

DETERMINANTS/DETERMINANTY

DOI: 10.34763/devperiodmed.20172103.186202

*Artur Barczyk, Anna Kutkowska-Kaźmierczak, Jennifer Castañeda, Ewa Obersztyn***GENETYKA OTYŁOŚCI – PATOGENEZA,
ASPEKTY KLINICZNE I DIAGNOSTYCZNE****THE GENETICS OF OBESITY – PATHOGENETIC,
CLINICAL AND DIAGNOSTIC ASPECTS**

Zakład Genetyki Medycznej, Instytut Matki i Dziecka, Warszawa, Polska

Streszczenie

Otyłość wśród dzieci i dorosłych stanowi złożony, wzrastający w ciągu ostatniej dekady problem medyczny i społeczny zarówno ze względu na jej rozpowszechnienie oraz skutki zdrowotne i ekonomiczne. Jak wskazują wyniki wielośrodkowych badań, otyłość może być wynikiem interakcji czynników genetycznych i środowiskowych w etiopatogenezie otyłości. Szczególnie w przypadkach tzw. ekstremalnych może być jednym z objawów zespołu genetycznie uwarunkowanego. Wyszczególnia się trzy typy genetycznie uwarunkowanej otyłości: postaci izolowane (niesyndromiczne) uwarunkowane jednogеноwo, postaci otyłości monogenowej zespołowej współistniejącej z cechami dysmorfii i/lub wadami wrodzonymi, uwarunkowanej mutacjami określonego genu (ów), aberracjami chromosomowymi, w tym zmianami submikroskopowymi. Najczęściej występująca tzw. otyłość powszechna (kompleksowa) uwarunkowana jest obecnością licznych zmian zlokalizowanych w różnych miejscach genomu, które podlegają interakcjom i modyfikacjom przez czynniki środowiskowe (etniczne, dieta, tryb życia, flora bakteryjna, stres oksydacyjny) i epigenetyczne (np. związane z metylacją DNA, modyfikacja histonów) oraz epistatyczne (oddziaływanie międzygenowe). Odkrycia ostatnich lat dokonane dzięki rozwojowi najnowszych technik badawczych genomu człowieka (GWAS – Genome – Wide Association Studies), bioinformatyki, proteomiki umożliwiły wyłonienie około 8 kluczowych spośród 97 genów, które prawdopodobnie odgrywają ważną rolę w metabolizmie osób otyłych. Wyniki dotychczasowych badań nad patogenezą otyłości kompleksowej nie wyjaśniają potencjalnego patogennego znaczenia wykrytych zmian w genomie u człowieka. Przedstawiono problematykę neuro-endokrynej regulacji uczucia głodu i sytości oraz skutki kliniczne mutacji genów związanych ze szlakiem melanokortynowym oraz charakterystykę częściej występujących zespołów otyłości syndromicznej, w tym zespołów uwarunkowanych mechanizmem „genomic imprinting”. Zaproponowano algorytm postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia zespołowych postaci otyłości.

Słowa kluczowe: otyłość, genetyka, otyłość monogenowa, otyłość zespołowa, otyłość wieloczynnikowa, otyłość u człowieka

Abstract

Due to its prevalence and its health-related, economic and social consequences, childhood and adult obesity is a complex, medical and civilizational problem, which has been on the increase in the last decade. The results of multi-center investigations reveal that genetic factors play an essential role in the etiopathogenesis of obesity, particularly in the case of extreme cases with very early onset. The Body Mass Index (BMI) is one of the most frequently used indicators of obesity and shows a strong genetic component with a 40-70% degree of heritability. The three types of genetically conditioned obesity are: (1) isolated (nonsyndromic) monogenic obesity, (2) syndromic monogenic obesity associated with dysmorphic features and/or congenital defects, caused by mutations in specific gene(s), (3) chromosomal aberrations, including submicroscopic changes. The most prevalent common (complex) obesity is linked to the presence of various changes in different genomic loci, which are subject to interactions

and modifications by environmental (ethnic, dietary, lifestyle, bacterial flora, oxidative stress), as well as epigenetic (i.e., associated with DNA methylation, histone modification) and epistatic (gene-gene interaction) factors. Recent investigations using the modern methods of genome-wide association studies (GWAS), bioinformatics and proteomics, have made it possible to elucidate 8 key genes among the 97 genes most likely to play significant roles in the metabolic effects of obesity. The results of investigations on the pathogenesis of complex obesity do not as yet clarify the potential pathogenic significance of these genomic changes in humans. This article discusses the neuro-endocrinological regulation of the sensation of hunger and thirst, the clinical consequences of mutations in genes associated with the melanocortin pathway, and the features of the most common obesity syndromes, including syndromes conditioned by genomic imprinting. A diagnostic algorithm for cases of suspected syndromic obesity is proposed.

Key words: obesity; genetics; monogenic obesity; syndromic obesity, multifactorial obesity, human obesity

DEV PERIOD MED. 2017;XXI,3:186-202

WSTĘP

Otyłość i nadmierna masa ciała stanowią poważny problem zdrowotny w skali całej populacji i zwykle jest wynikiem nadmiernego gromadzenia tkanki tłuszczowej w organizmie. Powszechnie stosowaną miarą stosowaną dla osób dorosłych jest wskaźnik masy ciała (Body Mass Index, BMI). Nadwaga jest definiowana jako przekroczenie wartości BMI 25, a otyłość 30. W związku ze znaczną zmiennością średnich wartości BMI w okresie rozwojowym definicję nadwagi i otyłości u dzieci do 18 roku życia opiera się obecnie na wartościach centylowych masy ciała (>85 i >95 w USA, >90 i >97 w Europie) [1].

Od końca lat 80 XX wieku obserwuje się stałą tendencję do wzrostu wartości BMI u osób dorosłych o 0,4-0,5 w ciągu dekady [2]. Rośnie odsetek osób z nadwagą i otyłością, w USA w 2000 roku odsetek dorosłych z nadwagą lub otyłością przekroczył odpowiednio 61% i 26%. Trend ten jest także wyraźny w odniesieniu do dzieci i młodzieży. W ciągu ostatnich 3 dekad odsetek otyłych dzieci w wieku 2-5 oraz 12-19 lat potroił się, a czterokrotnie zwiększył się w przedziale wiekowym 6-11 lat; obecnie w USA około 1/3 dzieci i młodzieży ma nadmierną masę ciała [3]. Otyłość w wieku dziecięcym oznacza wysokie ryzyko otyłości także w wieku dorosłym [4], co z kolei niesie liczne zagrożenia dla zdrowia, w postaci zwiększonego prawdopodobieństwa m.in. cukrzycy, choroby wieńcowej, udarów mózgowych, problemów ortopedycznych, obturacyjnego bezdechu sennego, niektórych nowotworów i wczesnego zgonu [5]. Szacunki przewidują, że w przypadku utrzymywania się tego trendu w 2030 roku w całej populacji światowej będzie 38% osób z nadwagą i 20% z otyłością. Zgodnie z danymi World Health Organisation (WHO) około 2,8 milionów ludzi rocznie na całym świecie umiera z powodu otyłości i jej powikłań

Podstawowych przyczyn tego stanu upatruje się w zmianach stylu życia, zwłaszcza coraz łatwiejszej dostępności do żywności wysokoenergetycznej oraz zmniejszającej się aktywności fizycznej w ostatnim półwieczu, a także czynników hormonalnych związanych z przemianą

na i wydatkowaniem energii podlegającej ośrodkowej regulacji osi przysadka-podwzgórze oraz wzajemnego oddziaływania różnych czynników, w tym czynników genetycznych. W latach 90 tych zwróciło uwagę badaczy rodzinne występowanie otyłości. W rodzinach, w których oboje rodzice są otyli, ryzyko otyłości u dziecka jest 10 krotnie większe od populacyjnego [6]. Zastosowanie klasycznych metod badania bliźniąt monozygotycznych i dzygotycznych wychowywanych razem i osobno, dowiodło, iż czynniki genetyczne odgrywają istotną rolę w etiopatogenezie otyłości, czego wyrazem jest odziedziczalność BMI na poziomie od 40 - 70% [7, 8]. Badania w rodzinach adopcyjnych niespodziewanie wykazały silniejszy wpływ BMI rodziców biologicznych na występowanie otyłości u dzieci, niż BMI rodziców adopcyjnych [9]. Te obserwacje wskazują na istotną rolę uwarunkowań genetycznych jako przyczyny otyłości, szczególnie w przypadkach tzw. ekstremalnych otyłości oraz otyłości z początkiem na bardzo wczesnych etapach rozwoju (okres niemowlęcy, wczesne dzieciństwo). Zapoczątkowane zsekwencjonowaniem genomu człowieka w 2003 roku (Human Genome Project) badania z zastosowaniem nowoczesnych metod biologii molekularnej (wysokoprzepustowe sekwencjonowanie następnej generacji – Genome Wide Association Studies – GWAS) oraz bioinformatyki i statystyki, umożliwiły poznanie wielu genów/miejsc w genomie, które mogą mieć potencjalne znaczenie w rozwoju otyłości u człowieka.

Zgodnie ze stanem współczesnej wiedzy otyłość jest chorobą złożoną, charakteryzującą się zróżnicowaną ekspresją kliniczną oraz heterogenną, etiologią.

Obecnie najczęściej w praktyce klinicznej wyróżnia się trzy typy otyłości:

1. otyłość jednogenna (monogenic obesity) – tzw. otyłość izolowana uwarunkowana mutacjami pojedynczych genów.
2. otyłość syndromiczna, będąca jednym z objawów zespołu genetycznie uwarunkowanego – zespoły dysmorficzne uwarunkowane monogenowo (ze współistnieniem wad wrodzonych, i /lub / wadami niepełnosprawnością intelektualną,

- zespoły aberracji chromosomowych,
 - zespoły mikrodelecji/mikroduplikacji (choroby genomowe), w tym choroby uwarunkowane rodzicielskim piętnowaniem genomowym.
3. otyłość powszechna (common obesity) występująca najczęściej, uwarunkowaną poligenowo, wieloczynnikowo.

OTYŁOŚĆ IZOLOWANA, JEDNOGENOWA

Znaczący postęp w badaniach nad genetyką otyłości przyniosła ostatnia dekada XX wieku, dzięki wcześniejszym obserwacjom zebranych w badaniach doświadczalnych na modelu zwierzęcym, mających na celu poznanie złożonego mechanizmu ośrodkowej regulacji wydzielania hormonów, białek i neuroprzekazników zapewniających utrzymanie homeostazy związanej z poborem i wydatkowaniem energii oraz ich wpływu na uczucie głodu i sytości. Pierwsze odkrycia dotyczyły lokalizacji podwzgórzowego układu regulacji głodu i sytości, co było możliwe dzięki eksperymentalnym uszkodzeniom podwzgórza u szczurów. Badania doświadczalne na modelach mysich doprowadziły do odkrycia u skrajnie otyłych myszy *ob/ob* i *db/db* mutacji genu leptyny i jej receptora, co miało fundamentalne znaczenie dla lepszego poznania neurohormonalnych mechanizmów modulujących nadmierne odkładanie tkanki tłuszczowej, a w szczególności roli podwzgórza w kontroli sytości i głodu [10].

Podstawowym ośrodkiem regulacji apetytu, który nosi nazwę szlaku melankortynowego, jest jądro łukowate w podwzgórzu. Jego aktywacja przez leptynę („hormon sytości” wydzielany przez komórki tłuszczowe), a w mniejszym stopniu także przez insulinę, za pośrednictwem odpowiednich receptorów aktywuje wydzielanie pro-opiomelanokortyny. Dalsza przemiana w α - i β -melenokortynę umożliwia aktywację receptora melankortyny 4 (MS4R) w jądrze przykomorowym podwzgórza, co uruchamia sygnał sytości. Z kolei grelina (hormon wydzielany w przez komórki okładzinowe żołądka), pobudza łaknienie poprzez stymulację komórek wydzielających neuropeptyd Y (NPY) oraz białko z rodziny Agouti (AGRP) w jądrze łukowatym podwzgórza, które hamują działanie receptora MS4R i wyzwalają uczucie głodu. Aktywacja części sygnalizującej sytość jednocześnie hamuje działanie anoreksygenne melankortyny.

Dotychczas opisano zaledwie kilkanaście rodzin z mutacjami genu leptyny *LEP* powodującymi utratę funkcji genu. Gen kodujący leptynę u człowieka, homologiczny do mysiego genu *ob*, zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 7q31.3 [11, 12, 13]. U osób z homozygotyczną mutacją tego genu obserwowano ciężką otyłość rozwijającą się wkrótce po urodzeniu, z towarzyszącą hiperfagią, zaburzeniami zachowania, zaburzeniem odporności komórkowej (niedobór limfocytów T) i ciężkimi infekcjami w wieku dziecięcym, hipogonadyzmem hipogonadotropowym, opóźnieniem dojrzewania i zaburzeniami płodności. W surowicy krwi stwierdzano u nich nieoznaczalne stężenie leptyny oraz hiperinsulinemię adekwatną do stopnia otyłości. Objawy towarzyszące otyłości wynikały z dodatkowych funkcji leptyny związanych z regulacją układu immunologicznego

(hamowanie aktywności makrofagów i monocytów, regulacja fagocytozy i indukcja ekspresji cytokin, hamowanie proliferacji komórek T), oraz wpływu na obrót kostny oraz reprodukcję i termogenezę. Leptyna wpływa również na uwalnianie gonadoliberyny w podwzgórzu i reguluje wydzielanie hormonów przysadkowych – LH i FSH, przez co stymuluje pojawienie się cech pokwitania. Otyłość uwarunkowana mutacjami homozygotycznymi genu *LEP* dziedziczy się autosomalnie recesywnie, za czym przemawia fakt pokrewieństwa rodziców, w nielicznych przypadkach zidentyfikowanych rodzin z tego typu otyłością. Wykazano niezwykle skuteczną podskórnego podawania rekombinowanej ludzkiej leptyny na normalizację apetytu (zmniejszenie pobierania pokarmu o 45-85%) oraz spadek masy ciała wywołany utratą tkanki tłuszczowej. Dramatyczną poprawę po 48 miesięcznym leczeniu leptyną uzyskano u 3 letniego chłopca ważącego 42 kg (>>97c), u którego nastąpił spadek masy ciała do 32 kg (75c) [12, 14, 15].

W komórkach podwzgórza znajduje się receptor leptyny, który pod wpływem leptyny inicjuje proces hamowania apetytu. W 1995 r. Tartaglia i wsp. [16] zidentyfikowali gen receptora leptyny u szczepu myszy (*db/db*) z otyłością spowodowaną opornością na leptynę w wyniku mutacji receptora tego genu. Receptor ten odgrywa kluczową rolę w transporcie leptyny przez barierę krew-mózg. Mimo zwiększonego stężenia krążącej leptyny, myszy wykazywały hiperfagię, obniżoną podstawową przemianę materii, insulinooporność hiperinsulinemię oraz cukrzycę typu 2. Podanie syntetycznej leptyny myszom *db/db*, w przeciwieństwie do myszy *ob/ob*, nie skutkowało zmniejszeniem apetytu ani spadkiem masy ciała [12, 16]. U ludzi receptor leptyny kodowany jest przez gen *Ob-R* zlokalizowany na chromosomie 1p31. Większość mutacji genu receptora leptyny skraca część wewnątrzkomórkową lub transbłonową tego receptora [17]. U osób z homozygotyczną mutacją genu *Ob-R*, otyłość znacznego stopnia i nadmierny apetyt występują podobnie jak w przypadku niedoboru leptyny, ale towarzyszą im objawy niedoczynności przysadki z umiarkowanym zahamowaniem wzrastania, opóźnieniem dojrzewania i ośrodkową niedoczynnością tarczycy w wieku dziecięcym. W surowicy krwi stężenie leptyny jest zwykle prawidłowe, towarzyszy jej nieznaczna hiperinsulinemia adekwatna do otyłości, prawidłowy poziom kortyzolu, obniżony poziom GH i TSH oraz prawidłowa temperatura ciała. Patogenne mutacje *LEPR* wykryto u 3% osób z ciężką otyłością o wczesnym początku [18], ale powszechnie występujące warianty polimorficzne są obserwowane w skali całej populacji u osób z podwyższonym BMI [19].

Wyniki licznych badań nad patogenezą otyłości, szczególnie zapoczątkowanej w wieku dziecięcym doprowadziły do wykrycia wielu innych genów szlaku leptyna-melanokortyna w podwzgórzu. Wśród nich wymienia się takie geny jak: *POMC*, *PSK1*, *MC4R*, *BDNF*. Z ciężkimi postaciami dziecięcej otyłości koreluje się geny: *NTRK2B* oraz *SIM1*.

W 1998 roku H. Krude i wsp. opisali obecność homozygotycznych mutacji genu pro-opiomelanokortyny (*POMC*), stanowiącego prekursor dla wytwarzania hormonów, w tym adrenokortykotropiny (*ACTH*) i hormonu

stymulującego melanocyty (MSH) u kilkorga dzieci z objawami wczesnej otyłości z nadmiernym apetytem oraz kryzą nadnerczową z hipoglikemią i hiponatremią w okresie noworodkowym. U osób pochodzenia europejskiego dodatkowo obserwowano objawy niedoboru melaniny pod postacią jasnej karnacji skóry i rudych włosów oraz niekiedy cholestazę i żółtaczkę [20]. W surowicy krwi osób chorych charakterystyczne jest niskie stężenie ACTH i kortyzolu, jednak substytucja hormonalna nie wpływa istotnie na obniżenie BMI [21]. Badania wielu grup autorów wykazały, że leptyna stymuluje ekspresję POMC w neuronach jądra łukowego w podwzgórzu. POMC podlega potranslaacyjnej modyfikacji do wydzielania melanokortyny, która aktywuje receptory melanokortyny do modulowania różnych funkcji w centralnym układzie nerwowym, nadnerczach i skórze. Melanokortyny są agonistami (współdziałają) z receptorami. Brak proopiomelanokortyny spowodowany mutacjami genu *POMC*, skutkuje hiperfagią i wczesną otyłością w wyniku zaburzenia funkcji szlaku sygnałowego melanokortyny. Wśród najbliższych krewnych dzieci będących homozygotami mutacji *POMC* (z brakiem proopiomelanokortyny) zaobserwowano częstsze występowanie otyłości u heterozygot pod względem mutacji *POMC*. Sugeruje to, że nawet heterozygotyczne mutacje tego genu mogą również skutkować rozwojem otyłości o mniejszym nasileniu [12].

Mutacje genu receptora melanokortyny 4 (*MC4R*) zmapowanego w regionie 8q21 są najczęstszą przyczyną izolowanej otyłości z początkiem we wczesnym dzieciństwie i występują w 1-6% przypadków ekstremalnej otyłości u dzieci i młodocianych. W odróżnieniu od wcześniej opisanych, rozwój otyłości występuje u osób będących nosicielami heterozygotycznych mutacji tego genu (dziedziczenie autosomalne dominujące) [22]. U nosicieli mutacji genu receptora melanokortyny 4 (*MC4R*) dodatkowo stwierdza się hiperinsulinemię oraz przyśpieszenie wzrastania. Nadmierny apetyt ujawnia się w pierwszym roku życia, natomiast z wiekiem staje się mniej nasilony [23]. Terapia dostępnymi lekami, agonistami MC4R jest obarczona istotnymi efektami niepożądanymi, wywołanymi aktywacją układu autonomicznego. Dlatego tego typu farmakoterapia nie znalazła zastosowania. Wśród rzadziej opisywanych genów związanych z otyłością, działających na poziomie podwzgórza, należy wymienić *PCSK1*, *SIMI*, *BDNF*, *NTRK2* oraz *GSHR*.

Mutacje genu *PCSK1* (proprotein convertase, subtilisin/kexin-type, 1, inna nazwa – gen prohormonu konwertazy1/3 (PC1/3)) zmapowanego w regionie 5q15 zaburzają funkcję PC1/3 (prohormon konwertazy1), enzymu zaangażowanego w proces odszczepienia wielu prekursorów hormonów peptydowych, związanych z regulacją przyjmowania pokarmów, homeostazą glukozy i homeostazą energii, na przykład proopiomelanokortyną, proinsuliną, proglukagonem i proergreliną. Był on jednym z pierwszych genów korelowanych z monogeniczną otyłością wczesną. W sporadycznych przypadkach nosicieli homozygotycznych mutacji skutkujących utratą funkcji genu *PCSK1* obserwowano hiperfagię, wczesny rozwój otyłości, hipogonadyzm hipogonadotropowy,

hipokortyzolemię, hipoglikemię poposiłkową, podwyższony poziom POMC, a we wczesnym wieku dziecięcym zaburzenia wchłaniania i przewlekłe ciężkie biegunki. Badania ostatnich lat dotyczących genomu w różnych populacjach wykazały ponadto silne sprzężenie pomiędzy polimorfizmami *PCSK1* i zwiększonym ryzykiem otyłości [24].

Uszkodzenie funkcji genu *SIMI* (zmapowanego w regionie 6q16.3), wykazującego swoją aktywność transkrypcyjną w jądrze przykomorowym podwzgórza opisano u dziewczynki z powstałą *de novo* zrównoważoną translokacją między chromosomami 1p22.1 i 6q16.2. Hiperfagia, wczesny rozwój otyłości oraz podobieństwo fenotypowe do zespołu Pradera i Williego sugerowało rolę genu *SIMI* w patogenezie ciężkiej otyłości o wczesnym początku. [25]. Było to zgodne z wcześniejszymi doniesieniami w przypadkach delecji obejmujących region 6q16 skutkujących delecją genu *SIMI* i objawami skrajnej otyłości przypominającymi zespół Pradera i Williego. Badania funkcjonalne różnych zmian w genie *SIMI* potwierdzają istnienie związku przyczynowego utraty funkcji genu *SIMI* a objawami ciężkiej otyłości zarówno z obecnością jak i bez fenotypu podobnego do zespołu Pradera i Williego [26].

Mutacje genu *BDNF* (zmapowanego w regionie 11p14.1), zaangażowanego w synaptyczną funkcję przekazywania sygnału MC4R opisano u dziecka ze skrajną otyłością i nadmiernym apetytem, nadpobudliwością, upośledzonymi funkcjami poznawczymi oraz osłabioną pamięcią [27].

Mutacje genu *NTRK2*, genu kodującego receptor TrkB wykryto u dziecka z ciężką otyłością i nadmiernym apetytem oraz opóźnionym rozwojem, trudnościami w nauce, zaburzoną pamięcią krótkotrwałą oraz obniżonym progiem bólowym [28]. Opisano też mutację w genie receptora greliny *GSHR*, u osób z niskim wzrostem oraz stosunkowo późnym, w okresie dojrzewania, rozwojem otyłości [29].

Opisane powyżej przykłady genów o potwierdzonej roli w patogenezie otyłości o wczesnym początku nie wyczerpują zagadnienia związanego z przyczynami otyłości monogenicznej – niesyndromicznej, a z uwagi na niezwykle rzadkie występowanie mutacji w tych genach nie mogą tłumaczyć problemu otyłości w skali populacji. Liczne badania populacyjne prowadzone w ciągu ostatniej dekady z zastosowaniem wysokopoprępowanego sekwencjonowania następnej generacji jak również badania funkcjonalne wykazują obecność wielu polimorficznych zmian w obrębie wymienionych powyżej genów jak również w nowych genach ściśle skorelowanych z ryzykiem otyłości zarówno o wczesnym początku jak i w wieku dojrzałym. Zestawienie skutków klinicznych omawianych genów otyłości monogenicznej - niesyndromicznej przedstawiono w tabeli I.

OTYŁOŚĆ ZESPOŁOWA (SYNDROMICZNA)

Otyłość zespołowa (syndromiczna) rozpatrywana jest w kontekście różnego rodzaju cech klinicznych powiązanych z określonymi cechami fenotypu, wadami wrodzonymi, niepełnosprawnością intelektualną oraz

Tabela I. Otyłość jednogenowa – przykłady korelacji genotypowo-fenotypowej.

Table I. Monogenic obesity – examples of genotype-phenotype correlation.

Geny/ Fenotyp	LEP	LEPR	POMC	MC4R	PCSK1	SIM1	BDNF	NTRK2	GRHB
Otyłość Hiperfagia	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Niska Leptyna	+								
Infekcje	+	+							
Hipotyreoza		+							
Niedoczynność nadnerczy			+						
Hipoglikemia			+		+				
Zaburzenia jelitowe					+				
Wysoki wzrost				+					
Zaburzenia rozwoju psych.						+	+	+	
Niski wzrost		+							+

specyficznymi zaburzeniami zachowania. Z analiz Kaur i wsp. opublikowanych w 2017 roku przeprowadzonych na podstawie danych uzyskanych w różnych bazach, takich jak: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Pubmed, Orphanet, Web of Science oraz Cochrane Library databases wynika, że do 2016 roku, ukazało się aż 13.719 doniesień naukowych dotyczących otyłości zespołowej u ludzi. Na podstawie tego przeglądu wyłoniono 79 zespołów monogenowych z otyłością w obrazie klinicznym, z czego w 19 (24,1%) zespołów patologia molekularna warunkująca chorobę jest znana, w 11 (13,9%) częściowo poznana. Z pozostałej grupy 49 (62%) chorób, w 27 (34%) zmapowano potencjalne loci chromosomowe, zaś w pozostałych 22 (27%) chorobach nie są dotychczas poznane, ani potencjalny gen, ani loci chromosomowe warunkujące wystąpienia określonych objawów. Trudności w ustaleniu etiologii tych zespołów w dużej mierze wynikają z niezwykle rzadkiego ich występowania w populacji oraz w wielu przypadkach złożonego mechanizmu dziedziczenia, podlegającego regulacji poprzez czynniki epigenetyczne, mozaikowość czy też współdziałanie genów modyfikujących. Oszacowanie częstości występowania było możliwe tylko dla 12 spośród 79 zespołów i wynosi ona od 1:565 do <1:1,000,000 wśród żywo urodzonych. Rozwój nowoczesnych technik diagnostycznych, technik molekularnych, a także technik obrazowych (np. funkcjonalny rezonans magnetyczny fMRI czy PET) przyczynia się do lepszego poznania, które części mózgu i potencjalne geny wykazujące w nim swoją ekspresję odpowiadają za zaburzenie homeostazy energetycznej, hiperfagię, wzrost BMI i rozwój otyłości. W przyszłości może to przyczynić się do ustalenia korelacji fenotypowo - genotypowej różnych postaci otyłości i opracowania celowanych leków do jej skutecznego leczenia [30].

Otyłość zespołowa uwarunkowana jest obecnością mutacji określonego genu (ów) dziedziczonymi autosom-

alnie dominująco lub sprzężonych z chromosomem X, aberracjami chromosomowymi, zmianami liczby kopii fragmentów DNA (Copy Number Variations – CNVs) w zespołach mikrodelecji/mikroduplicacji określanych mianem tzw. chorób genomowych. Co ciekawe, w niektórych spośród tych zespołów obserwuje się dużą heterogenność genetyczną czyli występowanie bardzo podobnego fenotypu klinicznego mimo zróżnicowanego, wielogenowego uwarunkowania. Plejotropowy charakter skutków klinicznych określonej zmiany w genomie powoduje, że diagnostyka tych zespołów na poziomie klinicznym nierzadko jest bardzo trudna i wymaga ścisłej współpracy wielu specjalistów, w szczególności w zakresie biologii molekularnej.

Do najlepiej poznanych zespołów otyłości syndromicznej należą: zespół Pradera i Williego, zespół Bardeta i Biedla, zespół Cohena, zespół Börjeson i Lehmana, zespół Alströma, zespół Simpsona i Golabiego, zespół Carpentera, zespół Wilsona i Turnera, zespół Smitha i Magenis, zespół disomii chromosomu 14 (z. Temple), osteodystrofia Albrighta typu 1 oraz niektóre zespoły mikrodelecji i mikroduplicacji przedstawione w tabeli II.

Zespół Pradera i Williego (PWS) (OMIM – 1762700) jest najczęstszą przyczyną genetycznie uwarunkowanej otyłości oraz modelowym przykładem choroby uwarunkowanej rodzicielskim piętnowaniem genomowym („genomic imprinting”). W ostatnich latach stał się również chorobą modelową do badania mechanizmów regulacji łaknienia i rozwoju otyłości u człowieka.

Wśród głównych objawów PWS występuje: znacznego stopnia hipotonia mięśniowa w okresie noworodkowym i niemowlęcym, brak/słaby odruch ssania, trudności w karmieniu, brak/słaby przyrost masy ciała w okresie niemowlęcym, hiperfagia, otyłość, niedobór wysokości ciała, małe dłonie i stopy, gęsta lepka ślina zasychająca

Tabela II. Wybrane zespoły genetyczne z otyłością w obrazie klinicznym.
 Table II. Examples of syndromes with obesity in clinical picture.

Nazwa zespołu/genu i OMIM	Częstość występowania	Objawy kliniczne	Czy otyłość jest zawsze objawem?	Czy znane jest podłoże genetyczne?	Typ dziedziczenia	Gen/chromosom
Zespół Albrighta pseudo-hipoparathyroidyzm typ Ia (OMIM#103580)	nieznana	Skrócenie śródkowych paliczków palców dłoni (brachymetaphalangism), niskorosłość, otyłość, niepełnosprawność intelektualna	Tak	Tak	Autosomalne dominujące	GNAS1/GNAS
Zespół Alströma (OMIM#203800)	<1/milion Katagiri et al.	Wrodzona dystrofia siatkówki, utrata wzroku, niedosłuch, otyłość, insulinooporność, cukrzyca typu 2	Nie	Tak	Autosomalne recesywne	ALMS1
Zespół Bardeta-Biedla (OMIM#209900)	1/13,500-175,000 White et al.	Zwyrodnienie barwnikowe siatkówki, dysfunkcja nerek, otyłość, polidaktylia, zaburzenia zachowania, hipogonadyzm	Nie	Nie	Autosomalne recesywne	BBS1 - BBS21/C8ORF37 – 21 zidentyfikowanych genów
Zespół Börjesona-Forssmana-Lehmann (OMIM#301900)	nieznana	niepełnosprawność intelektualna, znacznego stopnia, padaczka, małogłowie, nieskorosłość, otyłość, hipogonadyzm, ginekomastia	Nie	Tak	Sprzężone z chromosomem X	PHF6

Tabela II. Cd.
Table II. Cont.

Zespół Carpentera/ Akrocefalopolisyndactylia t.II (OMIM#201000)	1/milion Victorine et al.	Akrocefalia, syndactylia skórna palców, brachydactylia lub agenezja paliczków środkowych palców dłoni i stóp, preaksjalna polidactylia, wrodzona wada serca, niepełnosprawność intelektualna, hypogenitalizm, otyłość, przepuklina pępkowa	Nie	Tak	Autosomalne recesywne	RAB23
Zespół Cohena (OMIM#216550)	1/565 to 2000 Murphy et al.	niepełnosprawność intelektualna cechy dysmorfii, małogłowie, dystrofia siatkówki, otyłość tułowiowa, wiotkość stawów, okresowa neutropenia	Nie	Tak	Autosomalne recesywne	VPS13B/COH1
Zespół Pradera-Willego (OMIM#176270)	1/20,000 Reinhardt et al.	Zaburzenie rozwoju somaticznego i trudności w karmieniu w wieku niemowlęcym, otyłość i hiperfagia od wczesnego dzieciństwa, obniżone napięcie mięśniowe, hipogonadyzm, niedobór hormonu wzrostu, niski wzrost, małe dłonie i stopy, zaburzenia zachowania, niepełnosprawność intelektualna	Tak	Nie	Różne defekty genetyczne	Zaburzenia imprintingu MKRN3/ZNF127, MAGEL2, Delecja NDN, Utrata funkcji NPAP1/C15orf2, Utrata funkcji ojcowskiej kopii SNURF-SNRPN
Zespoły podobne do Pradera-Willego (Prader-Willie-like phenotype)	nieznana	Opóźnienie rozwoju psychoruchowego, otyłość, hipotonia, skrócenia kończyn	Tak	Nie	Autosomalne dominujące Sprzężone z chromosomem X dominujące	SIM1, MRAP2, 6q16.3q23.3 duplications FMR1

Tabela II. Cd.
Table II. Cont.

Zespół Smith-Magenis (OMIM#182290)	1/15,000-25,000 Carmon Mora et al.	Niepełnosprawność intelektualna, opóźnienie rozwoju mowy, dysmorfia, zaburzenia snu, otyłość, zaburzenia zachowania	Tak	Tak	Tak	Autosomalne dominujące	RAI1
Zespół MEHMO (OMIM#300148)	nieznana	Niepełnosprawność intelektualna padaczka, hipogonadyzm, otyłość, małowzrost	Tak	Nie	Nie	Mitochondrialne sprzężone z chromosomem X	mikrodelecje
Zespół MOMO (OMIM#157980)	nieznana	Makrocefalia, otyłość, wady gałki ocznej (szczelina siatkówki, oczopląs), opóźniony wiek kostny, niepełnosprawność intelektualna	Tak	Tak	Tak	Autosomalne dominujące	nieznane
Zespół Downa	1/650-1000	Opóźnienie rozwoju psychoruchowego, niepełnosprawność intelektualna, wada serca, niskorosłość, obniżone napięcie mięśniowe, zespół cech dysmorfii, niedoczynność tarczycy, otyłość, białaczka	Nie	Tak	Tak	Autosomalne dominujące	Trisomia 21, Mozaikowa trisomia 21, translokacje chromosomu 21

Tabela II. Cd.
Table II. Cont.

Zespół Temple (OMIM#616222)	nieznana	Niska masa ciała urodzeniowa/IUGR, niskorosłość, otyłość tułowiowa, wiotkość stawowa, małe dłonie, opóźnienie rozwoju ruchowego i intelektualnego, rozwoju mowy przedwczesne dojrzewanie	Tak	Tak	Tak	Różne defekty genetyczne	UPD 14 mat, Mutacja epigenetyczna, delecja ojcowska
Zespół monosomii 1p36	~1/5000	Obniżone napięcie mięśniowe, opóźnienie rozwoju psychofizycznego i somatycznego, otyłość, zespół cech dysmorfii, małe dłonie i stopy	Tak	Tak	Tak	Autosomalne dominujące	mikrodelecje 1p36
Zespół proksymalnej delecji 16p11.2	nieznana	Otyłość, autyzm, opóźnienie rozwoju psychofizycznego, niepełnosprawność intelektualna, wady wrodzone	Tak	Tak	Nie	Autosomalne dominujące	SH2B1, KCTD13
Zespół dystalnej delecji 16p11.2	nieznana	Opóźnienie rozwoju psychofizycznego, zaburzenia zachowania, zespół cech dysmorfii, otyłość	Nie	Nie	Nie	Autosomalne dominujące	Mikrodelecje 16p11.2
Zespół mikroduplicacji 5p13	nieznana	Opóźnienie rozwoju psychofizycznego, zachowania autystyczne, otyłość, obrzęki limfatyczne, nadciśnienie tętnicze, makrocefalia	Nie	Nie	Tak	Autosomalne dominujące	NIPBL

w kącikach ust, cechy dysmorfii twarzy, hipogonadyzm hipogonadotropowy, opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz specyficzny typ zaburzeń zachowania związanych z hiperfagią (upór, wybuchy złości, natręctwa, skubanie skóry). Do niedawna opisywano 2 fazy zaburzeń odżywiania w PWS: okres niemowlęcy z trudnościami w karmieniu i okres hiperfagii z rozwojem otyłości powyżej 3 roku życia [31].

Z ostatnich badań wynika, że przejście z fazy słabego łaknienia i niedoboru masy ciała do fazy hiperfagii jest procesem złożonym i składa się z 7 faz z początkiem już w okresie płodowym. Zwykle do drugiego roku życia rozwój fizyczny jest odpowiedni do wieku, natomiast pomiędzy 2,1–4,5 rokiem życia następuje nadmierny przyrost masy ciała bez wzrostu łaknienia ani zwiększonej podaży kalorii. Wzmoczone łaknienie (hiperfagia) i nadmierny przyrost masy ciała rozwija się zwykle pomiędzy 4-8 rokiem życia, natomiast faza niepohamowanego łaknienia następuje powyżej 8 lat. Fakty te powinny być uwzględnione w leczeniu dietetycznym i profilaktyce otyłości począwszy od okresu niemowlęcego [32]. Hiperfagia w PWS ma związek z nieprawidłową percepcją uczucia sytości. W porównaniu do osób zdrowych chorzy kończą jedzenie później, ale wkrótce (około ½ godziny po zakończeniu posiłku znowu pojawia się uczucie głodu). Rozwojowi otyłości w PWS sprzyja szereg czynników takich jak: zmniejszone zapotrzebowanie kaloryczne (60% w porównaniu do osób zdrowych), obniżona percepcja bólu żołądka po przejedzeniu, brak skłonności do wymiotów/ brak dyskomfortu po przejedzeniu, brak aktywności ruchowej, brak kontroli diety, zaburzenia zachowania związane z jedzeniem. Bez stałego nadzoru osób trzecich, chory nie jest w stanie utrzymać reżimu dietetycznego, co prowadzi do nadwagi 200-300%.

Badania nad patogenęzą otyłości w PWS prowadzone od wielu lat lecz jak dotąd nie doprowadziły do ostatecznego wyjaśnienia przyczyny hiperfagii. Wiadomo, że jest to proces bardzo złożony, związany z zaburzeniem ośrodkowej regulacji osi podwzgórze – przysadka, w tym funkcji neuroprzekazników związanych z regulacją ośrodków głodu i sytości w podwzgórze.

Potwierdzają to wyniki badań z zastosowaniem funkcjonalnego MRI i PET w trakcie oglądania wysokokalorycznego pożywienia oraz po posiłku, które wykazały brak aktywacji regionów odpowiedzialnych za uczucie sytości po spożyciu posiłku oraz zwiększoną aktywację regionów odpowiedzialnych za uczucie głodu i motywacji (hipokamp oraz kora oczodołowo-czołowa) [33].

Stężenie greliny u chorych z PWS, tzw. „hormonu głodu” wytwarzanego przez komórki okładzinowe żołądka jest stale na bardzo wysokim poziomie, 3-krotnie wyższym niż u zdrowych osób. Obniżenie stężenia greliny po posiłku nie skutkuje jednak zmniejszeniem uczucia głodu. W jądrach przykomorowych podwzgórze u chorych z PWS stwierdza się zmniejszoną liczbę i objętość neuronów produkujących oksytocynę, która jest neuropeptydem hamującym łaknienie. Wyniki badań doświadczalnych zarówno na modelach mysich jak i u chorych z PWS sugerują, że mała dawka donosowo podawanej oksytocyny jest bezpieczna i może wpływać

na redukcję apetytu oraz poprawę w zakresie zależnych od hiperfagii zaburzeń zachowania [34].

W patogenezie PWS odgrywają rolę 3 główne defekty molekularne: delecje w regionie 15q11.2-13 (~75% przypadków), matczyzna disomia 15 (mUPD15) w około ~24% przypadków oraz defekty imprintingowe (~1-3% przypadków). Mimo wielu lat badań nadal nie udało się ustalić genów odpowiedzialnych za ekspresję kluczowych dla zespołu objawów. W ostatnich latach sugeruje się znaczenie delecji (podlegającego imprintingowi) skupiska genów *SNORD-116*, kodujących małe jąderkowe RNA (snoRNA – small nucleolar RNA) jako kluczowego genu odpowiedzialnego za hiperfagię i otyłość w PWS [35].

U chorych z zespołem Pradera i Williiego od 2006 roku w Polsce z powodzeniem stosuje się terapię rekombinowanym hormonem wzrostu (rGH) (od 2 roku życia), co pozwala na poprawę bilansu energetycznego, obniżenie całkowitej masy ciała przy jednoczesnym zwiększeniu beztłuszczowej masy ciała (zwiększenie siły mięśniowej), a w konsekwencji przyspieszenie rozwoju psychoruchowego uzyskanie wzrostu zbliżonego do rówieśników, spektakularną normalizację fenotypu oraz poprawę jakości życia. [31, 36, 37, 38].

Zespół Bardeta i Biedla (BBS) (OMIM – 209900) jest rzadkim zespołem, dziedziczonym autosomalnie recesywnie, w którym otyłości centralnej rozwijającej się na przełomie 1 i 2 roku życia, towarzyszą: niepełnosprawność intelektualna i zmienne problemy z zachowaniem, polidaktylia pozaosiowa dłoni i stóp (68-80% chorych) oraz hipogonadyzm i hipogenitalizm u pacjentów płci męskiej. Średnie BMI szacuje się na 31,5–36,6 kg/m². W późniejszym okresie rozwija się postępująca dystrofia siatkówki lub zwyrodnienie barwnikowe (90% chorych), prowadzące często do ślepoty nocnej u młodych dorosłych. W obrazie choroby stwierdza się wady układu kielichowo-miedniczkowego oraz torbielowatość nerek, oraz zwykle łagodną ich niewydolnością, a także wrodzone wady serca, kardiomiopatię, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzycę z insulinoopornością i nietolerancją glukozy.

Zespół Bardeta i Biedla należy do tzw. grupy ciliopatii i charakteryzuje się heterogennością genetyczną – jest uwarunkowany zmianami w co najmniej 20 różnych genach: *BBS1*, *BBS2*, *ARL6* (*BBS3*), *BBS4*, *BBS5*, *MKKS* (*BBS6*), *BBS7*, *TTC8* (*BBS8*), *BBS9*, *BBS10*, *TRIM 32* (*BBS11*), *BBS12*, *MKS1* (*BBS13*), *CEP290* (*BBS14*), *WDPCP* (*BBS15*), *SDCCAG8* (*BBS16*), *LZTFL1* (*BBS17*), *BBIP1* (*BBS18*). Najczęściej mutacje stwierdza się w genach: *BBS1* – 23,1%, *BBS10* – 20%, *BBS2* – 8,1%, *BBS9* – 6% oraz *MKKS* (*BBS6*) – 5,8%. W około 20% przypadków nie identyfikuje się mutacji w żadnym z wymienionych genów [39]. Zazwyczaj BBS dziedziczy się jako cecha autosomalna recesywna, ale w kilkunastu rodzinach (19 z typem 2 BBS oraz 9 z typem 6 BBS) stwierdzano tzw. dziedziczenie trójalleliczne. Sugerowano na tej podstawie, że BBS jest chorobą o kompleksowym wielogenowym uwarunkowaniu, a do pełnej ekspresji cech klinicznych konieczna jest obecność dodatkowej trzeciej mutacji w innym locus.

Zespół Alströma (OMIM – 203800) jest rzadkim zespołem zaliczanym do grupy ciliopatii uwarunkowanym mutacjami w genie *ALMS1* zmapowanym w re-

gionie 2p13.1. Dziedziczy się autosomalnie recesywnie. Chorych charakteryzuje hiperfagia pojawiająca się już w wieku niemowlęcym, której towarzyszy hiperinsulinomia o nasileniu nieproporcjonalnym w stosunku do otyłości, przewlekła hiperglikemia, a następnie cukrzyca typu 2 oraz umiarkowana otyłość brzuszna. Objawami przepowiadającymi wystąpienie prowadzącej od ślepoty neuropatii z degeneracją czopków i pręcików mogą być oczopląs i światłowstręt obecne już w pierwszym roku życia. Powoli postępujący niedosłuch zmysłowo-nerwowy wykrywany jest z reguły około 5 roku życia. U części chorych już w pierwszych latach życia jest diagnozowana kardiomiopatia, zaś w drugiej lub trzeciej dekadzie postępująca nefropatia [40].

Zespół Cohena (OMIM – 216550) jest dziedziczony autosomalnie recesywnie i uwarunkowany mutacjami w genie *VPS13B* zmapowanym w regionie 8q22.2. Stosunkowo częste występowanie choroby stwierdza się w populacji Żydów Ashkenazyjskich oraz Finlandii. Osoby dotknięte tym zespołem zwykle cechuje opóźnienie rozwoju psychoruchowego z hipotonią i nadmierną wiotkością stawów w okresie niemowlęcym i wczesnodziecięcym, niepełnosprawność intelektualna w stopniu umiarkowanym bądź znacznym, często brak/znaczne opóźnienie rozwoju mowy, padaczka (występująca prawie u wszystkich chorych), małopłowie, ataksja, charakterystyczny fenotyp behawioralny (miła i pogodna osobowość), niski wzrost, smukłe, długie palce. dłoni, wąskie stopy. Wśród charakterystycznych cech dysmorfii, wymienia się takie jak: twarz hipotoniczna, wysoki grzbiet nosa, brwi o falistym kształcie, cienka warga górna, tendencja do otwartych ust, wysunięcie do przodu górnych siekaczy. Po piątym roku życia stwierdza się postępującą krótkowzroczność często skojarzoną z dystrofią siatkówki i naczyńiówki. W badaniach obrazowych stwierdza się hipoplazję mózdzku oraz duże ciało modzelowate. Ważnym diagnostycznie objawem jest okresowa leukopenia/neutropenia o łagodnym nasileniu, często już w okresie niemowlęcym. Otyłość brzuszna średniego stopnia, pojawia się koło 5 roku życia [41].

Zespół Börjesona, Forssmana i Lehmana (OMIM – 301900) jest bardzo rzadkim zespołem dziedziczającym się recesywnie w sposób sprzężonym z chromosomem X. Przyczyną choroby są mutacje w genie *PHF6* zmapowanym w regionie Xq26.2. Niemowlęta płci męskiej mogą wykazywać objawy fenotypowe przypominające zespół Pradera i Williego (hipotonia, trudności w karmieniu oraz hipogenitalizm). Wśród cech dysmorfii wymienia się: pogrubienie rysów twarzy, duże odstające małżowiny uszne, głęboko osadzone gałki oczne, wąskie szpary powiekowe, szerokie rozstawienie palców stóp. Zwracają uwagę mięsiste dłonie, hipoplazja dystalnych i środkowych paliczek dłoni (palce są charakterystycznie zwężone na końcach i wiotkie w stawach międzypaliczkowych). Niepełnosprawność intelektualna zwykle umiarkowanego lub znacznego stopnia, małopłowie, padaczka, niskorosłość, skolioza, kifoza, krótkowzroczność oraz u części pacjentów cechy polineuropatii czuciowo-nerwowej dopełniają obraz kliniczny choroby. Znacznego stopnia otyłość z towarzyszącą nasiloną ginekomastią rozwija się dopiero w późnym dzieciństwie, a w wieku

dojrzałym jest zwykle znacznego stopnia. Matki chorych mężczyzn będące nosicielkami mutacji genu *PHF6* mogą wykazywać dyskretne cechy dysmorfii z pogrubieniem rysów twarzy [42].

Zespół Albrighta (OMIM – 103580), inne nazwy zespołu: Albright hereditary osteodystrophy (AHO), rzekoma niedoczynność przytarczyc typu 1a, dziedziczna osteodystrofia Albrighta, jest grupą chorób metabolicznych, charakteryzujących się opornością tkanek docelowych na parathormon. Wyróżnia się cztery typy choroby: Ia, Ib, Ic i II. Najbardziej znana jest postać 1A, choroba dziedziczona w sposób autosomalny dominujący spowodowana mutacjami w genie *GNAS1*, zmapowanym w regionie 20q13.32, który koduje podjednostkę alfa białka Gs. Ekspresja objawów związana jest z rodzicielskim piętnowaniem genomowym (matczyny imprinting genomowy). Chorych cechuje zauważalna około 3-5 roku życia niskorosłość, charakterystyczna, okrągła twarz, pełne policzki, opóźnione wyrzynanie zębów, hipoplazja szkliva i wady zgryzu, wady kostne z krótką szyją, krótkimi kośćmi śródreza i śródstopia oraz palcami (zwłaszcza 4 i 5), osteopenia i deformacje kości długich, niekiedy kraniosynostoza i zgrubienie pokrywy czaszki, ektopiczne kostnienie tkanek miękkich oraz skrócanie dystalnego paliczka kciuka (od trzeciej do piątej kości śródreza), napady tężyczki i parestezji, połączone z opornością na działanie hormonu wzrostu, tyreotropiny, gonadotropin. W części przypadków występuje niepełnosprawność intelektualna [43].

Zespół Carpentera (acrocephalopolysyndactyly type II) (OMIM – 201000) uwarunkowany jest mutacjami w genie *RAB23* (zmapowany w regionie 6p12.1) lub genie *MEGF8* (zmapowany w regionie 19q13.2), dziedziczy się autosomalnie recesywnie. W obrazie choroby występują takie cechy jak: makrocefalia (wieżowaty kształt czaszki spowodowany nieprawidłowym zarastaniem szwów czaszkowych), syndaktylia skórna palców dłoni i stóp, polidaktylia przedosiowa (dodatkowe palce od strony kciuka), niedosłuch przewodzeniowy, wrodzone wady serca i niepełnosprawność intelektualna. Otyłość występuje u większości chorych już w pierwszych latach życia [44].

Zespół łamliwego chromosomu X, FraX (OMIM – 300624) jest spowodowany nadmierną (>200) ekspansją niestabilnych powtórzeń trójnukleotydowych CGG w promotorze genu *FMR1*, zmapowanym w regionie Xq27.3. Należy do najczęstszych po zespole Downa przyczyn niepełnosprawności intelektualnej u płci męskiej. Choroba dziedziczy się dominująco w sposób sprzężony z chromosomem X. Charakterystyczną pełną ekspresję objawów zespołu FraX obserwuje się u osób płci męskiej (niepełnosprawność intelektualna, cechy nadpobudliwości psychoruchowej, spektrum zachowań autystycznych, specyficzna dysmorfia twarzy w wieku dojrzałym, makroorchydzizm po okresie dojrzewania). Kobiety nosicielki mutacji genu *FMR1* wykazują łagodną ekspresję objawów pod postacią trudności szkolnych (w około 50% przypadków). U niektórych chorych występuje ponadto nadmierny apetyt, otyłość i niskorosłość. Co ciekawe, otyłość występuje także u osób z delecjami obejmującymi gen *FMR1* [45].

Zespół MEHMO (Mental retardation – niepełnosprawność intelektualna), Epileptic seizures – padaczka, Hypogenitalism – hipogenitalizm, Microcephaly – małogłowie, Obesity – otyłość) (OMIM – 300148) należy do bardzo rzadko występujących zespołów otyłości sprzężonej z chromosomem X, a jego nazwa jest akronimem wiodących objawów zespołu. Locus genu choroby znajduje się najprawdopodobniej w regionie Xp21.1-p22.13, natomiast gen warunkujący objawy nie jest dotychczas poznany. Znacznego stopnia otyłość rozwija się w niemowlęctwie. Niekiedy opisywane są znaczne opóźnienie rozwoju, niski wzrost, wzmożone napięcie mięśniowe, wygórowane odruchy ścięgniste, oczopląs, nadmierna pobudliwość. Zwykle chorzy chłopcy umierają po 2 roku życia. Badania laboratoryjne wskazują na zaburzone działanie kompleksów 1, 3 i 4 łańcucha oddechowego w mitochondriach. Nieprawidłowe, powiększone mitochondria widoczne w obrazach z mikroskopii elektronowej kwalifikują zespół jako chorobę mitochondrialną [46].

OTYŁOŚĆ W ABERRACJACH CHROMOSOMOWYCH

Badanie chromosomów człowieka umożliwiło poznanie przyczyn znanych wcześniej chorób genetycznych. Stopniowy rozwój technik badania chromosomów, w tym FISH (fluorescencyjna hybrydyzacja in situ) i mikromacierzy (aCGH), umożliwił wykrywanie submikroskopowych rearanżacji chromosomowych, takich jak mikrodelekcje i mikroduplikacje chromosomowe. Skutkiem mikrodelekcji/mikroduplikacji chromosomowych jest brak funkcji/nadekspresja wielu przyległych genów znajdujących się w regionie utraconego lub zduplikowanego odcinka chromosomu. Skutki kliniczne zależą od wielkości zmiany, i jej zawartości genetycznej, a w niektórych mikrodelekcjach od ich rodzicielskiego pochodzenia (choroby imprintingowe) – np. zespół delekcji 15q11-13. W większości przypadków zmiany tego typu powstają *de novo*, natomiast w niektórych są one produktem zrównoważonych rearanżacji chromosomowych, odziedziczonych od jednego z rodziców.

Trisomia chromosomu 21 pary w zespole Downa – typowym cechem zespołu (niepełnosprawność intelektualna, obniżone napięcie mięśni, zaburzenia hormonalne, dysmorfia i wady wrodzone) towarzyszy otyłość, w okresie dziecięcym u około 15-50%, a w wieku dorosłym u 45-90% chorych. Czynnikiem sprzyjającym otyłości jest zmniejszona aktywność fizyczna wynikająca z hipotonii mięśniowej, jak i zmniejszone spoczynkowe zużycie energii. U dzieci z zespołem Downa obserwowano podwyższone stężenie leptyny, wydaje się też, że do otyłości może istotnie przyczyniać się niedoczynność tarczycy [47].

Zespół mikrodelekcji 1p36 (OMIM – 607862) – w obrazie klinicznym stwierdza się cechy niepełnosprawności intelektualnej zwykle w stopniu głębokim, brak ekspresji mowy, zaburzenia zachowania (agresja), mnogie wady strukturalne, głównie mózgu (małogłowie u 38% chorych) i serca (kardiomiopatia rozstrzeniowa, tetralogia Fallota, zespół Ebsteina u 45-70% chorych), duże późno

zarastające ciemę przednie cechy dysmorfii oraz otyłość w wieku dojrzalym [48].

Zespół mikrodelekcji 16p11.2 (OMIM – 611913) – jedna z pierwszych wykrytych mikrodelekcji identyfikowana jest u około 0,3-0,7% pacjentów z cechami niepełnosprawności intelektualnej i zaburzeń zachowania. W jej obrazie klinicznym dominują: opóźnienie rozwoju intelektualnego, zaburzenia poznawcze i behawioralne oraz zaburzenia zachowania (nadpobudliwość psychoruchowa ze skłonnością do agresji, zaburzeń kompulsywnych), zaburzenia ze spektrum autyzmu, choroby psychiatryczne (schizofrenia, choroba dwubiegunowa). W przypadku objęcia delecją genu *SH2B1*, zaangażowanego w szlak sygnałowy leptyny, dodatkowo pojawia się nadmierny apetyt, wczesnie rozwijająca się otyłość i ciężka insulinooporność [49].

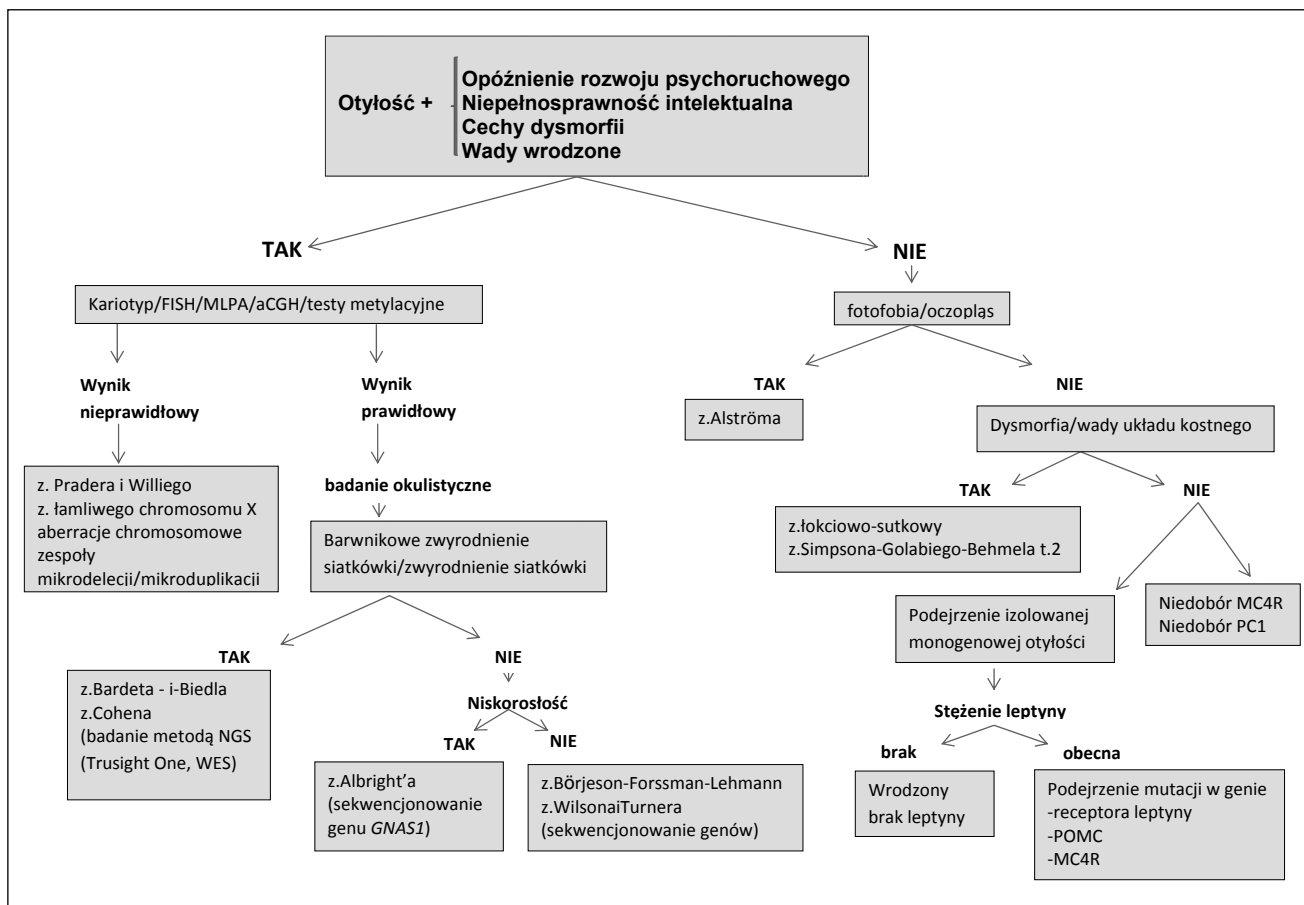
Zespół mikrodelekcji 6q16.2, obejmuje gen *SIM1*. Obraz kliniczny przypomina zespół Pradera i Williego (Prader-Willi-like phenotype), z hipotonią i trudnościami w karmieniu w okresie noworodkowym z następującą otyłością i głębokim stopnia niepełnosprawnością intelektualną oraz krótkimi kończynami, którym niestale towarzyszą: nadmierny apetyt, wady serca, nieznaczna dysmorfia twarzowa [50].

Inne nowo opisanego zespoły mikrodelecyjne są związane z regionem 13q34, z opóźnionym wzrastaniem i rozwojem psychoruchowym, łagodną dysmorfia twarzową, otyłością znacznego stopnia i niepełnosprawnością intelektualną [51] oraz z regionem 12q24.21, w którego przypadku opisano hipotonię, cechy dysmorfii, znaczące zwiększenie masy ciała we wczesnym wieku dziecięcym, znaczne opóźnienie rozwoju i wolne tempo rozwoju, a niekiedy także wolny rozwój mowy i zaburzenia zachowania [52] lub cechy zespołu Holta i Orama z towarzyszącym niskim wzrostem, otyłością i opóźnionym dojrzewaniem [53].

Zespół mikroduplikacji 7q11.23 (OMIM – 609757), obejmującej region krytyczny dla zespołu Williama. Nadekspresja genu *YWHAG* zlokalizowanego w regionie duplikacji jest związana z otyłością, opóźnieniem rozwoju mowy, łagodną niepełnosprawnością intelektualną, niekiedy wadami serca lub OUN, a często problemami behawioralnymi, w tym ADHD, niepokojem związanym z kontaktami społecznymi, zaburzeniami ze spektrum autyzmu [54]. W 2016 roku opisano 5 przypadków mikroduplikacji w regionie 17p13.1, z cechami niepełnosprawności intelektualnej, zróżnicowanymi cechami dysmorfii (zwykle pełne policzki), niskim wzrostem, otyłością oraz różnorodnymi zaburzeniami hormonalnymi, w tym najczęściej cukrzycą [55].

Otyłość jest też opisywana jako cecha w innych zespołach mikrodelecyjnych, w tym 2p25, 2q37, 3pter, 7q22.1, 9q34, 10p15.3, 14q11.2, 14q12, 10q22, Xq27, a także z zespołach mikroduplikacji 6q21-22, 6q27, 14q11.2 i Xq21 [56]. W tabeli II przedstawiono częściej występujące zespoły otyłości syndromicznej uwarunkowane monogenowo oraz obecnością defektów na poziomie chromosomowym.

Na rycinie 1 przedstawiono schemat postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia otyłości syndromicznej.



fluorescencyjna hybrydyzacja in situ FISH/*Fluorescent in situ hybridization* FISH, porównawcza hybrydyzacja genomowa do mikromacierzy/aCGH *array comparative genomic hybridization*, MLPA - metoda multipleksowej ligacji zależnej od amplifikacji/MLPA - *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*, Test metylacji w regionie 15q11-13/*Methylation test in 15q11-13 regione*, POMC – pro-opiomelanokortyna/*POMC – pro-opiomelanocortin*, PC1 – prohormon konwertazy 1/*PC1 – prohormone convertase- 1*, WES Sekwencjonowanie eksomowe/*WES and. Whole Exome Sequencing*, TruSightOne - platforma diagnostyczna umożliwiająca badanie ponad 4800 klinicznie istotnych genów/*The TruSight One Sequencing Panel provides comprehensive coverage of 4800 clinically relevant genes*

Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny w przypadku podejrzenia zespołów z otyłością wg modyfikacji Farooqi S. (*Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 19, No. 3, 359-374).

Fig. 1. Diagnostic algorithm in the case suspected of monogenic syndrome with obesity. Modification according to Farooqi S. (*Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 19, No. 3, 359-374)

Schemat postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia otyłości syndromicznej powinien uwzględniać szczegółową analizę rodowodu i ocenę kliniczną (z określeniem wieku pojawienia się otyłości, wyników pomiarów antropometrycznych, oceny cech dysmorfii) oraz analizę wyników badań dodatkowych: (hormonalnych, biochemicznych, obrazowych), ocenę okulistyczną celem ukierunkowania procesu diagnostycznego. Wśród badań genetycznych w diagnostyce otyłości należy uwzględnić kariotyp, FISH, testy metylacyjne, aCGH oraz sekwencjonowanie określonych genów odpowiedzialnych za ekspresję objawów podejrzanego zespołu monogenowego. W przypadku, kiedy na podstawie oceny cech klinicznych, rodowodowych, wyników badań biochemicznych, hormonalnych i radiologicznych istnieje podejrzenie wystąpienia choroby o wielogenowym uwarunkowaniu (np. zespół Bardeta i Biedla) można rozważyć wykonanie badań metodą sekwencjonowania następnej generacji (NGS) z zastosowaniem WES/zestaw TruSight One. W niektórych przypadkach należy zasto-

sować kilka uzupełniających się metod diagnostycznych (np. w przypadku podejrzenia zespołu Pradera i Williiego, zespołów mikrodelecji/mikroduplicacji) w celu ustalenia typu defektu molekularnego odpowiedzialnego za wystąpienie cech klinicznych choroby. Wyniki przeprowadzonych badań staną się podstawą do weryfikacji molekularnej rozpoznania klinicznego oraz oszacowania ryzyka genetycznego w rodzinie, co jest nieodłącznym elementem poradnictwa genetycznego.

OTYŁOŚĆ POWSZECHNA (WIELOCZYNNIKOWA, WIELOGENOWA)

W dalszych badaniach nad genetycznym uwarunkowaniem otyłości stosowano trzy różne metody poszukiwań. Pierwszą było typowanie genów kandydackich związanych z regulacją metabolizmu w oparciu o badania na zwierzętach lub *in vitro*. Weryfikacja wytypowanych genów polega na porównaniu częstości występowania mutacji danego genu w grupie osób z daną cechą (w tym przy-

padku otyłością) a występowania mutacji danego genu w grupie osób zdrowych. Ten sposób był z powodzeniem stosowany w identyfikacji genów odpowiadających za powszechne choroby i cechy złożone. Jednak w przypadku otyłości nie uzyskano zadawalających rezultatów, mimo przebadania ponad 200 genów związanych z regulacją apetytu, metabolizmem glukozy i tłuszczów oraz rozwojem tkanki tłuszczowej [57].

Drugą metodą była analiza sprzężeń polimorfizmów mikrosatelitarnych rozsianych regularnie w całym genomie z regionami wiążącymi się ze zwiększonym ryzykiem choroby. Ten sposób umożliwił identyfikację licznych genów odpowiedzialnych za choroby jednogenne, jednak zestawienie wyników z 37 badań na ponad 31 tysiącach osób nie wskazało na istnienie głównego genu odpowiedzialnego za otyłość u ludzi [58]. Na ogół w badania wykazywały jedynie umiarkowany związek zidentyfikowanych wariantów z otyłością, a w większości przypadków inne badania nie potwierdzały wcześniej uzyskanych wyników.

Bardziej obiecujące wyniki przyniosło zastosowanie asocjacji polimorfizmów pojedynczych nukleotydów (GWAS, Genome-Wide Association Studies). W tej metodzie wykorzystuje się dziesiątki tysięcy polimorficznych wariantów DNA ograniczonych do pojedynczych nukleotydów (SNP) w celu wykrycia różnic w częstości występowania u osób chorych i zdrowych. Kolejne etapy pozwoliły wyróżnić kilkadziesiąt genów lub regionów wyraźnie związanych z otyłością. Pierwszy z nich ujawnił związek wariantu genu *FTO* (Fat mass- and Obesity-associated), w drugim etapie wykryto związek SNP w pobliżu genu *MC4R*. W kolejnej turze badań powiązано otyłość z polimorfizmem nukleotydów w obrębie lub w pobliżu genów: *SH2B1*, *KCTD15*, *TMEM18* oraz *NEGR1*. Kilka innych polimorfizmów było bliskich osiągnięcia znamienności statystycznej lub nie potwierdzono ich znaczenia przez różne grupy badawcze [59]. Ostatecznie w badaniach przeprowadzonych na ponad 250 tysiącach osób potwierdzono znaczenie wcześniej odkrytych 12 loci oraz odkryto kolejnych 18 loci w genomie związanych z wartościami BMI [60]. Ostatnie doniesienia zwiększyły liczbę loci w genomie człowieka wpływających na masę ciała do 97 [61].

Wyniki tych badań nie doprowadziły do wykrycia pojedynczego genu bezpośrednio wywołującego otyłość u człowieka, lecz raczej licznych zmian o niewielkim sumującym się działaniu. Wiele z nich wykazuje działanie plejotropowe, zwiększając ryzyko innych chorób, w tym cukrzycy, zaburzeń lipidowych. Szacuje się, że wpływ odkrytych licznych loci na BMI może odpowiadać ponad 20% zmienności [61]. Dalsze obserwacje wskazują na znacznie bardziej skomplikowane uwarunkowania w zakresie etiopatogenezy otyłości. Udowodniono, że działanie zmutowanego genu *FTO* jest wyraźnie modyfikowane przez aktywność fizyczną, która może zmniejszyć jego wpływ na BMI nawet o 30% [62]. Gen receptora aktywowanego proliferatorami peroksyosomów typu γ (*PPAR γ*) odgrywa istotną rolę w adipogenezie i metabolizmie lipidów. Wariant Pro12Ala tego genu zmniejsza wpływ bogatotłuszczowej diety stężenie lipidów w surowicy krwi oraz wzrost BMI w porównaniu do osób nie będących

jego nosicielami [63]. Interesujące wyniki przyniosły badania na myszach poddanych eksperymentalnemu stłuszczeniu wątroby. Nieprawidłowe działanie białek regulujących odpowiedź immunologiczną takich jak TLR4 i TLR9, zmienia skład flory bakteryjnej jelit i prowadzi do rozwoju otyłości [64]. Z kolei w maju 2017 roku opublikowano wyniki metaanalizy GWAS przeprowadzonej u ponad 339 tysięcy osób z uwzględnieniem statystycznych wyników metaanalizy BMI (na podstawie 125 prac przeprowadzonych przez Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) consortium). Celem pracy było lepsze zrozumienie biologicznych mechanizmów odpowiedzialnych za ryzyko rozwoju otyłości oraz odkrycie najważniejszych genów kandydatów poprzez powiązanie określonych loci w genomie z transkryptomem w tkance tłuszczowej (badanie poziomu ekspresji genów – liczba ich transkryptomów-cząsteczek mRNA, mikroRNA) oraz badaniami dotyczącymi metabolizmu adipocytów. Wyniki tych analiz wyłoniły gen *GPD1L* (zmapowany na chromosomie 3p22.3) jako najpoważniejszy gen kandydat w etiologii otyłości i insulinooporności. Ekspresja genu *GPD1L* wzrasta w podczas utraty i utrzymywania wagi spowodowanej dietą niskokaloryczną oraz obniża się w czasie przyrostu masy ciała wywołanego dietą wysokotłuszczową. Odkrycie to może mieć potencjalne znaczenie w poszukiwaniu terapeutycznej cząsteczki w leczeniu otyłości [65].

Cytowane powyżej badania odzwierciedlają zakres złożonej i bardzo trudnej problematyki związanej z poszukiwaniem związku przyczynowego pomiędzy zidentyfikowanymi w badaniach GWAS tysiącami wariantów w różnych loci w części kodującej genomu, których efekt fenotypowy w odniesieniu do ryzyka otyłości pozostaje często niepewny. Nie można wykluczyć, że tzw. odziedziczalność otyłości jest wyolbrzymiona, ponieważ nie można ściśle oddzielić znaczenia licznych czynników modyfikujących, w tym czynników środowiskowych działających na organizm już w trakcie życia płodowego (np. dieta wysokotłuszczowa u matki w trakcie trwania ciąży może implikować wystąpienie cech zespołu metabolicznego u potomstwa) jak również wpływ czynników epigenetycznych, które mogą być badane z zastosowaniem nowych technik diagnostycznych jakimi są specyficzne mikromacierze genomowe umożliwiające określenie metylacji DNA określonych regionów w genomie. Potwierdzają to wieloletnie badania epidemiologiczne, kliniczne i na zwierzętach doświadczalnych wskazujące na rolę stresu oksydacyjnego w patogenezie otyłości poprzez zwiększenie proliferacji preadipocytów. Otyłość sama w sobie może powodować ogólnoustrojowy stres oksydacyjny poprzez różne mechanizmy biochemiczne związane z fosforylacją oksydacyjną. Wśród czynników które przyczyniają się do stresu oksydacyjnego w otyłości wymienia się takie jak: hyperglikemia, podwyższone stężenia lipidów, niedobory minerałów i witamin, przewlekłe infekcje, hyperleptynemia, zwiększona aktywność mięśni dla zapobiegania wzrostu masy ciała. [66].

Przedstawione w pracy informacje nie wyczerpują szerokiego zagadnienia jakim jest otyłość i jej genetyczne aspekty. Rozwój nowoczesnych technologii w biologii molekularnej bioinformatyki, transkryptomiki, proteomiki,

biochemii sprzyja w ostatniej dekadzie postępowi w wiedzy na temat różnych aspektów związanych z otyłością i jej poważnymi w skutkach następstwami zdrowotnymi. Wyniki dotychczasowych wielokierunkowych badań jednocześnie wskazują na potrzebę dalszego pogłębiania wiedzy w tej dziedzinie i ukierunkowują poszukiwanie skutecznej terapii farmakologicznej w przyszłości.

PIŚMIENNICTWO

- Chinn S. Definitions of childhood obesity: current practice. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:1189-1194.
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, Singh GM, Gutierrez HR, Lu Y, Bahalim AN, Farzadfar F, Riley LM, Ezzati M; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet.* 2011;377:557-567.
- Daniels SR, Jacobson MS, McCrindle BW, Eckel RH, Sanner BM. American Heart Association Childhood Obesity Research Summit: executive summary. *Circulation.* 2009;119:2114-2123.
- Parsons TJ, Power C, Logan S, Summerbell CD. Childhood predictors of adult obesity: a systematic review. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1999;23 Suppl 8:S1-107.
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, Qizilbash N, Collins R, Peto R. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083-106.
- Reilly JJ1, Armstrong J, Dorosty AR, Emmett PM, Ness A, Rogers I, Steer C, Sherriff A; Avon Longitudinal Study of Parents and Children Study Team. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ.* 2005;330:1357.
- Haworth CM, Plomin R, Carnell S, Wardle J. Childhood obesity: genetic and environmental overlap with normal range BMI. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:1585-1590.
- Schousboe KL, Willemssen G, Kyvik KO, Mortensen J, Boomsma DI, Cornes BK, Davis CJ, Fagnani C, Hjelmborg J, Kaprio J, De Lange M, Luciano M, Martin NG, Pedersen N, Pietiläinen KH, Rissanen A, Saarni S, Sorensen TI, Van Baal GC, Harris JR. Sex differences in heritability of BMI: a comparative study of results from twin studies in eight countries. *Twin Res.* 2003;6:409-421.
- Silventoinen K, Rokholm B, Kaprio J, Sorensen TI. The genetic and environmental influences on childhood obesity: a systematic review of twin and adoption studies. *Int J Obes (Lond).* 2010;34:29-40.
- Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O'Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997;387:903-908.
- Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, Sanna V, Jebb SA, Perna F, Fontana S, Lechler RI, DePaoli AM, O'Rahilly S. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002;110:1093-1103.
- Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19:359-374.
- Chesi A, Grant SF. The Genetics of Pediatric Obesity. *Trends Endocrinol Metab.* 2015 Dec;26(12):711-721.
- Farooqi SI. Genetic, molecular and physiological mechanisms involved in human obesity: Society for Endocrinology Medal Lecture 2012. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82:232-8.
- Heysmsfield SB, Fong TM, Gantz I, Erond N. Fat and energy partitioning: longitudinal observations in leptin-treated adults homozygous for a Lep mutation. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:258-265.
- Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI. Identification and expression cloning of a leptin receptor, *OB-R*. *Cell.* 1995;83:1263-1271.
- Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gourmelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lehoucq Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998;392:398-401.
- Farooqi IS, Wengensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh JM, Lank E, Bottomley B, Lopez-Fernandez J, Ferraz-Amaro I, Dattani MT, Ercan O, Myhre AG, Retterstol L, Stanhope R, Edge JA, McKenzie S, Lessan N, Ghodsi M, De Rosa V, Perna F, Fontana S, Barroso I, Undlien DE, O'Rahilly S. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med.* 2007;356:237-247.
- Hastuti P, Zukhrufia I, Padwaswari MH, Nuraini A, Sadewa AH. Polymorphism in leptin receptor gene was associated with obesity in Yogyakarta, Indonesia. *Egypt J Med Hum Genet.* 2016;17:271-276.
- Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Grüters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by *POMC* mutations in humans. *Nat Genet.* 1998;19:155-157.
- Krude H, Biebermann H, Schnabel D, Tasek MZ, Theunissen P, Mullis PE, Grüters A. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4633-4640.
- Yeo GS, Farooqi IS, Aminian S, Halsall DJ, Stanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in *MC4R* associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet.* 1998;20:111-112.
- Lubrano-Berthelie C, Durand E, Dubern B, Shapiro A, Dazin P, Weill J, Ferron C, Froguel P, Vaisse C. Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated *MC4R* mutations. *Hum Mol Genet.* 2003;12:145-153.
- Creemers JW, Choquet H, Stijnen P, Vatin V, Pigeyre M, Beckers S, Meulemans S, Than ME, Yengo L, Tauber M, Balkau B, Elliott P, Jarvelin MR, Van Hul W, Van Gaal L, Horber F, Pattou F, Froguel P, Meyre D. Heterozygous mutations causing partial prohormone convertase 1 deficiency contribute to human obesity. *Diabetes.* 2012;61:383-390.
- Holder JL Jr, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the *SIM1* gene. *Hum Mol Genet.* 2000;9:101-108.

26. Bonnefond A, Raimondo A, Stutzmann F, Ghossaini M, Ramachandrapa S, Bersten DC, Durand E, Vatin V, Balkau B, Lantieri O, Raverdy V, Pattou F, Van Hul W, Van Gaal L, Peet DJ, Weill J, Miller JL, Horber F, Goldstone AP, Driscoll DJ, Bruning JB, Meyre D, Whitelaw ML, Froguel P. *J Clin Invest*. 2013 Jul;123(7):3037-3041.
27. Gray J, Yeo GS, Cox JJ, Morton J, Adlam AL, Keogh JM, Yanovski JA, El Gharbawy A, Han JC, Tung YC, Hodges JR, Raymond FL, O'rahilly S, Farooqi IS. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) gene. *Diabetes*. 2006;55:3366-3371.
28. Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, O'Rahilly S, Farooqi IS. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci*. 2004;7:1187-1189.
29. Holst B, Schwartz TW. Ghrelin receptor mutations – too little height and too much hunger. *J Clin Invest*. 2006;116:637-641.
30. Kaur Y, de Souza RY, Gibson WT, Meyre D. A systematic review of genetic syndromes with obesity. *Obesity Reviews*. 2017;18:603-634.
31. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi Syndrome. *Genet Med*. 2012;14:10-26.
32. Emerick JE, Vogt KS. Endocrine manifestations and management of Prader-Willi syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2013;2013:14.
33. Honea RA, Holsen LM, Lepping RJ, Perea R, Butler MG, Brooks WM, Savage CR. The neuroanatomy of genetic subtype differences in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2012;159B:243-253.
34. Miller JL, Tamura R, Butler MG, Kimonis V, Sulsona C, Gold JA, Driscoll DJ. Oxytocin treatment in children with Prader-Willi syndrome: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Am J Med Genet A*. 2017;173:1243-1250.
35. Buiting K, Di Donato N, Beygo J, Bens S, von der Hagen M, Hackmann K, Horsthemke B. Clinical phenotypes of *MAGEL2* mutations and deletions. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:40.
36. Grugni G, Sartorio A, Crino A. Growth hormone therapy for Prader-will syndrome: challenges and solutions. *Ther Clin Risk Manag*. 2016;12:873-881.
37. Bakker NE, Kuppens RJ, Siemensma EP, Tummers-de Lind van Wijngaarden RF, Festen DA, Bindels-de Heus GCv. Bone mineral density in children and adolescents with Prader-Willi syndrome: A longitudinal study during puberty and 9 years of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1609-1618.
38. Böhm B, Ritzén EM, Lindgren AC. Growth hormone treatment improves vitality and behavioural issues in children with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr*. 2015;104:59-67.
39. Heon E, Kim G, Qin S, Garrison JE, Tavares E, Vincent A. Mutations in *C8ORF37* cause Bardet Biedl syndrome (BBS21). *Hum Mol Genet*. 2016;25:2283-2294.
40. Marshall JD, Maffei P, Collin GB, Naggert JK. Alström syndrome: genetics and clinical overview. *Curr Genomics*. 2011;12:225-235.
41. El Chehadeh-Djebbar S, Blair E, Holder-Espinasse M, Moncla A, Frances AM, Rio M, Debray FG, Rump P, Masurel-Paulet A, Gigot N, Callier P, Duplomb L, Aral B, Huet F, Thauvin-Robinet C, Faivre L. Changing facial phenotype in Cohen syndrome: towards clues for an earlier diagnosis. *Eur J Hum Genet*. 2013;21:736-742.
42. Gécz J, Turner G, Nelson J, Partington M. The Börjeson-Forsman-Lehman syndrome (BFLS, MIM #301900). *Eur J Hum Genet*. 2006;14:1233-1237.
43. Kottler M-L, Linglart A, Carel J-C. Albright hereditary osteodystrophy. *Orphanet encyclopedia*. January, 2004.
44. Jenkins D, Seelow D, Jehee FS, Perlyn CA, Alonso LG, Bueno DF, Donnai D, Josifova D, Mathijssen IM, Morton JE, Orstavik KH, Sweeney E, Wall SA, Marsh JL, Nurnberg P, Passos-Bueno MR, Wilkie AO. RAB23 mutations in Carpenter syndrome imply an unexpected role for hedgehog signaling in cranial-suture development and obesity. *Am J Hum Genet*. 2007;80:1162-1170.
45. De Vries BB, Fryns JP, Butler MG, Canziani F, Wesby-van Swaay E, van Hemel JO, Oostra BA, Halley DJ, Niermeijer MF. Clinical and molecular studies in fragile X patients with a Prader-Willi-like phenotype. *J Med Genet*. 1993;30:761-766.
46. Steinmüller R, Steinberger D, Müller U. MEHMO (mental retardation, epileptic seizures, hypogonadism and -genitalism, microcephaly, obesity), a novel syndrome: assignment of disease locus to Xp21.1-p22.13. *Eur J Hum Genet*. 1998;6:201-206.
47. Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasis S, Guerra-Junior G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome – prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Res Develop Disabil*. 2016;57:181-192.
48. Slavotinek A, Shaffer LG, Shapira SK. Monosomy 1p36. *J Med Genet*. 1999;36:657-663.
49. Bochukova EG, Huang N, Keogh J, Henning E, Purmann C, Blaszczyk K, Saeed S, Hamilton-Shield J, Clayton-Smith J, O'Rahilly S, Hurles ME, Farooqi IS. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature*. 2010;463:666-670.
50. El Khattabi L, Guimiot F, Pipiras E, Andrieux J, Baumann C, Bouquillon S, Delezoide AL, Delobel B, Demurger F, Dessuant H, Drunat S, Dubourg C, Dupont C, Faivre L, Holder-Espinasse M, Jaillard S, Journel H, Lyonnet S, Malan V, Masurel A, Marle N, Missirian C, Moerman A, Moncla A, Odent S, Palumbo O, Palumbo P, Ravel A, Romana S, Tabet AC, Valduga M, Vermelle M, Carella M, Dupont JM, Verloes A, Benzacken B, Delahaye A. Incomplete penetrance and phenotypic variability of 6q16 deletions including *SIMI*. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:1010-1018.
51. Reinstein E, Liberman M, Feingold-Zadok M, Tenne T, Graham JM Jr. Terminal microdeletions of 13q34 chromosome region in patients with intellectual disability: Delineation of an emerging new microdeletion syndrome. *Mol Genet Metab*. 2016;118:60-63.
52. Chouery E, Choucair N, Abou Ghoch J, El Sabbagh S, Corbani S, Mégarbané A. Report on a patient with a 12q24.31 microdeletion inherited from an insulin-dependent diabetes mellitus father. *Mol Syndromol*. 2013;4:136-142.
53. Iwanicka-Pronicka K, Socha M, Jędrzejowska M, Krajewska-Walasek M, Jamsheer A. Life-threatening cardiac episode in

- a Polish patient carrying contiguous gene microdeletion of the *TBX5* and the *TBX3* genes. *SpringerPlus*. 2016;5:1638.
54. Faundes V, Santa Maria L, Morales P, Curotto B, Parraguez MM. Distal 7q11.23 duplication, an emerging microduplication syndrome: a case report and further characterisation. *Mol Syndromol*. 2016;7:287-291.
55. Maini I, Ivanovski I, Iodice A, Rosato S, Pollazzon M, Mussini M, Belligni EF, Coutton C, Marinelli M, Barbieri V, Napoli M, Pascarella R, Sartori C, Madia F, Fusco C, Franchi F, Street ME, Garavelli L. Endocrinological abnormalities are a main feature of 17p13.1 microduplication syndrome: a new case and literature review. *Mol Syndromol*. 2016;7:337-343.
56. Dasouki MJ, Youngs EL, Hovanes K. Structural chromosome abnormalities associated with obesity: report of four new subjects and review of literature. *Curr Genomics*. 2011;12:190-203.
57. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel J, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity*. 2006;14:529-644.
58. Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, Lewis CM, Abkevich V, Adeyemo AA, Andrade M, Arya R, Berenson GS, Blangero J. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity*. 2007;15:2263-2275.
59. Day FR, Loos RJ. Developments in Obesity Genetics in the Era of Genome-Wide Association Studies. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2011;4:222-238.
60. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, et al: Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42:937-948.
61. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518:197-206.
62. Andreasen CH, Stender-Petersen KL, Mogensen MS, Torekov SS, Wegner L, Andersen G, Nielsen AL, Albrechtsen A, Borch-Johnsen K, Rasmussen SS, Clausen JO, Sandbaek A, Lauritzen T, Hansen L, Jorgensen T, Pedersen O, Hansen T. Low physical activity accentuates the effect of the *FTO* rs9939609 polymorphism on body fat accumulation. *Diabetes*. 2008;57:95-101.
63. Memisoglu A, Hu FB, Hankinson SE, Manson JE, De Vivo I, Willett WC, Hunter DJ. Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum Mol Genet*. 2003;12:2923-2929.
64. Henaou-Mejia J, Elinav E, Jin C, Hao L, Mehal WZ, Strowig T, Thaiss CA, Kau AL, Eisenbarth SC, Jurczak MJ, Camporez JP, Shulman GI, Gordon JI, Hoffman HM, Flavell RA. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature*. 2012;482:179-185.
65. He H, Sun D, Zeng Y, Wang R, Zhu W, Cao S, Bray GA, Chen W, Shen H, Sacks FM, Qi L, Deng HW. A systems genetics approach identified *GPD1L* and its molecular mechanism for obesity in human adipose tissue. *Sci Rep*. 2017;7:1799.
66. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: Causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015;13:423-444.

Author's contributions/Wkład Autorów

According to the order of the Authorship/Według kolejności

Conflicts of interest/Konflikt interesu

The Authors declare no conflict of interest.

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Received/Nadesłano: 25.07.2017 r.

Accepted/Zaaceptowano: 01.08.2017 r.

Published online/Dostępne online

Adres do korespondencji:

Artur Barczyk

Zakład Genetyki Medycznej; Instytut Matki i Dziecka

ul. Kasprzaka 17A, 01-211 Warszawa

tel. (22) 32-77-234

e-mail: artbarczyk@imid.med.pl