

FTO lookus ja selle seos rasvumisega

Reedik Mägi¹

Kogu genoomi assotsiatsiooniuringud on edukalt tuvastanud tuhandeid geneetilisi assotsiatsioone väga paljude erinevate haigustega. Paraku ei asu valdav osa seostunud geneetilistest variantidest DNA kodeerivas järjestuses ning ning nende mõju geenide avaldumisele on regulatoorne. See tähendab, et leitud geneetiline variant ei pruugi olla seotud füüsiliselt lähima geeniga, vaid selle mõju võib avalduda hoopis mõnel kaugemal paikneval geenil. Hiljutised tööd on näidanud, et rasvumisega seotud geneetilised variandid FTO (ingl *fat mass and obesity-associated protein*) geeni regioonis mõjutavad hoopis naaber geenide IRX3 ja IRX5 ekspressiooni. Need on olulised kesknärvisüsteemi arengut mõjutavad geenid, mille ekspressioon on seotud kehamassi ja rasvasisaldusega. Sellised teedrajavad uuringud aitavad lahti mõtestada suurtes assotsiatsiooniuringutes leitud geneetiliste variantide mõju ning aitavad tulevikus paremini mõista erinevate haiguste taga olevaid bioloogilisi mehhanisme.

Eesti Arst 2016;
95(7):437–440

Saabunud toimetusse:
08.12.2015
Avaldamiseks vastu võetud:
02.03.2016
Avaldatud internetis:
29.08.2016

¹ TÜ Eesti geenivaramu

Kirjavahetajaautor:
Reedik Mägi
reedik.magi@ut.ee

Võtmesõnad:
FTO, IRX3, IRX5, rasvumine,
geneetika

KOGU GENOOMI ASSOTSIATSIIONIURINGUD

Kogu genoomi assotsiatsiooniuringutega on nüüdseks tuvastatud üle kümne tuhande geneetilise variandi, mis on seotud komplekshaiguste ja mitmesuguste muude tunnustega, näiteks kehamassiindeksi (KMI), süstoolse ja diastoolse vererõhu, vereglükoosi ja -insuliini tasemega (1). Enamasti on tegemist geneetiliste variantidega, mille mõju eraldiseisvalt uuritava tunnusele on väike (riskide suhe vahemikus 1,2–1,61) (2), ent uurides neid koos nn polügeenses riskiskooris, on võimalik kirjeldada ära märkimisväärne osa tunnuse geneetilisest varieeruvusest (3). Seega võiksid sedasorti uuringud aidata ennustada haigusriske ning mõista paremini haiguste geneetilisi tekkemehhanisme.

Paraku asub valdav osa kogu genoomi assotsiatsiooniuringutes tuvastatud geneetilistest variantidest väljaspool geenide kodeerivaid osi ja seetõttu ei mõjuta otseselt valgusünteesi. See viitab asjaolule, et pigem on tegemist regulatoorsetes piirkondades asuvate variantidega, mis mõjutavad tunnust hoopis geenide avaldumist reguleerides. Seetõttu ei pruugi tavapärane assotsieerunud variantide seostamine lähima geeniga olla õige lähenemine, kuna uuritav variant võib olla seotud hoopis mõne teise kaugemal asuva geeni avaldumisega (4). Ka võib seos konkreetse geeni avaldumisega olla tuvas-tatav vaid haiguse või tunnuse jaoks olulistest

kudedes (5). Lisaks teeb ülesande veelgi keerulisemaks see, et assotsiatsiooniuringutes ei tuvastata seost mitte ühe eraldiseisva geneetilise variandiga, vaid samas lookuses võib omavahel geneetiliselt aheldunud ja uuritava tunnusega seotud variante olla sadu.

Artikli eesmärk on anda ülevaade mitmete tunnustega seotud FTO geeni regioonist ja nende assotsiatsioonide bioloogilistest mehhanismidest.

FTO GEENI AJALUGU

FTO geen tuvastati 1999. aastal hiirel kokkukasvanud varvaste (ingl *Ft – fused toes*) fenotüüpi uurides. Geenilõksu (ingl *exon trapping*) meetodit kasutades leitud geen sai nimeks *Fatso* (lühend FTO) oma suuruse tõttu – autorid hindasid selle suuruseks vähemalt 250 kb (6). Arvestades seda, millises embrüonaalses arenguetapis see geen ekspresseerus, pakkusid artikli autorid, et FTO võiks olla seotud programmeeritud rakusurma, jässete ja näokolju arengu ning parema ja vasaku kehapoole asümmeetriaga. Inimesel asub FTO geen 16. kromosoomi lühikeses õlas ning on rohkem kui 400 000 aluspaari pikkune, sisaldades 9 eksonit. Pärast assotsiatsiooniuringuid, mis sidusid FTO geeni rasvumisega, on geeni ametlikuks nimetuseks „rasvamassi ja rasvumisega seotud geen” (ingl *Fat Mass- and Obesity-Associated gene*).

Inimgenoomiprojekt, kus kaardistati inimeste täielik genoom koos selles leiduvate

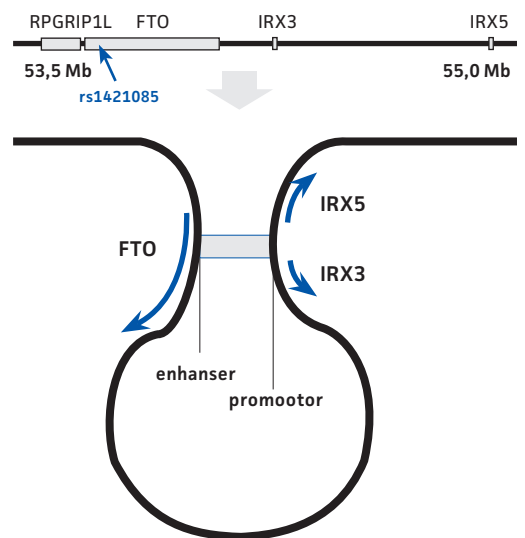
sagedasemate varieeruvate positsioonidega, on koos genotüpiseerimise odavnemisega teinud võimalikuks kogu genoomi suuremahuliste assotsiatsiooniuringute tegemise. Selliste juhtkontroll- või kohort-uringute abil saab leida uuritava tunnusega seotud geneetilisi variante.

FTO SEOS ANTROPOMEETRIILISTE TUNNUSTE JA HAIGUSTEGA

Juba 2007. aastal tuvastati II tüüpi diabeedi uuringute raames FTO intronist geneetilise variandi rs9939609 seos KMI ja ülekaalulisusega (7). Leiti, et inimesed, kes kandsid kahte riski suurendavat alleeli, olid keskmiselt umbes kolm kilogrammi raskemad kui inimesed, kellel riskialleele polnud, ning lisaks oli riskialleele kandvatel inimestel 1,67 korda suurem šans rasvumiseks. Viidatud uuringus kasutati Suurbritanniast ja Ameerika Ühendriikidest kogutud valgenahaliste inimeste andmeid, ent hilisemad uuringud on sama seose leidnud ka paljudes teistes erineva etnilise taustaga populatsioonides (8–11). Kuigi FTO geenivariantide seos II tüüpi diabeediga kadus pärast kehamassiindeksi mõju arvesse võtmist, on hilisemates töödes leitud, et ka sõltumatult KMI-st on olemas seosed II tüüpi diabeediga (12). Sellest hoolimata on siiski vaieldav, kas FTO geneetilised variandid mõjutavad rasvumisest sõltumatult II tüüpi diabeedi teket või on hoopis tegemist rasvumise kõrvalmõjuga, mis pole tuvastatav läbilõikeuuringus, kus KMI-d on mõõdetud vaid ühel ajahetkel (13).

Paljudes järgnevates uuringutes on FTO geenivariante seostatud ka muude rasvumisega seotud haigustega, sealhulgas rinnavähi (14), polütsüstiliste munasarjade sündroomi (15), aordiklapi stenoosi (16) ja Alzheimeri tõvega (17) ning ka näiteks C-reaktiivse valgu tasemega (18). Lisaks on näidatud FTO geenivariantide seost organismi ööpäevase rütmiga, mida on ka omakorda eelnevalt seostatud rasvumisega ning mis on üks võimalikke FTO ja rasvumise seose taga olevaid bioloogilisi mehhanisme (19).

Sarnaselt suurema osa kogu genoomi assotsiatsiooniuringutest leitud geneetiliste variantidega ei olnud viimase ajani teada, kuidas FTO geeniregioonis olevad geneetilised variandid rasvumist mõjutavad. Hiljuti tehtud tööde tulemusel on leitud, et tegelikult mõjutavad need variandid hoopis homeojärjestust sisaldavate naaber geenide



Joonis 1. FTO lookus. Geneetilised variandid FTO geenis reguleerivad IRX3 ja IRX5 geenide ekspressiooni rs1421085 ühenukleotiidse muutuse kaudu, mis rikub ARID perekonna transkriptsioonifaktorite kinnitumiseks vajaliku konserveerunud järjestuse.

IRX3 ja IRX5 ekspressiooni ning asuvad geeni IRX3 regulatoorses alas (20–22) (vt joonis 1). Smemo jt töös leiti geeni IRX3 ekspressiooni ja hiirte kehamassi vahel otsene seos, mis tulenes peamiselt baasainevahetuse taseme muutusest ning valgete rasvarakkude muutmiseest beeži rasvkoe rakkudeks (21).

VALGE, BEEŽ JA PRUUN RASVKUDE

Inimese organismis leidub lisaks valgele rasvkoele ka pruuni rasvkude, mis saab oma tumedama värvuse tänu mitokondrite suurele sisaldusele ning mille funktsiooniks on energia säilitamise asemel pigem selle põletamine ja seeläbi sooja tootmine. Vastsündinutel on pruuni rasvkude kuni 5% kogu rasvkoest ja see kaitseb neid võimaliku alajahtumise eest. Täiskasvanud inimestel leidub pruuni rasva väheses koguses rinnal ja kaelal ning selle otstarve pole teada, ent lisaks sellele leidub valges rasvkoes ka nn beeže rasvkoe rakke, mille lõhustumisel sarnaselt pruunide rasvarakkudega vabaneb kiiresti palju energiat (23).

Rasvkude suudab rasvhapped nii talletada kui ka energia tootmiseks oksüdeerida: rasvarikka dieedi korral hakkab valge rasvkude energiat talletama triglütseriididena, ent beežid ja pruunid rasvarakud pigem kasutavad energiat termogeneesiks. Seega aitab beežide rasvarakkude suurem hulk

rasvkoos energiast kiiremini kulutada ja võiks ära hoida rasvade organismi ladestumise. Sarnaselt leidsid ka Claussnitzer jt oma töös, et variandi rs1421085 ühenukleotiidne muutus T → C rikkus konserveerunud järjes- tuse, millele kinnituvad ARID perekonna transkriptsioonifaktorid ja mis omakorda viis IRX3 ja selle kõrval oleva IRX5 geeni ekspressiooni kahekordistumiseni varajases adipotsüütide diferentseerumise staadiumis, mistõttu tekkis rohkem valgeid ja vähem beeže adipotsüüte (22). Kui autorid parandasid rikutud ARID5B motiivi, kasutades uut CRISPR-Cas9 järjestuste parandamise tehnoloogiat, hakkasid valged rasvarakud muutuma pruuniks ning suunasid rohkem energiast termogeneesi. Uuringu tegijad järeldasid, et uuritav mutatsioon on seotud adipotsüütide termogeneesi reguleerimisega, ning sellel on oluline mõju energia kasutamisele ja talletamisele.

KESKNÄRVISÜSTEEMI ROLL

Senistes suurtes KMI ja kogu genoomi analüüsidest leitud geneetilised variandid on ennekõike seotud geenidega, mis ekspresseeruvad kesknärvisüsteemis (24, 25). Lisaks isu kontrollivale hüpotalamusele ja ajuripatsile on leitud geneetiliste variantidega seostatud geenid ekspresseerunud ka hipokampuses ja limbilises süsteemis,

mis mõjutavad õppimisvõimet, mälu, emotsioone ja kognitiivseid võimeid (25).

Smemo jt näitasid, et geen IRX3 on ekspresseerunud nii hüpotalamuses kui ka erinevates mesenhüümist arenenud rakkudes (kaasa arvatud rasvkoos rakkudes), kus see mõjutab ennekõike ööpäevaringset energia- kulu (21). See avastus on mõnevõrra vastu- olus senise arvamusega, et FTO regioonis olevad geneetilised variandid on ennekõike seotud suurenenud energiatarbimisega ja mitte niivõrd selle kulutamise (26). Loomulikult pole need tulemused üksteist välistavad ja suure tõenäosusega mõjutavad KMI uuringutes leitud geneetilised variandid nii kesknärvisüsteemi kui ka rasvkoosrakke, reguleerides korraga nii energia tarbimist kui ka selle kulutamist.

KOKKUVÕTE

Assotsiatsiooniuuringute käigus tuvasta- tavate sagedaste geneetiliste variantide mõju tunnustele on väike ja seeläbi on nad üksikuna kasutades ebasobivad haiguste prognoosimiseks. Sellest hoolimata näitavad artiklis refereeritud tööd FTO lookuse näitel, et selliseid seoseid tuleb edasi uurida ning et on võimalik leida geneetiliste varian- tide mõjutatud bioloogilisi mehhanisme. Võib loota, et sarnaselt suudetakse lahti mõtestada kõik viimase kümnendi jooksul

TERMINITE SELGITUSED

Enhanser (ingl *enhancer*) – eukarüootne DNA-järjestus, mis võimendab transkriptsiooni ühel või mõnel geenil, isegi kui ta asetseb transkribeeritavatest geenidest kaugel.

Geneetiline aheldus – olukord, kui kromosoomil lähedastikku asuvate geneetiliste variantide alleelid päranduvad meiosis sagedamini koos, kui võiks eeldada juhuslikult.

Geneetiline variant – varieeruv positsioon genoomis, millel on kaks või rohkem alternatiivset alleeli. Sagedasemateks geneetilisteks variantideks on SNPd – ühenukleotiidsed polümorfismid –, kus üks nukleotiid DNA järjestuses on asendunud teisega.

Homeojärjestus (ingl *homeobox*) – kõikidel loomadel esinev arengugeenidele iseloomulik DNA järjestus.

Intron – geenis olev nukleotiidne järjestus, mida ei kasutata valgu kodeerimiseks ja mis eemaldatakse RNA splaissimise käigus.

Lookus (ld *locus*) – identifitseeritav asukoht genoomis.

Komplekshaigus – haigus, mille tekkimist mõjutab palju sõltumatuid geneetili- si variante (polügeenne haigus), keskkonnategurid ning geneetiliste variantide ja keskkonnategurite koosmõju.

Mesenhüüm – looteline sidekude.

Promootor (ingl *promoter*) – nukleotiidjärjestus, millega seonduvad transkriptsioonitegurid ja RNA polümeraas, et kutsuda esile transkriptsiooni.

Kogu genoomi assotsiatsioonianalüüs – uuring, kus testitakse väga paljude geneetiliste variantide seost uuritava tunnusega.

leitud geneetilised haigusseosed ning sellega astutakse samm lähemale komplekshaiguste põhjuste väljaselgitamisele.

TÄNUSÕNAD

Tänan Triin Laisk-Podarit, Vallo Volket, Ants Kurge ja Lauri Laanistot paranduste ja kommentaaride eest.

VÕIMALIKU HUVIDEKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikli autoril puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

FTO locus and its association with obesity

Reedik Mägi¹

Genome-wide association studies have been a successful approach for identifying novel disease associated genetic loci. However, the vast majority of discovered genetic associations are located in the non-coding regulatory regions of the genome, which means that it is not very straightforward to identify the causal gene behind the association. Recent studies have shown that obesity-linked variants in the FTO region affect the gene expression of neighbouring homeobox *IRX3* and *IRX5* genes, which play an important role in the early stages of neural development and the expression of which is related to body weight and composition. This kind of breakthrough studies will provide a strategy for interpreting the results of genome-wide association research, as well as will ensure a better understanding of the biological mechanisms behind diseases.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Welter D, MacArthur J, Morales J, et al. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Res* 2014;42:D1001–6.
2. Hindorf LA, Sethupathy P, Junkins HA, et al. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association

loci for human diseases and traits. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:9362–7.

3. Stahl EA, Wegmann D, Trynka G, et al. Bayesian inference analyses of the polygenic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Genet* 2012;44:483–9.
4. Westra H-J, Peters MJ, Esko T, et al. Systematic identification of trans eQTLs as putative drivers of known disease associations. *Nat Genet* 2013;45:1238–43.
5. Ardlie KG, Deluca DS, Segre AV, et al. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: Multitissue gene regulation in humans. *Science* 2015;348:648–60.
6. Peters T, Ausmeier K, Rütter U. Cloning of Fatso (Fto), a novel gene deleted by the fused toes (Ft) mouse mutation. *Mamm Genome* 1999;10:983–6.
7. 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;4:889–95.
8. Chang Y, Liu P, Lee W, et al. Common Variation in the fat mass and and modulates BMI in the chinese population. *Diabetes* 2008;57:2245–52.
9. Adeyemo A, Chen G, Zhou J, et al. FTO genetic variation and association with obesity in West Africans and African Americans. *Diabetes* 2010;59:1549–54.
10. Chauhan G, Tabassum R, Mahajan A, et al. Common variants of FTO and the risk of obesity and type 2 diabetes in Indians. *J Hum Genet* 2011;56:720–6.
11. Villalobos-Comparán M, Flores-Dorantes MT, Villarreal-Molina MT, et al. The FTO gene is associated with adulthood obesity in the mexican population. *Obesity* 2008;16:2296–301.
12. Legry V, Cottel D, Ferrières J, et al. Effect of an FTO polymorphism on fat mass, obesity, and type 2 diabetes mellitus in the French MONICA Study. *Metabolism* 2009;58:971–5.
13. Meyre D. Is FTO a type 2 diabetes susceptibility gene? *Diabetologia* 2012;55:873–6.
14. Kakkalmani V, Yin N, Sadim M, et al. The role of the fat mass and obesity associated gene (FTO) in breast cancer risk. *BMC Med Genet* 2011;12:52.
15. Song DK, Lee H, Oh J-Y, Hong YS, Sung Y-A. FTO gene variants are associated with PCOS susceptibility and hyperandrogenemia in young Korean women. *Diabetes Metab J* 2014;38:302–10.
16. Thron C, Akhyari P, Godehardt E, Lichtenberg A, Rütter U, Seehaus S. FTO is associated with aortic valve stenosis in a gender specific manner of heterozygote advantage: a population-based case-control study. *PLoS One* 2015;10:e0139419.
17. Keller L, Xu W, Wang H-X, Winblad B, Fratiglioni L, Graff C. The obesity related gene, FTO, interacts with APOE, and is associated with Alzheimer's disease risk: a prospective cohort study. *J Alzheimer's Dis* 2011;23:461–9.
18. Fisher E, Schulze MB, Stefan N, et al. Association of the FTO rs9939609 single nucleotide polymorphism with C-reactive protein levels. *Obesity* 2009;17:330–4.
19. Wang C, Shie S, Hsieh I, Tsai M. Biochemical and biophysical research communications FTO modulates circadian rhythms and inhibits the CLOCK-BMAL1-induced transcription. *Biochem Biophys Res* 2015;1:1–7.
20. Rask-Andersen M, Almén MS, Schiöth HB. Scrutinizing the FTO locus: compelling evidence for a complex, long-range regulatory context. *Hum Genet* 2015;134:1183–93.
21. Smemo S, Tena JJ, Kim K-H, et al. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with *IRX3*. *Nature* 2014;507:371–5.
22. Claussnitzer M, Dankel SN, Kim K-H, et al. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N Engl J Med* 2015;373:895–907.
23. Harms M, Seale P. Brown and beige fat: development, function and therapeutic potential. *Nat Med* 2013;19:1252–63.
24. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42:937–48.
25. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature* 2015;518:197–206.
26. Tung YCL, Yeo GSH, O'Rahilly S, Coll AP. Obesity and FTO: changing focus at a complex locus. *Cell Metab* 2014;20:710–8.

¹ Estonian Genome Center, University of Tartu, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Reedik Mägi
reedikm@gmail.com

Keywords:
FTO, *IRX3*, *IRX5*, obesity,
genetics