# Streszczenie

**Wstęp:** Zespół metaboliczny (ZM) ze względu na rosnącą częstość występowania, istotny wpływ na ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i nowotworowych stanowi coraz poważniejszy problem zdrowotny i epidemiologiczny w Polsce i na świecie. Pomimo licznych doniesień literaturowych dotyczących patogenezy ZM całościowa ocena mechanizmów oddziaływania poszczególnych elementów zespołu na aktywację szlaków patofizjologicznych nie była dotychczas przeprowadzona. Celem badań było zidentyfikowanie specyficznych profili molekularnych we krwi obwodowej w wybranych grupach osób, w zależności od występowania ZM i/lub otyłości, poprzez przeprowadzenie badań transkryptomicznych, porównanie profili ekspresji genów oraz analizę aktywności szlaków patogenetycznych w zakresie całego genomu. Poszukiwano przy tym odpowiedzi na pytanie, czy pacjenci z tzw. „zdrową” otyłością (otyłość bez współistniejącego ZM) są zagrożeni konsekwencjami zaburzeń metabolicznych, sercowo-naczyniowych i kancerogenezą w takim stopniu jak osoby z ZM i otyłością, oraz jakie są odrębności molekularne osób z ZM i prawidłowym BMI (szczupli z ZM).

**Metody:** Z grupy ponad 1000 osób uczestniczących w badaniu kohortowym 1000PLUS wybrano do badania 32 osoby, które podzielono na 4 podgrupy zbliżone pod względem wieku i płci, różniące się występowaniem otyłości i/lub ZM: otyłych z ZM (6K/2M, śr. wiek: 47±3 lat, śr. BMI: 39.79±5.49), szczupłych z ZM (7K/1M, śr. wiek: 49±13 lat, śr. BMI: 24.09±0.89), „zdrowych” otyłych (5K/3M, śr. wiek: 49±7, śr. BMI: 33.65±2.40) i zdrowych szczupłych (7K/1M, śr. wiek: 46±4, śr. BMI: 23.06±1.47). ZM diagnozowano na podstawie ujednoliconych kryteriów z 2009 roku (Circulation 2009;120:1640–5). Otyłość oceniano zgodnie z klasyfikacją wskaźnika BMI według WHO. Przeprowadzono analizę transkryptomu krwi obwodowej z zastosowaniem technologii sekwencjonowania DNA nowej generacji (NextSeq500, Illumina). Wykonano porównanie ekspresji genów pomiędzy badanymi grupami, a następnie poddano je analizie bioinformatycznej (Ingenuity Pathway Analysis, Qiagen; DAVID Bioinformatics Resources 6.8), celem identyfikacji wzbogacenia funkcji i procesów biologicznych.

**Wyniki:** Analizy transkryptomiczne pozwoliły na zidentyfikowanie profili ekspresji genów charakterystycznych dla poszczególnych fenotypów w badanych grupach. Wykorzystanie narzędzi bioinformatycznych umożliwiło zdefiniowanie indywidualnych profili wzbogaconych funkcji i procesów biologicznych charakterystycznych dla osób z ZM i/lub otyłością. W grupie osób z ZM zaobserwowano aktywację ścieżek związanych ze stanem prozakrzepowym i prozapalnym niezależnie od współwystępowania otyłości. Obecność ZM warunkowała występowanie różnic dotyczących procesów zaangażowanych w rozwój chorób wątroby: u „zdrowych” otyłych we krwi obwodowej stwierdzono istotną aktywację ścieżek biorących udział w stłuszczeniu wątroby, natomiast u otyłych z ZM obserwowano zmiany ekspresji szlaków patogenetycznych charakterystycznych dla procesów jej zwłóknienia. W grupie osób otyłych z ZM zaobserwowano podwyższoną ekspresję genów biorących udział w procesach kancerogenezy w porównaniu do grupy osób szczupłych z ZM. Wykazano natomiast zmniejszoną aktywność szlaków nowotworowych u osób szczupłych z ZM w porównaniu do osób zdrowych. Przeprowadzone badania wykazały również znaczące różnice w ekspresji genów zaangażowanych w proces syntezy białek, w tym kodujących białka rybosomalne oraz szlaku sygnałowego mTOR, u „zdrowych” otyłych i otyłych z ZM.

**Wnioski:** Ocena transkryptomu krwi pełnej jest potencjalnie przydatnym narzędziem do oceny stanu zdrowia metabolicznego i procesów patogenetycznych związanych z ZM. Analiza wzbogaconych funkcji i procesów biologicznych potwierdziła u osób z ZM aktywację mechanizmów prowadzących do stanu zapalnego i zmian w układzie naczyniowym, niezależnie od nadmiernej masy ciała. Wyniki badań wskazują również, że tzw. otyłość „zdrowa” (otyli bez ZM) może być stanem „subklinicznych” zaburzeń molekularnych, które są charakterystyczne dla otyłości z rozwiniętym ZM. Przeprowadzone badania sugerują, że u pacjentów z otyłością bez ZM występują procesy odpowiadające za gromadzenie lipidów w wątrobie, podczas gdy u osób z otyłością i współwystępującym ZM dochodzi do aktywacji procesów zwłóknienia wątroby. Analiza transkryptomiczna szlaków związanych z kancerogenezą sugeruje, że to otyłość, a nie inne komponenty ZM, wydaje się być odpowiedzialna za zwiększone ryzyko aktywacji procesów nowotworowych u pacjentów z ZM.