

STRESZCZENIE

Otyłość jest jednym z najpowszechniejszych zagrożeń zdrowotnych dotyczących zarówno grupy dzieci, młodzieży jak i osób dorosłych. W wieloczynnikowej etiologii istotną rolę odgrywają czynniki środowiskowe oraz genetyczne. Wśród przyczyn związanych z podłożem genetycznym wymienia się udział genu *CNRI* odpowiedzialnego za kodowanie receptorów endokannabinoidowych typu 1 (CB1), będących składową układu endokannabinoidowego. Układ ten odpowiedzialny jest między innymi za regulację homeostazy energetycznej organizmu poprzez oddziaływanie zarówno na behawioralne jak i fizjologiczne procesy związane z przyjmowaniem pokarmów. Receptory CB1 rozmieszczone są zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym jak i w tkankach obwodowych. Znajdują się także w tkance tłuszczowej i mogą mieć wpływ na jej funkcjonowanie.

Rola polimorfizmów genu *CNRI* opisywana jest w literaturze i badana na poszczególnych populacjach oraz grupach wiekowych w kontekście występowania nadwagi i otyłości, jednakże w etiologii otyłości androidalnej (brzuszej) u kobiet w okresie pomenopauzalnym ich rola dotychczas nie została wyjaśniona. Z tego względu w niniejszej pracy doktorskiej zostały podjęte próby odpowiedzi na pytania dotyczące wpływu polimorfizmów genu *CNRI* na ilość i dystrybucję tkanki tłuszczowej u kobiet pomenopauzalnych pochodzących z populacji polskiej. W tym celu przebadany został zarchiwizowany materiał genetyczny DNA 271 kobiet w przedziale wiekowym od 50 do 60 roku życia. Grupa została wybrana spośród mieszanek miasta Wrocław w ramach prowadzonego grantu nr 2P05D 004 28. Do badanej grupy zakwalifikowane zostały kobiety, u których okres pomiędzy ostatnią miesiączką a przystąpieniem do badania wynosił co najmniej 12 miesięcy. Kryteriami wykluczającymi były: palenie tytoniu, stosowanie leków wpływających na gospodarkę węglowodanową i lipidową oraz przyjmowanie hormonalnej terapii zastępczej. Udział w badaniu wykluczała również menopauza chirurgiczna oraz choroby nowotworowe.

W badaniu wykorzystano wyniki pomiarów wskaźników antropometrycznych (wzrostu, masy ciała, obwodu talii i obwodu bioder) dokonanych w trakcie rekrutacji kobiet natomiast badanie genetyczne zostało przeprowadzone na zarchiwizowanym materiale genetycznym pochodzącym z krwi obwodowej. DNA zostało wyizolowane z komórek leukocytów metodą kolumnkową, a następnie poddane łańcuchowej reakcji przy udziale polimerazy PCR. W celu powielenia porządkanych fragmentów genu *CNRI* zawierających polimorfizmy rs1049353, rs2023239, rs6454674 i rs806381 zastosowano zaprojektowane

wcześniej startery oparte na sekwencjach genu pozyskanych z bazy PubMed. Obrazowanie uzyskanych fragmentów przeprowadzono za pomocą techniki elektroforetycznej przeprowadzonej na żelu agarozowym i chipie (Expirion). W celu identyfikacji polimorfizmów zastosowano metodę minisekwencjonowania, a wyniki potwierdzono za pomocą sekwencjonowania. Pozyskane dane analizowano przy użyciu nieparametrycznych testów statystycznych Kruskala-Wallisa i U Manna-Withneya.

Analizując częstość występowania poszczególnych polimorfizmów genu *CNRI* w badanej grupie pod względem rozkładu alleli recesywnych i dominujących wykazano, że ich rozkład jest zgodny z założeniami prawa Hardy – Weinberga. W przypadku badania w ramach pracy doktorskiej powiązania pomiędzy wskaźnikami ilości tkanki tłuszczowej, a występowaniem polimorfizmów rs1049353, rs2023239, rs6454674 i rs806381 wykazano istnienie zależności pomiędzy polimorfizmem rs1049353, a całkowitą ilością tkanki tłuszczowej wyrażoną w procentach. W badaniu genotyp homozygoty recesywnej A/A wykazywał zwiększoną ilość procentową zawartości tkanki tłuszczowej, co może świadczyć o predyspozycji genetycznej do wystąpienia otyłości. W przypadku pozostałych genotypów analizowanych polimorfizmów nie wykazano istnienia ich powiązań z ilością tkanki tłuszczowej. Wyniki badań dotyczących związku pomiędzy badanymi polimorfizmami, a określonym typem dystrybucji tkanki tłuszczowej wykazały powiązanie pomiędzy polimorfizmem rs1049353, a otyłością typu androidalnego u kobiet pomenopauzalnych. W przypadku genotypu homozygoty recesywnej A/A ilość androidalnej tkanki tłuszczowej wyrażonej wartością procentową była większą niż u homozygot dominujących G/G. W zakresie pozostałych genotypów ocenianych polimorfizmów nie wykazano istnienia ich powiązań z ocenianymi parametrami dystrybucji tkanki tłuszczowej w analizowanej grupie.

Badania przeprowadzono dzięki współfinansowaniu z grantu dla młodych naukowców nr PbmN 116. Projekt otrzymał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej Nr KB – 194/2012.