

Articolo n. 2/il Diabete n. 4/Dicembre 2007

Variations in FTO Contribute to Childhood Obesity and Severe Adult Obesity. *Varianti del gene FTO contribuiscono all'obesità infantile e all'obesità severa dell'adulto.*

Nature Genetics, 2007 Jun; 39(6): 724–726.

Dina C, Meyre D, Gallina S, Durand E, Korner A, Jacobson P, Carlsson LM, Kiess W, Vatin V, Lecoeur C, Delplanque J, Vaillant E, Pattou F, Ruiz J, Weill J, Levy-Marchal C, Horber F, Potoczna N, Herberg S, Le Stunff C, Bougneres P, Kovacs P, Marre M, Balkau B, Cauchi S, Chevre JC, Froguel P.

Riassunto

È stato dimostrato che la presenza di un polimorfismo di un singolo nucleotide (single-nucleotide polymorphism, SNP) nel primo introne del gene FTO (fat mass-and obesity-associated) sul cromosoma 16q12.2 è fortemente associato a un inizio precoce e a un grado severo di obesità sia negli adulti sia nei bambini europei ($p=1,67 \times 10^{-26}$). Sono stati testati 2900 individui affetti da obesità e 5100 controlli. L'aplotipo a rischio produce un aumento del rischio del 22% per l'obesità comune. Gli autori concludono che FTO contribuisce all'obesità e potrebbe essere un obiettivo per successive analisi funzionali.

Commento

L'obesità, problema dilagante nei paesi occidentali, è la principale causa di morbidità e mortalità associata a un aumento del rischio di insorgenza di diabete mellito tipo 2, malattie cardiovascolari, sindrome metabolica, ipertensione arteriosa, ischemia cerebrale e alcune forme di neoplasia. Viene clinicamente valutata con una misura surrogata rappresentata dall'indice di massa corporea (BMI) calcolato come rapporto tra il peso (kg) e l'altezza al quadrato (m^2). I soggetti con un BMI ≥ 25 kg/ m^2 sono considerati in sovrappeso, quelli con un BMI ≥ 30 kg/ m^2 obesi.

L'obesità è una malattia complessa in cui entrano in gioco molteplici fattori, tra cui le scelte alimentari, il livello di attività fisica e, non da ultima, la genetica, ovvero la predisposizione ereditaria. I geni coinvolti sono di certo molteplici, ma sino ad oggi nessun gene sembrava avere avuto un ruolo così ponderoso nel regolare la predisposizione ereditaria al sovrappeso come è emerso per il gene FTO, individuato dagli Autori di questo lavoro. Precedenti studi su gemelli e bambini adottati hanno infatti dimostrato che esiste una componente genetica dell'obesità, ma finora i ricercatori non erano stati in grado di individuare con precisione quali fossero i geni coinvolti.

Oltre a questo lavoro, che ha valutato la relazione tra il gene FTO e l'obesità, altri 3 studi condotti in Europa (Frayling TM et al., *Science*, 2007; Scott LJ et al., *Science*, 2007; Scuteri A et al., *PLoS Genet*, 2007) hanno dimostrato l'associazione dei polimorfismi di un singolo nucleotide del gene FTO con l'insorgenza dell'obesità. In particolare, in questo studio sono stati valutati i polimorfismi rs1421085 e rs17817449 che hanno dimostrato una forte associazione con l'obesità.

La scoperta del ruolo del gene FTO nel predisporre ai chili di troppo è importante in quanto la versione del gene (allele) implicata nel rischio obesità è piuttosto diffusa nella popolazione europea. Le persone che presentano due copie di una versione particolare del gene FTO hanno una probabilità molto alta di essere obese rispetto a quelle che ne sono prive. Sembra che FTO influisca sul cosiddetto indice di massa corporea e non, come molti altri geni, sulla produzione di insulina, ma non se ne conosce ancora la funzione esatta. Soggetti che presentano una piccola duplicazione del cromosoma a livello di 16q12.2, che comprende il gene FTO, presentano un piccolo ritardo mentale, dismorfia facciale, alterazioni delle dita e obesità. Il gene FTO è stato rinvenuto espresso nell'ipotalamo, nell'ipofisi e nei surreni umani, suggerendo un potenziale ruolo nella regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene che è implicato nella regolazione del peso corporeo. Inoltre, la proteina non ha un dominio strutturale identificato e al momento non è collegata con nessuna altra molecola che potrebbe aiutare nel predire la sua funzione e il suo ruolo fisiologico. Sarà interessante, in futuro, scoprire quali vie di segnale sono coinvolte nel meccanismo di azione di FTO, anche al fine di individuare nuovi target terapeutici.