

Wybrane polimorfizmy genu *UCP1*, badanie ich znaczenia funkcjonalnego i związku z ryzykiem wystąpienia otyłości i zespołu metabolicznego

Zespół metaboliczny (MetS), a wraz z nim wszystkie choroby wchodzące w skład tego schorzenia m.in. otyłość, zaburzona gospodarka cukrowa czy lipidowa, występowanie T2DM oraz podwyższone ciśnienie tętnicze, to poważny problem dotyczący milionów osób na całym świecie. Pomimo postępu w diagnostyce, leczeniu oraz prewencji, zaburzenia metaboliczne są nadal główną przyczyną śmierci w krajach wysoko rozwiniętych. W dobie epidemii otyłości, badacze na całym świecie od lat starają się jak najlepiej poznać mechanizm powstawania, funkcjonowania i regulacji tkanki tłuszczowej u człowieka. U ssaków tkankę tłuszczową można podzielić na: białą (WAT) oraz brunatną (BAT). WAT odpowiedzialna jest głównie za magazynowanie tłuszczu, natomiast funkcją BAT jest akumulacja energii oraz jej dystrybucja w postaci ciepła w procesie termogenezy bezdrzeniowej. Białkiem odpowiedzialnym za rozpraszanie energii w mitochondriach jest białko termogenina 1 – UCP1.

Istnieje wiele czynników modulujących aktywność termogeniczną BAT, tym samym wpływających na powstawanie białka UCP1, np. ekspozycja na zimno czy styl życia. Stymulacja receptorów β 3-adrenergicznych (np. przez norepinefrynę) powoduje aktywację cykazy adenylnowej oraz wzrost stężenia cAMP, co zapoczątkowuje lipolizę i uwolnienie wysoce specyficznych regulatorów ekspresji i funkcji białka UCP1 w organizmie. Obecność wariantów genetycznych w obrębie genu *UCP1* może wpływać na poziom transkrypcji, translacji lub na zmienione właściwości białka i w ich następstwie zmianę funkcji białka, a w konsekwencji może różnicować podatność poszczególnych osób na występowanie otyłości i MetS.

Celem niniejszej pracy było zbadanie związku wybranych polimorfizmów występujących w genie *UCP1* z ryzykiem wystąpienia otyłości i MetS w populacji polskiej oraz zbadanie funkcjonalnego znaczenia wybranych SNP. W tym celu przeprowadzono genotypowanie pięciu SNP *UCP1* wśród grupy kontrolnej oraz osób ze zdiagnozowanym MetS. Test lucyferazowy z wykorzystaniem podwójnych genów reporterowych pozwolił na ocenę funkcjonalnego znaczenia wybranych SNP regionu 5' *UCP1*. Sprawdzone również poziom mRNA *UCP1* i *UCP2* w jednojądrzastych komórkach krwi obwodowej (PBMC) w grupie osób zdrowych oraz z zaburzeniami metabolicznymi (otyłych lub z cukrzycą typu 2 (T2DM)). Dodatkowo przeprowadzono sekwencjonowanie NGS regionu kodującego oraz regionów 5' oraz 3' genu *UCP1* wybranej liczby prób, w celu poszukiwania nowych, nieopisanych dotąd w literaturze wariantów genetycznych UCP1.

Przedstawione w niniejszej pracy wyniki wskazują, iż obecność allelu G w miejscu polimorficznym A-3826G genu *UCP1* jest związana z mniejszym ryzykiem wystąpienia zespołu metabolicznego, dla pozostałych SNP: -1766 A/G, -112 A/C, Ala64Thr, Met229Leu nie wykazano związku z ryzykiem wystąpienia MetS w populacji polskiej. Badania funkcjonalne z wykorzystaniem linii komórkowych ekspresjonujących *UCP1*: HepG2 oraz PAZ6 wykazały, iż norepinefryna (NE) ma kluczowe znaczenie w mechanizmie aktywacji *UCP1* w komórkach BAT, a obecność allelu zmutowanego (G) w polimorfizmie -3826, znajdującego się w bliskiej odległości wiązania czynników transkrypcyjnych, obniża aktywność tego białka w warunkach stymulujących komórki PAZ6 NE. W niniejszej pracy wykazano, iż PBMC nie ekspresjonują *UCP1* na mierzalnym poziomie, natomiast poziom mRNA *UCP2* w komórkach PBMC u osób z zaburzeniami metabolicznymi jest istotnie niższy niż u osób zdrowych. Sekwencjonowanie NGS pozwoliło na potwierdzenie wcześniejszych wyników genotypowania oraz na identyfikację 39 nowych, potencjalnie najbardziej istotnych polimorfizmów w kontekście MetS lub T2DM.

Podsumowując, wyniki niniejszej pracy wskazują na istotne znaczenie polimorfizmów genu *UCP1* na ryzyko wystąpienia otyłości oraz zespołu metabolicznego.