

Polimorfizm Trp⁶⁴Arg genu receptora β_3 -adrenergicznego — czy warto być jego nosicielem?

dr hab. n. med. Krzysztof S. Gołba

Katedra i Klinika Kardiologii, Wydział Opieki Zdrowotnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice



Receptor β_3 -adrenergiczny (ADRB3) jest zlokalizowany głównie w tkance tłuszczowej białej, gdzie odpowiada za regulację lipolizy, i w tkance tłuszczowej brunatnej, w której pobudzenie ADRB3 nasila termogenezę. Aktywność adrenergiczna, ekspresja i czynność receptorów adrenergicznych, a także odpowiadają na stymulację i blokadę układu

adrenergicznego są w populacji ogólnej bardzo zróżnicowane. Oprócz czynników środowiskowych znaczne zróżnicowanie genetyczne wydaje się wyjaśnieniem tego fenomenu. Siedem z dziewięciu genów dla receptorów adrenergicznych wykazuje istnienie polimorfizmów [1]. W przypadku ADRB3 opisano ich kilka. Najczęściej badany był polimorfizm Trp⁶⁴Arg. Opisano różne rozkłady alleli tego polimorfizmu w zależności od badanej populacji. W badaniu wykonanym w Wielkiej Brytanii procentowy rozkład alleli Trp⁶⁴Trp, Trp⁶⁴Arg i Arg⁶⁴Arg wyniósł odpowiednio 86%, 13% i 1% [2]. Z kolei w populacji japońskiej podobne badanie ujawniło większą częstość homozygot i heterozygot Arg⁶⁴: 65%, 30% i 5% [3].

Polimorfizm Trp⁶⁴Arg zrobił karierę w ostatniej dekadzie ubiegłego wieku, kiedy w trzech kolejnych doniesieniach w zamieszczonych w 1995 w *New England Journal of Medicine* udokumentowano w trzech różnych małych lub ograniczonych populacjach, że występowanie wariantu Trp⁶⁴Arg genu ADRB3 ma słaby, ale znamienne powiązanie z występowaniem cukrzycy typu 2, opornością na insulinę i otyłością [4]. W kolejnych latach potwierdzano tę obserwację różnymi metodami. Niestety podobnie jak pierwotne badania przeprowadzono je na małych i nie zawsze jednorodnych populacjach.

Badania nad genetycznymi uwarunkowaniami predyspozycji do uprawiania określonych dziedzin sportu trwają od wielu lat. Poszukiwanie genów kandydatów ujawniło niejednorodną grupę genów, których zmienność jest skorelowana z różnymi typami aktywności fizycznej. Zalicza się do nich między innymi: 1) geny kodujące białka regulujące ciśnienie tętnicze — białka układu kalikerinowo-kininowego i receptorów adrenergicznych, 2) geny kodujące czynniki związane

ze strukturą włókien mięśniowych oraz regulujące rozwój i powstawanie mięśni, 3) geny kodujące czynniki transkrypcyjne enzymów zaangażowanych w metabolizm komórek oraz 4) geny kodujące enzymy związane z uwalnianiem energii niezbędnej dla wykonywania pracy mięśniowej [5].

Wydawało się wysoce prawdopodobne, że występowanie polimorfizmu receptora regulującego metabolizm może być również związane z predyspozycją nosiciela odpowiedniego jego wariantu do wykonywania ekstremalnego wysiłku. Jednak dane dotyczące związku polimorfizmu Trp⁶⁴Arg genu ADRB3 z szeroko pojętym sportem są nieliczne. W grupie hiszpańskich biegaczy i rowerzystów wykazano częstsze niż w populacji ogólnej występowanie heterozygot Trp⁶⁴Arg [6]. Podobnie w opublikowanej w niniejszym numerze *Kardiologii Polskiej* doniesienie Kim i wsp. [7] wskazuje na różny rozkład alleli tego polimorfizmu u przedstawicieli różnych dyscyplin sportowych. Siłą rzeczy, ilość dostępnego materiału badawczego jest ograniczona. Wyniki należy traktować z dużą ostrożnością. Uczy tego historia kształtowania się poglądów na temat związku polimorfizmu Trp⁶⁴Arg z otyłością. Ostatnie lata przyniosły konieczność rewizji lub co najmniej ostrożności w interpretacji wcześniejszych doniesień. Podważono istnienie związku polimorfizmu Trp⁶⁴Arg z nadwagą w populacji japońskiej w wieloletniej obserwacji [3]. Podobnie na podstawie badania przeprowadzonego w grupie 4854 Brytyjczyków i metaanalizie obejmującej 97 doniesień, w których zbadano 44 833 osób, wykazano brak związku nadwagi z występowaniem wariantu Trp⁶⁴Arg w populacji europejskiej [2]. Opisana sytuacja wskazuje, że należy ostrożnie interpretować dane o znaczeniu polimorfizmów genetycznych pochodzących z badań typu *case-control* i skupić się na obserwacjach wieloletnich oraz metaanalizach.

Niezwykle interesujące są natomiast obserwacje sugerujące, że polimorfizmy genetyczne predysponujące do sukcesów w danej dziedzinie sportu u osób o normalnej aktywności fizycznej mogą być czynnikiem obciążającym. Opisano takie zjawisko także w przypadku polimorfizmu Trp⁶⁴Arg. Odchudzający się otyli pacjenci z wariantem Arg⁶⁴ tracili na wadze wolniej niż homozygoty Trp⁶⁴Trp przy porównywalnym obciążeniu treningiem [8].

Piśmiennictwo

1. Small KM, McGraw DW, Liggett SB. Pharmacology and physiology of human adrenergic receptor polymorphisms. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2003; 43: 381–411.
2. Kurokawa N, Young EH, Oka Y et al. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. *Int J Obes (Lond)*, 2008; 32: 1240–1249.
3. Matsushita Y, Yokoyama T, Yoshiike N et al. The Trp(64)Arg polymorphism of the beta(3)-adrenergic receptor gene is not associated with body weight or body mass index in Japanese: a longitudinal analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 5914–5920.
4. Walston J, Silver K, Bogardus C et al. Time of onset of non-insulin-dependent diabetes mellitus and genetic variation in the beta 3-adrenergic-receptor gene. *N Engl J Med*, 1995; 333: 343–347.
5. Maciejewska A, Ciężczyk P, Sawczuk M. Badania genetyczne w sporcie. *Ontokinesiology, Szczecin* 2008.
6. Santiago C, Ruiz JR, Buxens A et al. Trp64Arg polymorphism in ADRB3 gene is associated with elite endurance performance. *Br J Sports Med*, 2010; Jun 11 [Epub ahead of print].
7. Kim SM, Oh SD, Jung IG et al. Distribution of the Trp64Arg polymorphism in the β_3 -adrenergic receptor gene in athletes and its influence on cardiovascular function. *Kardiol Pol*, 2010; 68: 920–926.
8. Shiwaku K, Nogi A, Anuurad E et al. Difficulty in losing weight by behavioral intervention for women with Trp64Arg polymorphism of the beta3-adrenergic receptor gene. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 2003; 27: 1028–1036.