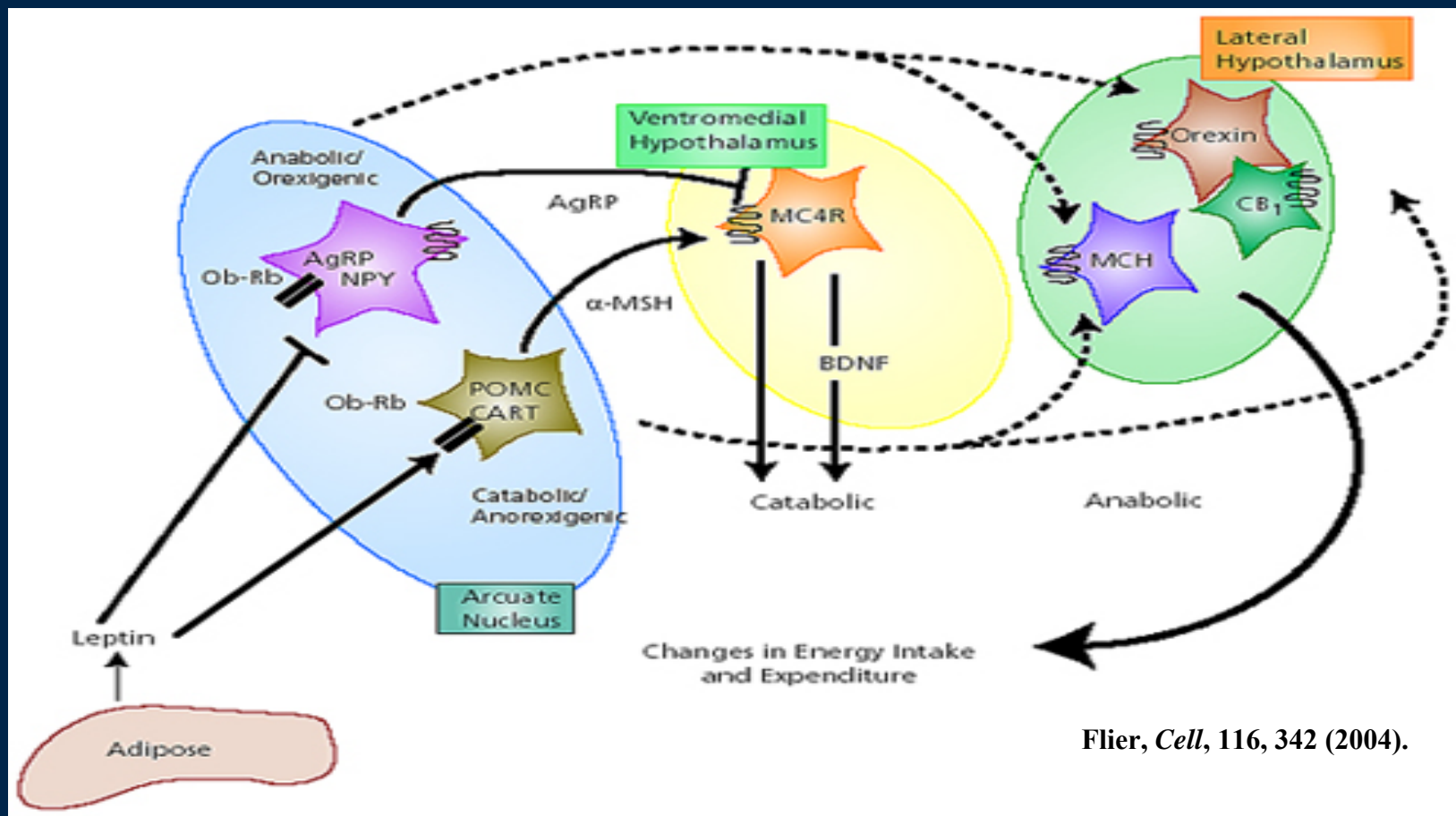
POMC

- POMC polypeptid exprimovaný v hypotalamu (nucleus arcuatus)
- protein kódován genem se 3 exony
- lokace genu: 2p23.3
- mutace nejsou časté
- deficit v homozygotním stavu vzácný

5letá dívka, 3letý chlapec
fenotypový projev → časný vznik
obezity, zrzavé vlasy, světlá
pleť, hyperfágie, deficit ACTH
(Krude et al. 1998)



POMC a MC4R v regulaci energetického příjmu a výdeje



Leptino-melanokortinová dráha: LEP → LEPR → štěpení POMC → alfa MSH → vazba na MC3R a MC4R → aktivace anorexigenních působků → navození pocitu sytosti, potlačení příjmu potravy, zvýšení energetického výdeje

Východiska

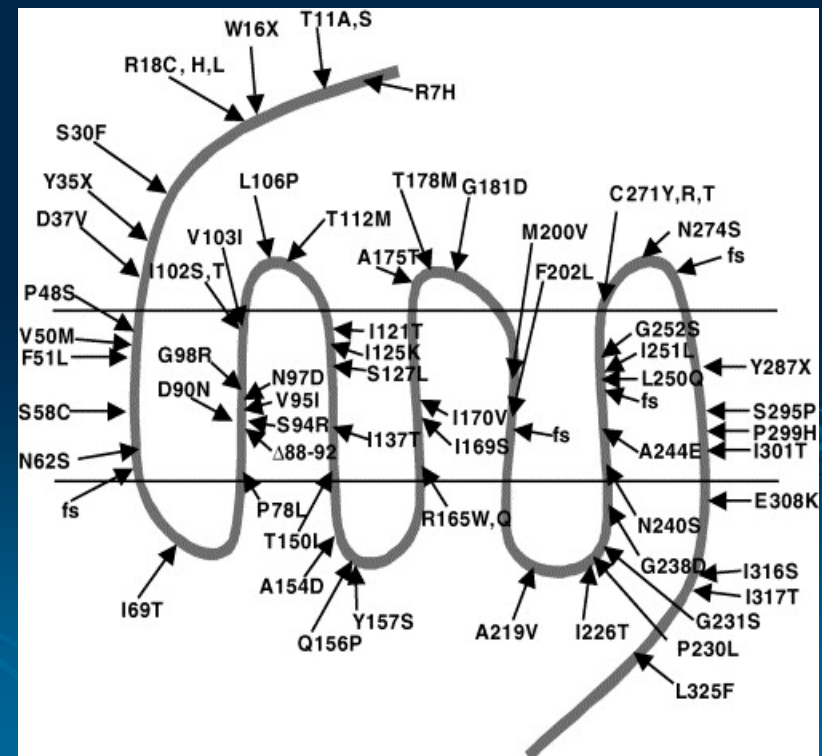
- Endokrinologický ústav v současné době sleduje u pacientů s obezitou, DM 2. typu i zdravé populace řadu polymorfismů tzv. kandidátních genů obezity (PPAR γ , alfa; ADRB2,3; UCP1,2; LEP; LEPR; NMB a jiné)
- Projekt COPAT (Childhood Obesity Prevalence and Treatment)
- Spolupráce s Dr. Aldhoon-Hainerovou (Klinika dětí a dorostu FNKV)
- zájem o problematiku monogenních příčin obezity

MUTACE GENU MELANOKORTINOVÉHO RECEPTORU 4 (MC4R)

- nejčastější monogenní forma obezity
- prevalence u obezity vzniklé v časném dětství 0.5-6.0 %, v kohortě z ČR: 2.4%
- missense, frameshift, in frame deletion, nonsense mutations

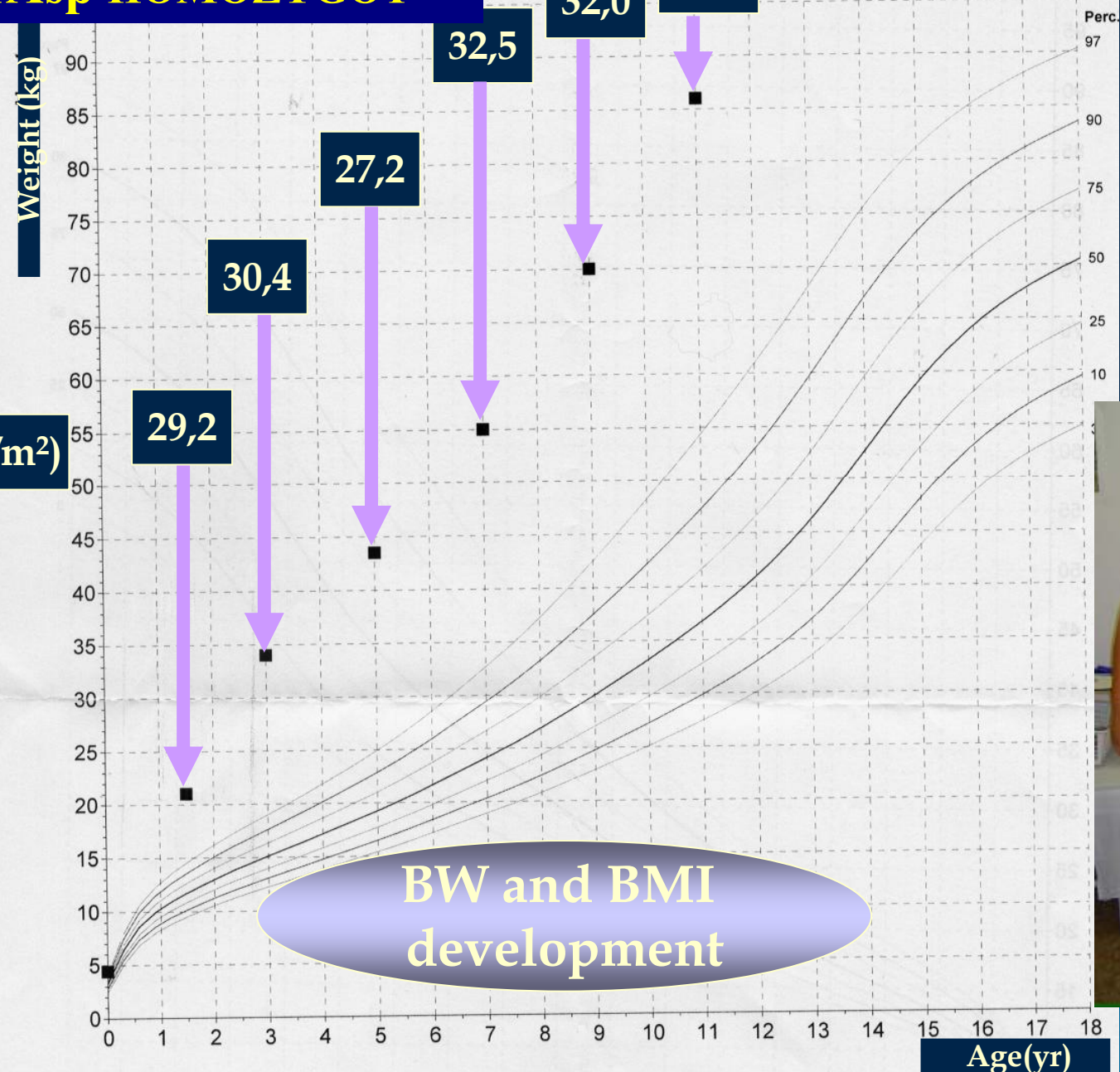
MC4R MUTACE V ČESKÉM SOUBORU OBÉZNÍCH DĚTÍ (I. Hainerová J Clin Endocrinol Metab 2007)

Mutace	Pohlaví (Ž/M)	Věk (roky)	Počátek (roky)
Arg7Cys*	M	17	5
Ser19fsdelA	Ž	11	3
Cys84Arg*	Ž	13	11
Gly181Asp	M	15	<1
Phe51Leu	M	14	3
Phe51Leu	Ž	17	3
Ser127Leu	M	6	3



* nová

Mutace MC4R MUTACE Gly181Asp HOMOZYGOT



BMI (kg/m²)

Weight (kg)

BW and BMI development



Age(yr)

Cíle

- zavedení a optimalizace metodik spojených se screeningem kódujících úseků v genech pro POMC a MC4R (PCR, sekvenace)
- provedení screeningu u vytypovaných jedinců odpovídajících svým fenotypovým projevem a rodinnou anamnézou možnému nosičství mutace genech pro POMC a MC4R

Soubor

pacienti s extrémní obezitou navštěvující:

- Centrum pro léčbu a diagnostiku obezity, EÚ
- Centrum pro léčbu obezity, OB Klinika, Praha

kritéria pro výběr do souboru:

- BMI nad 45 kg/m² (III. stupeň – morbidní obezita)
- vznik obezity v dětství
- obezita vyskytující se v rodině alespoň u jednoho z rodičů

Soubor

	N	Věk (roky)	TV (cm)	TH (kg)	BMI (kg/m ²)	TH 20 (kg)	Redukce
Ž	39	44,6±13,8	167,8±6,3	145,1±18,3	51,7±5,9	95,6±23,4	4x
M	8	41,1±12,8	175,4±5,3	169,1±22,8	53,7±1,2	107,8±23,1	4x

	EP (kJ)	Tuk (%)	Bílkoviny (%)	Cukry (%)	EI – restrain	EI - disinhibice	EI-hlad	Beck
Ž	8144,8±2385,5	35,9±5,8	15,2±2,2	48,9±5,9	6,9±4,2	6,9±3,5	3,9±2,7	16,2 ±9,8
M	9202,7 ±3333,3	34,6 ±5,2	15,5 ±2,5	50,5±6,6	11,2±1,9	5±3,9	3,3±2,6	8,6±8,3

Metodika

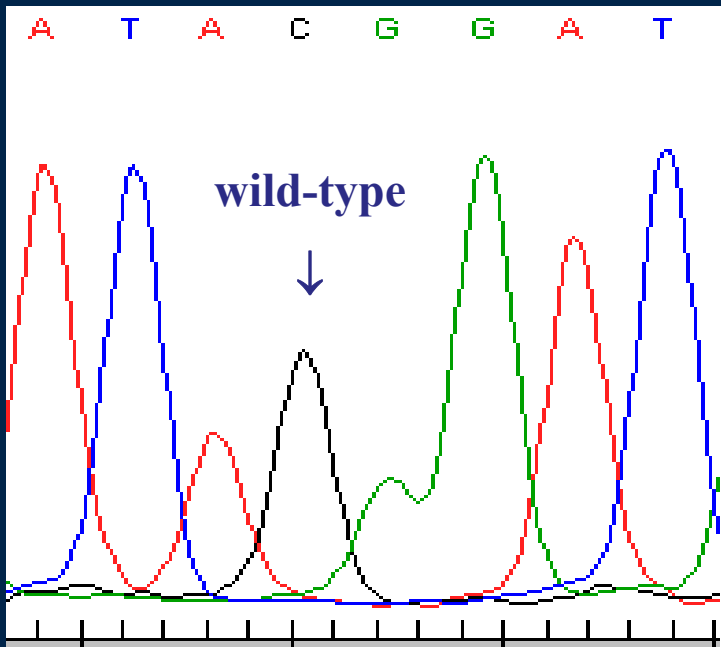
- sekvenace provedena na přístroji CEQ 8000, Beckman Coulter
- sekvenované vzorky porovnávají se sekvencí normální alely
- POMC – kódován 3 exony, sekvenace v celé délce
- MC4R - kódován 1 exonem, sekvenace v celé délce

POMC

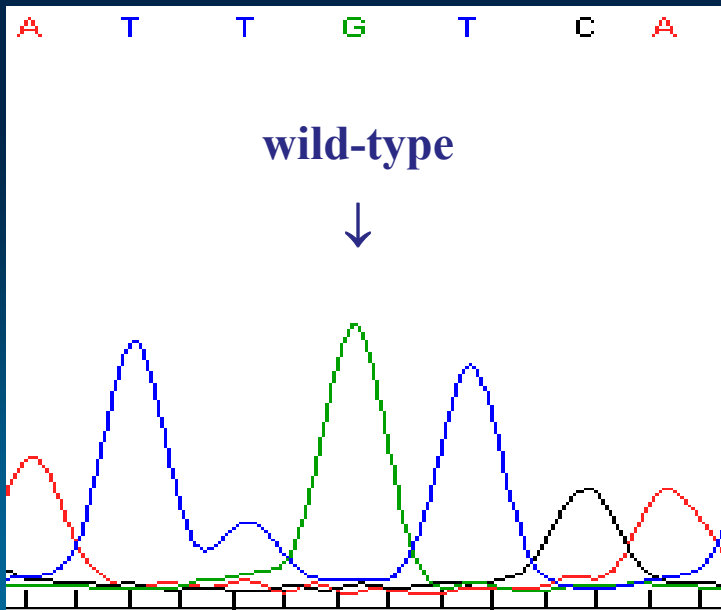
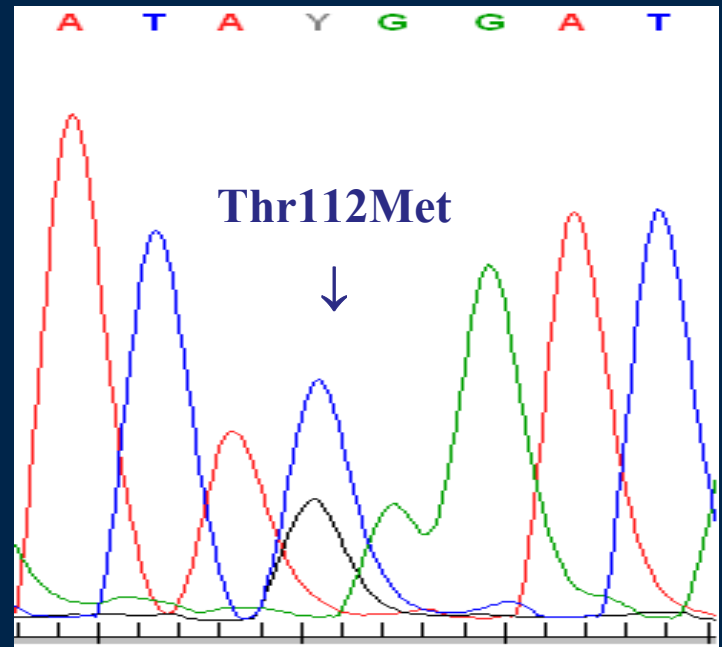
nebyly nalezeny žádné nové ani již publikované mutace či polymorfismy



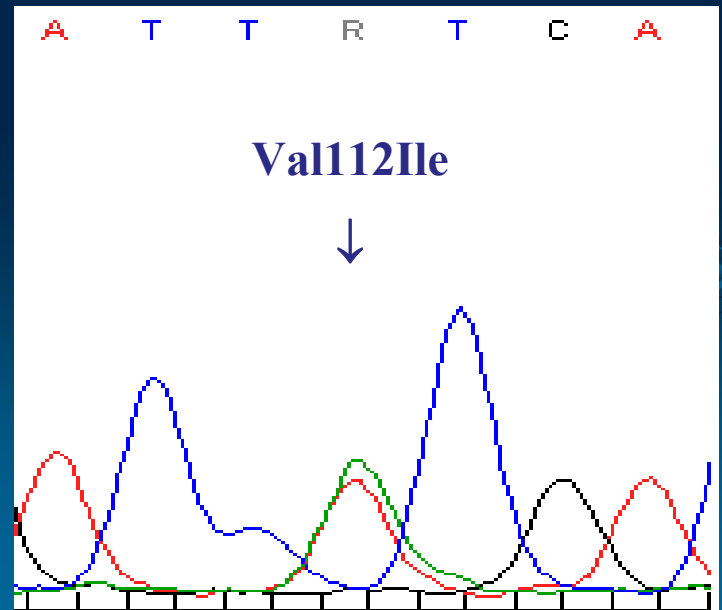
MC4R



Thr112Met



Val103Ile



MC4R Val103Ile (G307A)

- žena, 41 let, heterozygotní varianta
- TV: 172 cm, TH: 160,8 kg, BMI: 54,1 kg/m²
- obezita od dětství
- TH ve 20ti letech: 100 kg
- max. TH v dospělosti: 167 kg
- x pokusů o redukci, nejvíce 10 kg
- obezita v rodině: oba rodiče
- EI: restrikce 14, disinhibice 0, hlad 0; Beck: 2
- EP: 10 402 kJ (tuky 34 %, sacharidy 49,7 %, bílkoviny 16,3 %)

MC4R Thr112Met (C335T)

- žena, 40 let, heterozygotní varianta
- TV: 165 cm, TH: 132 kg, BMI: 48,5 kg/m²
- TH ve 20ti letech: 85 kg
- max. TH v dospělosti: 139 kg
- 2 pokusy o redukci, nejvíce 19 kg
- obezita v rodině: matka
- EI: restriktce 10, disinhibice 2, hlad 3; Beck: 1
- EP: 8954kJ (tuky 34,7 %, sacharidy 50,8 %,
bílkoviny 14,5 %)

Závěr

- zavedení sekvenace kódujících oblastí genů pro POMC a MC4R
- zachycení polymorfismu Thr112Met a Val103Ile genu pro MC4R
- nenalezli jsme žádné nové mutace v genu pro MC4R ani v genu pro POMC

Děkuji za pozornost

