

Błażej Męczekalski¹, Adam Czyżyk², Alina Warenik-Szymankiewicz¹

¹Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
²Studenckie Koło Naukowe Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Rola genów w powstawaniu otyłości. Współczesne poglądy, patogeneza, aspekty kliniczne

The role of genes in pathogenesis of obesity. Contemporary view, pathogenesis, clinical aspects

STRESZCZENIE

Czynniki genetyczne warunkują trzy rodzaje otyłości: uwarunkowaną jednogenowo, otyłość będącą elementem zespołu oraz otyłość powszechnie występującą.

Otyłość uwarunkowana jednogenowo stanowi grupę dość rzadkich schorzeń. Odpowiadają za nie mutacje genów, których produkty uczestniczą w regulacji apetytu. Za najpowszechniejszą jej formę uważa się obecnie mutację genu dla receptora 4. melanokortyny, chociaż wyniki ostatnich badań wskazują, że defekty dotychczas uważane za bardzo rzadkie mogą stanowić istotny odsetek patologicznej otyłości zaczynającej się w dzieciństwie. Jest to grupa schorzeń o rosnącym znaczeniu ze względu na identyfikację nowych przypadków oraz istniejące i potencjalne możliwości celowanej terapii.

Spośród 25 zespołów przebiegających z otyłością do najważniejszych należą zespoły: Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström i Cohen. Ich patogenezy nie poznano wystarczająco, ale rzuca ona nowe światło na wiele aspektów fizjologii człowieka. Ze względu na fenotyp obejmujący wiele układów wymagają one wielospecjalistycznej opieki.

Otyłość powszechnie występująca ma tło wielogenowe i jest wynikiem interakcji geny-środowisko. Ze względu na skalę zjawiska jej poznanie wydają się najważniejsze dla współczesnej medycy-

ny. Niemniej identyfikacja genetycznego tła wymaga zastosowania nowych technik genetyki populacyjnej oraz ich rozwoju.

Niniejszy artykuł dostarcza informacji na temat postępów w poznawaniu genetycznego tła wszystkich 3 form otyłości z uwzględnieniem patogenezy, aspektów klinicznych oraz perspektyw dotyczących ich poznawania.

Słowa kluczowe: otyłość, otyłość jednogenowa, otyłość zespołowa, otyłość wielogenowa

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 5, nr 1, s. 27-37

ABSTRACT

The genetic factors contribute to three types of obesity: monogenic obesity, syndromic obesity and common obesity.

The group of monogenic obesity consists of a group of rare diseases in which mutations of appetite control genes are involved. It is believed that the most common form of monogenic obesity is due to a mutation of the melanocortin 4th receptor. The latest research suggests, that the number of cases with this mutation may be more abundant than originally hypothesized, especially in group of patients with early-onset, morbid obesity. The importance of this type of obesity is growing due to the increasing incidence of new cases and the effect that new genetic research is having on existing and potential therapeutic approaches.

Taking into account the 25 other cases of syndromic obesity, the most important syndromes are: Prader-Willi, Bardet-Biedl, Alström and Cohen Syndromes. The pathogenesis of these syndromes remains unclear, nevertheless these syndromes reveal new insights to human physiology. Due to the multisystemic phenotypes of these syndromes, complex medical care is required.

Adres do korespondencji: dr hab. med. Błażej Męczekalski
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
ul. Polna 33, 60-535 Poznań
tel./faks: (061) 841 93 66, (061) 841 94 54
Copyright © 2008 Via Medica
Nadesłano: 19.12.2007 Przyjęto do druku: 16.01.2008

Common obesity is a result of a gene-environment interaction. It is a widespread form of obesity and it seems, that gaining knowledge about this particular form of obesity is one of the most baffling challenges for contemporary medicine. Identifying the extent that genes contribute to obesity will require new techniques in population genetics.

This review provides information about recent genetic research progressions in all three types of human obesity, with a focus on pathophysiology, clinical aspects and future research.

Key words: obesity, monogenic obesity, syndromic obesity, polygenic obesity

Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii 2008, tom 5, nr 1, s. 27–37

Wstęp

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) na świecie żyje około 1,6 miliarda ludzi o wskaźniku masy ciała (BMI, *body mass index* — iloraz masy ciała przez wzrost w metrach do potęgi 2) większym niż 25. W krajach rozwiniętych nadwaga i otyłość przybrały rozmiary epidemii (np. w Wielkiej Brytanii 68% dorosłych osób jest otyłych lub ma nadwagę, w Polsce 56% wg badania WOBASZ) [1, 2]. Otyłość jest nie tylko problemem medycznym, przyczyniając się bezpośrednio do 10–13% przedwczesnych zgonów w regionie europejskim, ale również ekonomicznym — koszty związane z otyłością stanowią około 5% nakładów na służbę zdrowia w Wielkiej Brytanii, a w całej Europie wahają się od 2 do 7% [3].

Za rozmiary tej epidemii WHO obwinia przede wszystkim zmiany stylu życia związane z rozwojem cywilizacyjnym, zwłaszcza dostępność taniej, wysoko przetworzonej i kalorycznej żywności oraz spadek aktywności fizycznej. Jednak już w latach 50. XX wieku wyniki eksperymentów przeprowadzonych na gryzoniach wskazywały na możliwy udział defektów genetycznych w powstawaniu otyłości [4]. Przełożenie tych danych na człowieka pozwoliło w poprzedniej dekadzie wyróżnić otyłość jednogenową (*monogenic obesity*). W 1982 roku okazało się natomiast, że zespół Prader-Willi, którego cechą fenotypową jest otyłość, ma również podłoże genetyczne i z czasem wyróżniono kolejną grupę otyłości genetycznie uwarunkowanej — otyłość będącą elementem zespołu (*syndromic obesity*).

Dwa typy otyłości genetycznej, wyróżnione powyżej, nie występują jednak na tyle często, by odpowiadać za epidemię otyłości w krajach rozwiniętych. Niemniej, w badaniach przeprowadzonych w latach 80. i 90. XX wieku na rodzinach (zwłaszcza na bliźniętach) wykazano, że obok czynników środowiskowych w powstawaniu otyłości i nadwagi niezwykle istotną rolę odgrywają czynniki genetyczne [5]. Wyniki metaanalizy,

do której włączono ponad 25 000 bliźnięt oraz 50 000 członków rodzin, wskazują, że czynniki dziedziczne odpowiadają za 67% wariacji BMI, a prawdopodobieństwo jej wystąpienia jest większe dla wychowywanych osobno bliźnięt monozygotycznych niż dla żyjących w takich samych warunkach rodzeństw adopcyjnych [6]. Stało się zatem jasne, że w tej powszechnie występującej nadwadze/otyłości istotne jest nie tylko środowisko, ale i program genetyczny, który stanowi o podatności na jego wpływy. Nozologicznie, tę tak zwaną powszechną otyłość (*common obesity*) włączono do grupy otyłości genetycznie uwarunkowanej jako otyłość uwarunkowaną wielogenowo (*poligenic obesity*).

Podsumowując, obecnie można wyróżnić 3 zasadnicze typy otyłości uwarunkowanej genetycznie:

- otyłość jednogenową — występującą rzadko, mającą jednak istotne znaczenie ze względu na możliwość szczegółowego poznania mechanizmów kontroli apetytu oraz, w niektórych przypadkach, zastosowanie wysoce skutecznego leczenia;
- otyłość będącą elementem zespołu — również nieczęstą, ale o podobnym znaczeniu dla medycyny jak poprzednia;
- otyłość uwarunkowaną wielogenowo — najslabiej poznana grupa, lecz ze względu na rozpowszechnienie o niebywałym znaczeniu dla zdrowia człowieka.

Otyłość uwarunkowana jednogenowo

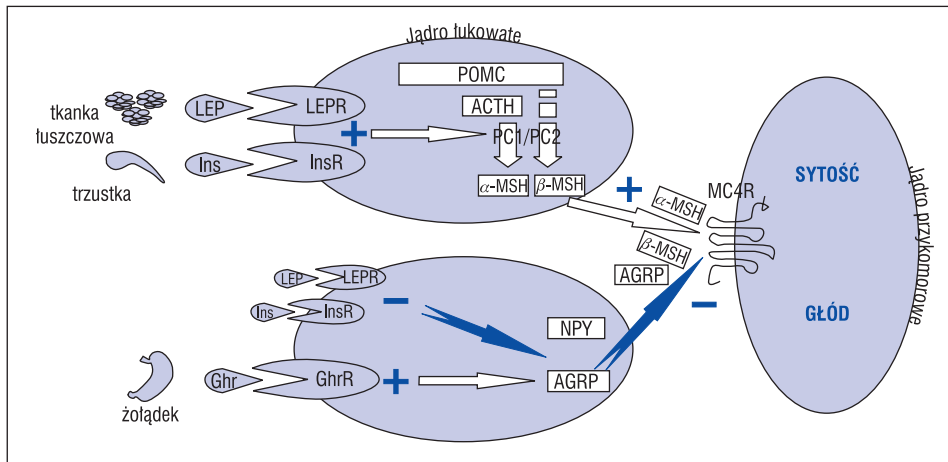
Dotychczas opisano około 200 potwierdzonych przypadków jednogenowo warunkowanej otyłości. Mutacje zachodzą w co najmniej 11 genach, dziedziczą się zgodnie z prawami Mendla, a większość z nich dotyczy genu dla 4. receptora melanokortyny (*MC4R*, *melanocortin 4th receptor*) [7].

Badania nad nimi rozpoczęły się w połowie ubiegłego stulecia, a koncentrowały się głównie na myszach z dziedziczną, znaczną otyłością (z czasem okazało się, że są to homozygoty *ob/ob*, *db/db* oraz *fat*, czyli zawierające allele kodujące odpowiednio leptynę, receptor dla leptyny oraz karboksypeptydazę) [4]. Doświadczenia te pozwoliły nie tylko odnaleźć później analogiczne defekty u człowieka, ale również odkryć główne mechanizmy regulacji głodu i sytości w podwzgórzu [4, 8].

Mechanizmy te podsumowano na rycinie 1. Ich poznanie pozwala zrozumieć, jak dochodzi do nadmiaru masy ciała u osób z defektami elementów szlaku regulacji apetytu.

Mutacje genu leptyny (LEP) oraz receptora leptyny

Leptyna (LEP, *leptin*) (z greckiego *leptos* — szczupły, chudy) jest adipokiną, której gen sklonowano początkowo u myszy, a następnie u człowieka (Zhang i wsp. w 1994) [9]. Ma podstawowe znaczenie w pod-



Rycina 1. Podwzgórzowa kontrola apetytu — tak zwany szlak melanokortynowy

Hormony obwodowe — leptyna — z tkanki tłuszczowej i, w mniejszym stopniu, insulina z wysp B trzustki łączą się ze swoistymi receptorami na neuronach POMC w jądrze łukowatym podwzgórza. Wzmaga to przemianę POMC do α - i β -MSH, przy udziale PC1 i PC2. α - i β -MSH poprzez oddziaływanie ze swoistym receptorem — MC4R — w jądrze przykomorowym przekazuje sygnał o sytości do dalszych ośrodków mózgowia.

Grupa neuronów jądra łukowatego z ekspresją NPY i AGRP jest pobudzana przez grelinę, a hamowana przez leptynę i insulinę. Poprzez hamujący wpływ na receptor MC4R przekazują one sygnał głodu.

LEP — leptyna, Ins — insulina, Ghr — grelina; LEPR, InsR, GhrR — receptory dla leptyny, insuliny, greliny; POMC — proopiomelanokortyna, ACTH — adrenokortykotropina, PC1/PC2 — prokonwertaza 1/2, α - i β -MSH — α - i β -melanokortyna, MC4R — 4. receptor melanokortyny, NPY — neuropeptyd Y, AGRP — białko *agouti*

Białe strzałki oznaczają stymulację, ciemne — hamowanie

wzgórzowej kontroli apetytu, ale poza funkcją „hormonu sytości” bierze udział między innymi w kontroli czynności rozrodczych, masy tkanki kostnej oraz regulacji w układzie immunologicznym.

Dotychczas opisano co najmniej 12 przypadków mutacji dotyczących leptyny. Pierwszy opis pochodzący z 1997 roku dotyczył 2 kuzynów z Pakistanu (o typie przesunięcia ramki odczytu), potem pojawiły się kolejne doniesienia między innymi na temat mutacji zmiany sensu (*missense*) i generacji kodonu stop (*nonsense*) [10–13]. Choroba jest dziedziczona w sposób autosomalny recesywny.

Mutacja genu receptora leptyny (LEPR, *leptin receptor*) wydawała się bardzo rzadka — do 2007 roku opisano 1 przypadek, jednak nowatorskie badania międzynarodowej grupy badaczy zwróciły uwagę na istotność tego problemu [13]. W grupie chorych z hiperfagią i ciężką otyłością o wczesnym początku u około 3% przypadków przyczyną była właśnie mutacja LEPR.

Niedobór funkcji leptyny, wynikający zarówno z jej braku, jak i defektu receptora, charakteryzuje podobny fenotyp. Cechuje go przede wszystkim znacznego stopnia otyłość, która zaczyna powstawać bardzo szybko w pierwszych miesiącach życia, a nadmiar tkanki tłuszczowej jest szczególnie widoczny na tułowiu oraz kończynach [14]. W kontekście roli leptyny w kontroli

sytości jest zrozumiałe występowanie silnie wyrażonej u tych chorych hiperfagii, która powoduje również zmiany behawioralne polegające na ciągłym poszukiwaniu pokarmu oraz zachowaniach agresywnych przy jego ograniczeniu.

Otyłość wydaje się związana głównie z nadmiernym przyjmowaniem pokarmów, gdyż podstawowa przemiana materii nie koreluje ze stężeniem leptyny i nie różni się istotnie w stosunku do grupy kontrolnej (Ozata i wsp. stwierdzili obniżoną termogenezę u chorych z mutacją w genie LEP, ale to zjawisko wydaje się mieć marginalne znaczenie) [12].

Dzieci z mutacją LEP/LEPR często cierpią na trzeciorzędową niedoczynność tarczycy i wymagają suplementacji tyroksyną. Dane z piśmiennictwa nie są jednak zgodne, czy jest to związek przyczynowo-skutkowy, czy też koincydencja [11, 15]. Hipotyreoza oraz sam niedobór leptyny przyczyniają się do powstania hipogonadyzmu hipogonadotropowego, a w konsekwencji infantylnizmu płciowego oraz braku skoku pokwitaniowego [12]. Ten ostatni fakt, połączony z upośledzoną funkcją osi hormon wzrostu/insulinopodobny czynnik wzrostu-1 (GH/IGF-1, *growth hormone/insulin-like growth factor-1*), przyczynia się do powstania niskorosłości. Współtowarzyszące zaburzenia osi GH/IGF-1 są charakterystyczne dla niedoboru leptyny, podczas gdy w mutacji LEPR nie stwierdza się ich.

Trudno analizować przyczyny tego zaburzenia, gdyż już sama otyłość może się do niej przyczyniać. Natomiast wzajemne relacje aleptynemii i hipogonadyzmu wydają się związane z permissywną rolą leptyny dla neuronów KiSS-1, które są uznawane za kontrolera neuronów uwalniających gonadoliberynę (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) (ciekawych danych dostarczyła publikacja Tena-Sempere) [16].

Leptyna ma także istotne znaczenie we wzajemnych interakcjach limfocytów T, a jej niedobór wiąże się z immunosupresją. Jej wpływ na proliferację i funkcję limfocytów jest obecnie przedmiotem intensywnych badań [12].

Istotnym klinicznie faktem dotyczącym chorych z mutacją LEPR jest brak znamiennej różnicy nasilenia hiperleptynemii w porównaniu z innymi otyłymi osobami. Wydawało się to być charakterystyczną cechą u chorych z defektem receptora, jednak wspomniane wcześniej badania wskazują, że nie jest to cecha konstytutywna.

Porównanie chorych z mutacją LEP z chorymi z defektem LEPR wskazuje, że cechy fenotypowe są silniej wyrażone w pierwszej grupie, jednak dane te ze względu na nieliczne grupy badanych podlegają dyskusji [13].

Warto dodać, że nosiciele mutacji LEP/LEPR nie wykazują typowego dla homozygot fenotypu, lecz mają zwiększoną ilość tkanki tłuszczowej [17].

W przypadkach mutacji LEP bardzo dobre efekty daje suplementacja tą adipokina. Likwiduje ona wszystkie dolegliwości u tych chorych — powoduje spadek apetytu, z następowym spadkiem masy ciała, normalizuje funkcję osi przysadkowo-gonadalnej oraz przywraca sprawność układowi immunologicznemu [18].

Mutacje genu 4. receptora melanokortyny (MC4R)

Melanokortyna, zgodnie z mechanizmem z ryciny 1, ma podstawowe znaczenie w podwzgórzowej regulacji apetytu, będąc ligandem głównie dla 4. typu receptora MSH (częściowo również 3.). Pierwsze mutacje opisano w 1998 roku (2 doniesienia). Dotychczas opisano ich ponad 90 o charakterze między innymi przesunięcia ramki odczytu, zmiany sensu oraz *non-sense* [19, 20].

Otyłość związana z defektem MC4R jest najczęstszą postacią otyłości jednogenowej. Szacuje się, że mutacje tego genu odpowiadają za 2,4–4% otyłości znacznego stopnia (BMI > 35 lub > 40 w zależności od badanej populacji). Ostatnio pojawiły się również doniesienia, że polimorfizm tego genu może odpowiadać za znaczny odsetek otyłości w Wielkiej Brytanii, będąc

jednocześnie najczęstszą chorobą autosomalną dominującą [21]. Co ciekawe, odkryto również mutację prowadzącą do ciągłej aktywacji MC4R, która paradoksalnie skutkowałą ciężką otyłością, a pewne warianty tego receptora mogą mieć działanie ochronne przed otyłością o znaczeniu populacyjnym [22, 23].

Ze względu na różną penetrację, cechy fenotypowe (poza otyłością) występują z bardzo zmienną częstością [24–26]. U niektórych pacjentów duża masa ciała wiąże się również ze wzrostem pozatłuszczowej masy ciała oraz zwiększoną gęstością mineralną kości (*big-boned*). Przyspieszone wzrastanie może się wiązać z współwystępującą hiperinsulinemią [25]. Hiperfagia, której występowanie uważano niegdyś za cechę konstytucjonalną, nie występuje we wszystkich przypadkach i zazwyczaj zaczyna się pojawiać w pierwszym roku życia [24, 26].

Dotychczas nie opracowano skutecznej terapii. Nadzieję dla nosicieli mutacji mogą dać obecnie zsyntetyzowane modyfikatory receptora [27].

Ze względu na różnorodny obraz kliniczny tej jednogenowej otyłości jedyną pewną metodę diagnostyczną stanowią badania molekularne.

Inne typy otyłości jednogenowej

Poza dwoma wyżej omówionymi typami, które, jak się wydaje obecnie, mają największe znaczenie, odkryto również inne rodzaje jednogenowej otyłości. Należą tutaj mutacje genów kodujących kolejne białka szlaku melanokortynowego: proopiomelanokortyny (POMC), prokonwertazy 1 (PC1) oraz białek biorących udział w neurogenezie/funkcjonowaniu sieci neuronalnej podwzgórza.

Proopiomelanokortyna jest prekursorem dla adrenokortykotropiny (ACTH), endorfiny oraz melanokortyn (α -, β -, i γ -MSH). Całkowity niedobór POMC ma zatem rozległe konsekwencje zdrowotne. Brak ACTH powoduje hipokortyzolemię, która jest stanem zagrożenia życia dla niemowląt, daje objawy w postaci przedłużającej się żółtaczki, hipoglikemii, podatności na infekcje oraz nierzadko śpiączki. Brak melanokortyn z jednej strony powoduje hiperfagię i otyłość (por. ryc. 1.), a z drugiej — charakterystyczną słabą pigmentację powłok i włosów (rude lub tzw. imbirowe) [28, 29]. Heterozygoty są zazwyczaj otyłe lub mają nadwagę [30]. Wykryto również mutacje poszczególnych fragmentów POMC (β -MSH), które skutkują otyłością, a polimorfizm POMC może mieć znaczenie w powstawaniu otyłości poligenowej [7].

Prokonwertaza 1 jest enzymem, który wraz z prokonwertazą 2 odpowiada za enzymatyczną obróbkę POMC, proinsuliny, progastryny i proglukagonu. Jego

dysfunkcja powoduje wiele zaburzeń. Obejmują one te typowe dla niedoboru POMC (hipokortyzolemia, otyłość), poprzez mdłości i wymioty powodowane między innymi nagromadzoną proinsuliną, do niewydolności jelita cienkiego z powodu niedoboru hormonów przewodu pokarmowego. Dotychczas opisano jedynie 3 przypadki otyłości związanej z mutacją PC1 [31–33].

Ciężką otyłość skojarzoną z dysfunkcją poznawczą opisano u pacjentów z mutacją w genie 2. receptora neurotrofin (NTRK2, *neurotropic tyrosine kinase receptor type 2*) oraz mózgowego czynnika natriuretycznego BDNF [34, 35]. Dokładnie nie poznano znaczenia tych genów i białek. Postuluje się ich udział w rozwoju i funkcjonowaniu podwzgórza.

Otyłość będąca elementem zespołu

Jest to współwystępowanie otyłości z kompleksem innych zaburzeń (m.in. niepełnosprawności intelektualnej, cech dysmorfii, zaburzeń narządowych) w obrębie jednego fenotypu klinicznego. Zespoły te mają tło genetyczne, chociaż często są wynikiem uszkodzenia więcej niż jednego genu. Obecnie w bazie OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man* — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>) znajduje się 25 tego typu jednostek wraz z pełną charakterystyką fenotypu i tłem genetycznym. Do najlepiej poznanych należą zespoły: Prader-Willi, Cohen, Alström oraz Bardet-Biedl. Krótką ich charakterystykę przedstawiono w tabeli 1.

Zespół Prader-Willi

Zespół Prader-Willi (PWS, *Prader-Willi syndrome*) jest najczęstszym oraz najdłużej znanym zespołem uwarunkowanym genetycznie, związanym z otyłością. Pierwszy przypadek otyłej dziewczynki z zaburzeniami behawioralnymi w XIX wieku opisał John Langdon-Down [36]. W 1956 roku ukazała się publikacja dotycząca serii przypadków o podobnym fenotypie — jego autorom zespół zawdzięcza nazwę [37]. Ledbetter i wsp. powiązali ten zespół z aberracją chromosomalną już w 1982 roku, niemniej wciąż nie poznano dokładnie mechanizmów odpowiedzialnych za zaburzenia występujące w zespole Prader-Willi [38].

Częstość występowania zespołu w populacji szacuje się na około 1:30 000 (w populacji estońskiej), 1:50 000 (w Wielkiej Brytanii) [39, 40].

Tło genetyczne PWS stanowi delecja regionu 15q11-q13 pochodzenia ojcowskiego lub disomia rodzicielska chromosomu 15, w której obie kopie chromosomu pochodzą od matki, rzadziej występują zaburzenia dotyczące piętnowania rodzicielskiego (*imprinting*) czy translokacja niezrównoważona. Proporcje poszczególnych aberracji dotychczas oceniano na 70% dla delecji i 25%

dla disomii, jednak ostatnio obserwuje się wzrost częstości disomii (50%), co wiąże się prawdopodobnie z coraz późniejszym macierzyństwem [41].

Stosunkowo niedawno okazało się, że fenotyp typowy dla PWS występuje również przy delecji regionu zawierającego gen SIM 1 [42].

Zespół ten charakteryzuje się wieloma zaburzeniami. Pełną ich listę oraz kryteria diagnostyczne prezentują Holm i wsp. [43] oraz po ich modyfikacji Gunay-Aygun i wsp. [44]. U niemowląt (a także w prenatalnych badaniach ultrasonograficznych) obserwuje się hipotonię mięśniową — dzieci są wiotkie, ruchy leniwe, a ssanie jest utrudnione. Z czasem narasta hiperfagia, która skutkuje otyłością brzusznią w 1–6. roku życia. Otyłość częściowo wynika z obniżonego całkowitego zapotrzebowania energetycznego — o 14% w stosunku do grupy kontrolnej w przeliczeniu na pozatłuszczową masę ciała [45]. Rezultatem bardzo silnego apetytu są również zmiany behawioralne, podobne do tych w niedoborze leptyny (agresja przy braku pokarmu, podkradanie go itp.). W zespole tym występują ponadto: niepełnosprawność intelektualna (średni IQ 60), zachowania kompulsyjne, zwiększona zapadalność na psychozy i zaburzenia snu oraz wiele dysmorfii: dolichocefalia, migdałowate oczy, usta opadające ku dołowi oraz małe stopy i dłonie.

W PWS stwierdza się endokrynopatie — hiperinsulinemię, hipogonadyzm pochodzenia podwzgórzowe z niedorozwojem narządów płciowych oraz niedobór hormonu wzrostu, a w konsekwencji niskorosłość (PWS jest wskazaniem do terapii GH).

Nie poznano do końca molekularnej patogenezy zespołu, chociaż są znane geny uszkodzonego regionu chromosomu 15. Część produktów tych genów (NDN, MAGEL2) podlega silnej ekspresji w ośrodkowym układzie nerwowym, szczególnie w podwzgórzu, i prawdopodobnie stąd wynika wiele zaburzeń obserwowanych w PWS, w tym otyłość [46, 47]. Dwie niezależne grupy badaczy jednocześnie zaobserwowały hiperghrelinemię u tych pacjentów [48, 49]. Wysokie stężenia pochodzącego z żołądka „hormonu głodu” wiązane z nadmiernym apetytem i genozą otyłości. Wyniki nowszych badań przyniosły jednak wątpliwości dotyczące kluczowej roli greliny w patogenezie otyłości w PWS (m.in. obniżenie grelinemii za pomocą somatostatyny nie zmniejszyło w oczekiwany sposób hiperfagii) [50].

W nowych doświadczeniach z analizą całego genomu wykryto wiele innych genów zaangażowanych w zachowanie żywieniowe i powstawanie otyłości, których ekspresja jest zaburzona w tym zespole (ADI-POR2, MC2R, HCRT, OXTR) [51].

Tabela 1. Krótka charakterystyka najczęściej występujących zespołów, których elementem jest otyłość

Zespół	Gen/locus	Dziedziczenie	Fenotyp
PWS OMIM 176270	15q11-13	Dziedziczność wykazano w kilku przypadkach	Hipotonia mięśniowa u niemowląt Hiperfagia i otyłość centralna Zaburzenia behawioralne i snu Hipogonadyzm, niskorosłość, hiperinsulinemia Cechy dysmorficzne Skłonność do infekcji Lekka lub średnia niepełnosprawność intelektualna (ok. 90%) Zaburzenia psychiczne
BBS OMIM 209900	BBS1: 11q13 BBS2: 16q21 BBS3: 3p12-13 BBS4: 15q22-23 BBS5: 2q31 BBS6: 20p12 BBS7: 4q27 BBS8: 14q32 BBS9: 7p14 BBS10: 12q BBS11: 9q33.1 BBS12: 4q27	Oligogenowy: autosomalny recesywny/trój-, czteroaletyczny	Dysmorfia twarzy Otyłość około 2–3 rż. Postępująca degeneracja siatkówki (pręcikowo-czopkowa) Polidaktylia pozaosiowa Hipogonadyzm Niepełnosprawność intelektualna Dysplazja nerek (zwiększone ryzyko raka nerki)
AS OMIM 203800	ALMS1: 2p13	Autosomalny recesywny	Otyłość Barwnikowa degeneracja siatkówki Zaburzenia słuchu Hiperinsulinemia, cukrzyca typu 2 Hipogonadyzm, astenospermia u mężczyzn Dysfunkcja gonad kobiet Niskorosłość Kardiomiopatia rozstrzeniowa, niewydolność nerek, wątroby
Zespół Cohena OMIM 216550	COH1: 8q22-23	Autosomalny recesywny	Otyłość Drobne kończyny Niskorosłość Średnia niepełnosprawność intelektualna Mikrocefalia Cechy dysmorficzne Hipotonia i nadmierna ruchomość stawów Dystrofia siatkówkowo-naczyniówkowa
Zespół Borjeson- -Forssman- -Lehman OMIM 301900	PHF6: Xq26.3	X dominujący	Otyłość (w późnym dzieciństwie) Niskorosłość Ginekomastia Niepełnosprawność intelektualna Małogłowie Epilepsja Niedorozwój genitaliów

Dane pochodzą z: Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD), {16.10.2007}. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Powikłania związane z patologiczną otyłością (choroba sercowo-naczyniowa, cukrzyca typu 2, zakrzepowe zapalenie żył) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych są istotną przyczyną przedwczesnych zgonów (przed 35. rż.) u pacjentów z PWS, dlatego zapobieganie jej ma podstawowe znaczenie w leczeniu tych pacjentów [52].

Terapia PWS dotyczy wielu aspektów zespołu, a jej propozycje można znaleźć w innych opracowaniach.

Ciliopatie — zespół Bardet-Biedl i zespół Alström

Zespół Bardet-Biedl (BBS, *Bardet-Biedl syndrome*) i zespół Alström (AS, *Alström syndrome*) są to dwa stosunkowo rzadkie zespoły — BBS występuje w populacji 1:150 000, a AS opisano u nieco ponad 300 pacjentów [53, 54]. Łączy je patogenezą oraz, częściowo, obraz kliniczny.

Do głównych cech BBS opisanych w latach 20. XX wieku niezależnie przez Bardeta i Biedla należą: otyłość, upośledzone widzenie (uwarunkowane postępującą dystrofią czopkowo-pręcikową), opóźnienie rozwoju, polidaktylia pozaosiowa oraz hipogenitalizm [55, 56]. W zespole tym mogą także występować wady nerek (torbiele, płatowatość, zbliźnowacenie, dystrofia), ataksja, głuchota oraz inne cechy, których pełną listę oraz kryteria diagnostyczne opublikowali Beales i wsp. [57]. Choroby nerek stanowią najważniejszą przyczynę śmiertelności w BBS.

W AS występują: otyłość, degeneracja siatkówki, głuchota, natomiast nie stwierdza się zaburzeń kognitywnych, polidaktylii oraz hipogonadyzmu [58]. Poza tym występują endokrynopatie — niedobór GH (z niskorosłością), hiperinsulinemia oraz zaburzenia narządowe — nefropatia, niewydolność wątroby oraz kardiomiopatia rozstrzeniowa. Pacjenci z AS są zazwyczaj bezpłodni — u mężczyzn stwierdza się astenospermie, u kobiet natomiast przedwczesne *adrenarche*, obecność policystycznych jajników i zaburzeń jajczkowania [54].

Podobieństwo kliniczne BBS i AS nie jest przypadkowe, gdyż u podłoża obu zespołów leżą defekty dotyczące tej samej struktury — rzęski i ciała podstawowego, dlatego włącza je się ostatnio do grupy ciliopatii (do tej grupy należą m.in. dominująca wielotorbielowatość nerek, zespół Meckela, zespół ustno-twarzowo-palcowy typu 1 oraz inne).

W ostatniej dekadzie (zwanej przez specjalistów zajmujących się problem „dekadą rzęski”) ukazało się wiele danych dostarczających dowodów, że rzęski pełnią bardzo ważne funkcje w sygnalizacji międzyi śródkomórkowej w niemal wszystkich komórkach kręgowców. Dysfunkcja tych struktur doprowadza do istot-

nych zaburzeń homeostazy i różnorodnego obrazu klinicznego. Zagadnienia te dokładnie omówiono w pracach przeglądowych Bisgrove i wsp. lub Davenport i wsp. [59, 60].

Dotychczas odkryto 12 genów związanych z BBS (por. tab. 1), z czego rola co najmniej 10 z nich wiąże się z rzęską/ciałkiem podstawowym [53, 61]. Wykazano, że dysfunkcja tego organellum patogenetycznie jest powiązana z takimi cechami BBS, jak: retinopatia, anosmia, utrata słuchu oraz choroby nerek. Niektóre doświadczenia wskazują, że otyłość wiąże się również bezpośrednio z ciliopatią, gdyż rzęski biorą udział w regulacji homeostazy tłuszczowców.

Związek AS ze zdeformowanym genem *ALMS1* odkryły jednocześnie 2 zespoły, a potem wykazano, że podobnie jak BBS jest on związany z funkcjonowaniem ciała podstawowego [62–64]. Dzięki poznaniu zwierzęcego modelu AS wyciągnięto wnioski na temat powiązania mutacji *ALMS1* z takimi cechami, jak: niepłodność męska (związana z niewydolną spermatogenezą — trudności z wytworzeniem witki), hiperinsulinemia (udział rzęsek w formowaniu wysp trzustkowych), zaburzenia lipidowe (udział w wewnątrzkomórkowym metabolizmie/transporcie tłuszczowców) oraz degeneracja siatkówki [65]. Mutacja tego genu prawdopodobnie odpowiada również za hiperfagię i otyłość w tym zespole, a także wiąże się z niewydolnością nerek i wątroby [66].

Chociaż zespoły te nie występują często, ich poznanie ma prawdopodobnie istotne implikacje dla poznania patogenezы otyłości. W przypadku BBS wniosek ten wzmacniają doniesienia o związku wariantów genów BBS (2, 4, 6) z otyłością powszechnie występującą [67].

Otyłość uwarunkowana wielogenowo

Jak zaznaczono we wstępie, otyłość, której epidemię obserwuje się w krajach wysoko rozwiniętych, jest wynikiem nie tylko wpływów środowiskowych, ale również czynników genetycznych.

Wydaje się, że polimorfizm wielu genów przekłada się populacyjnie na skłonność do gromadzenia nadmiaru tkanki tłuszczowej w środowisku temu sprzyjającym („*obesogenic*” *environment*). Nie jest ona jednak wynikiem konkretnych mutacji czy aberracji chromosomów (jak w wyżej omówionych typach otyłości), lecz polimorfizmów — w sensie molekularnym niewielkich i występujących u powyżej 2% populacji różnic w DNA, które przekładają się na subtelną, chociaż istotną zmianę funkcji białek.

Warto zaznaczyć, że odróżnienie otyłości jednogeneowej od wielogenowej nie oznacza jednocześnie, że geny zaangażowane w powstawanie otyłości jednogene-

nowej nie biorą udziału w powstawaniu otyłości wielogenowej. Przeciwnie — stwierdzono, że wiele genów jest zaangażowanych jednocześnie w oba typy, ale stopień uszkodzenia ich/powstającego z nich białka jest różny.

Aktualnych i bardzo dokładnych danych dotyczących badań nad genami powszechnie występującej otyłości dostarcza publikowany co roku przegląd danych *Obesity Gene Map* (<http://obesitygene.pbrc.edu/>).

Metodyka badań

Zasadniczo można mówić o dwóch sposobach identyfikacji wariantów genów odpowiedzialnych za skłonność do otyłości. Poniżej przedstawiono je w dużym uproszczeniu.

Pierwsze z nich polega na typowaniu genów kandydujących (*candidate genes*) zazwyczaj na podstawie eksperymentów na zwierzętach lub *in vitro*, które wskazują na udział poszczególnych genów w regulacji metabolizmu. Z użyciem technik biologii molekularnej analizuje się występowanie polimorfizmów w tych genach. Następnie przeprowadza się badania asocjacyjne (*association studies*), czyli bada się rozkład polimorfizmów w grupie pacjentów otyłych i porównuje go z rozkładem u pacjentów o prawidłowej masie ciała [68]. Poszczególne allele różnią się od siebie polimorfizmem pojedynczego nukleotydu (SNP, *single nucleotide polymorphism*) lub ilością powtórzonych zasad (mikrosatelity). Najnowszy dostępny przegląd aktualnych badań nad genami związanymi z otyłością notuje ponad 240 takich genów — są one zaangażowane w regulację apetytu, zapotrzebowanie energetyczne, metabolizm glukozy i tłuszczowców, rozwój tkanki tłuszczowej oraz procesy zapalne [7].

Drugie podejście to badania całego genomu (*genome-wide scanning*) z analizą sprzężeń (*linkage analysis*). Używając polimorfizmów rozsianych w stosunkowo stałych odstępach, w całym genomie szuka się regionów sprzężonych z nimi (czyli podlegających wspólnej segregacji podczas rekombinacji), które jednocześnie wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia otyłości [69]. Niewątpliwą zaletą tej metody, wykorzystanej pierwszy raz w badaniach nad Indianami Pima, jest możliwość przeszukiwania całego genomu i odnajdywanie *locus* związanych z otyłością bez znajomości ich funkcji [70]. Wytypowane allele — nowe geny kandydujące — można potem klonować i sekwencjonować. Podejście to pozwoliło zidentyfikować *loci* związane z otyłością na niemal wszystkich chromosomach (oprócz Y).

Oba wymienione podejścia wiążą się jednak z wieloma ograniczeniami, a ich wyniki w wielu przypadkach okazują się sprzeczne. Mimo że zidentyfikowano bardzo wiele regionów związanych z otyłością, wciąż trudno o wskazanie *locus* jednoznacznie związanego z masą ciała. Badania, które wskazują na taką korelację w jednej populacji, trudno powtórzyć w innych populacjach [69]. Trudności te mogą wynikać z bardzo wielu przyczyn, a do głównych można zaliczyć: brak wystarczającej mocy statystycznej, nadinterpretację danych o niewielkim znaczeniu oraz różne wpływy środowiskowe dla różnych populacji.

Przykłady

Jak już wspomniano, badania nad otyłością poligenową wciąż pozostają niejednoznaczne, by jednak egzemplifikować podejście do nich oraz związane z tym trudności, poniżej przedstawiono dwa przykłady analizowanych alleli.

SLC6A14 — przenośnik substancji rozpuszczalnych 6A14 (*solute carrier family 6 member 14*)

Najpierw, używając analizy sprzężeń, w badaniach całego genomu wykazano związek regionu chromosomu X (Xq24) z otyłością w populacji fińskiej. Następnie, używając istniejących baz danych, zidentyfikowano geny występujące w tym regionie i oceniono ich warianty poprzez analizę SNP oraz mikrosatelitarnego DNA. W rezultacie okazało się, że niektóre SNP w genie SLC6A14 występują częściej u osób otyłych. Obserwacje te potwierdzono w populacji fińskiej i szwedzkiej, a następnie francuskiej [71, 72].

Przenośnik substancji rozpuszczalnych 6A14 jest znany jako transporter dla tryptofanu. Ma istotne znaczenie w dostarczaniu go przy syntezie serotoniny i prawdopodobnie wpływa w ten sposób na regulację apetytu i nastroju.

PPAR γ — receptor aktywowany proliferatorami peroksyosomów typu γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*)

Badania nad związkiem różnych alleli PPAR γ (gen receptora PPAR γ) z otyłością wiązały się z odkryciem roli tego białka w metabolizmie kwasów tłuszczowych [73]. W badaniach nakierowanych na izoformę 2. PPAR γ wykazano następnie w kilku populacjach (choć nie wszystkich badanych), że SNP w pozycji 115 (Pro115Gln) tego receptora wiąże się z ryzykiem otyłości, a w pozycji 12 (Pro12Ala) z ryzykiem otyłości i cukrzycy typu 2. Występowanie w tym miejscu proliny

w obu kopiach genu (w populacji wariant częstszy) wiązało się z mniejszym ryzykiem, a pojawienie się alaniny w jednej z kopii z większym ryzykiem wyżej wymienionych nieprawidłowości [74, 75]. Ponadto okazało się, że SNP w tym miejscu wpływa istotnie na masę ciała w zależności od przyjmowanego pokarmu: przy porównaniu grup na diecie ubogo- i wysokotłuszczowej nosiciele wariantu z alaniną nie wykazywali różnic w przyroście BMI, podczas gdy homozygoty z proliną na diecie wysokotłuszczowej przybrały istotnie na masie ciała [76].

Ten ostatni fakt zwraca uwagę na bardzo ważny aspekt otyłości wielogenowej, jakim jest interakcja geny–środowisko. Podatność na otyłość jest bowiem determinowana przez geny, lecz jej fenotypowa ekspresja jest uwarunkowana przez wpływy środowiskowe (takie jak ilościowy i jakościowy skład diety, aktywność fizyczna). Badania tych oddziaływań, mimo trudności, są obecnie prowadzone na szeroką skalę (w Europie programy DIOGENES i NUGENOB).

Podsumowanie — kierunki przyszłych badań

Mimo że genetyczne tło otyłości postuluje się od dość dawna, jak wynika z powyższych przykładów, wciąż wymaga ono wielu badań.

Dla otyłości monogenetycznej konieczna jest identyfikacja kolejnych przypadków i weryfikacja skali zjawiska, szczególnie wśród chorych otyłych patologicznie od dzieciństwa (na co wskazują m.in. przytoczone badania LEPR). Niewątpliwie ważnym kierunkiem jest także poznanie dokładnej patofizjologii tych przypadłości, ponieważ z jednej strony daje to szansę na opra-

cowanie celowanych terapii u tych chorych, a z drugiej niesie szansę na opracowanie interwencji leczniczych w innych typach otyłości.

Patofizjologia zespołów przebiegających z otyłością jest jeszcze mniej jasna niż otyłości jednogenowej, a jej wyjaśnienie, oprócz korzyści tożsamy z wymienionymi powyżej, może rzucić światło na dokładną rolę pierwotnych organelli, jakimi są rżęski w fizjologii człowieka. Poszukiwanie skutecznej i kierunkowej terapii w tych zespołach jest kolejnym zadaniem, którego rozwiązania oczekuje się od współczesnej medycyny.

Otyłość uwarunkowana wielogenowo niesie dla nauki najwięcej wyzwań ze względu na skalę problemu, udział wielu alleli oraz interakcję geny–środowisko. Przeszukiwanie całego genomu wciąż przynosi efekty w postaci identyfikacji kolejnych genów kandydujących i należy je kontynuować. Stopień skomplikowania tego zagadnienia wymaga również opracowania nowych narzędzi statystycznych, które pozwolą odróżnić czynniki istotne od tych o marginalnym znaczeniu. Interakcja geny–środowisko (jak w przytoczonym przykładzie różnego wpływu diety w zależności od wariantu PPAR γ) zwraca ponadto uwagę, że w otyłości wieloczynnikowej należy odnaleźć celowane interwencje terapeutyczne i to zarówno farmakologiczne, jak i dotyczące stylu życia.

W 2006 roku odbyła się konferencja *International Association for the Study of Obesity (IASO)*, która wskazała na konieczność przeprowadzenia systematycznych badań nad rolą epigenomu w rozwoju otyłości. Wnioski z niej ukazały się w *Obesity Review* w listopadzie 2007 roku [77].

Praktyczne aspekty omawianego zagadnienia podsumowano w tabeli 2.

Tabela 2. Aspekty kliniczne otyłości uwarunkowanych genetycznie

Wskazówki praktyczne

- Znacznego stopnia otyłość, szczególnie o wczesnym początku i z towarzyszącymi innymi zaburzeniami (m.in. endokrynnymi, kognitywnymi, wzroku lub słuchu) może wiązać się z defektem jednego genu lub zespołem genetycznym
- W przypadkach tych konieczna okazać może się specjalistyczna konsultacja:
 - rzadkie przypadki otyłości monogenetycznej można skutecznie i kompleksowo leczyć leptyną
 - konieczna jest opieka wielospecjalistyczna, a w niektórych przypadkach kontakt z grupą wsparcia (szczególnie PWS)
- W otyłości powszechnie występującej, mimo genetycznej komponenty, wpływy środowiska są niezwykle istotne, stąd interwencje dotyczące stylu życia, a w wymagających tego przypadkach — farmakologiczne, są uzasadnione

Piśmiennictwo

- Biela U., Pająk A., Kaczmarczyk-Chałas K. i wsp.: Częstość występowania nadwagi i otyłości u kobiet i mężczyzn w wielu 20–74 lat. Wyniki programu WOBASZ. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (6 supl. 4): 632–636.
- Allender S., Rayner M.: The burden of overweight and obesity-related ill health in the UK. *Obes. Rev.* 2007; 8 (5): 467–473.
- World Health Organization. The challenge of obesity in the WHO European Region; Fact sheet EURO 2005; 13: 1–4.
- Ingalls A.M., Dickie M.M., Snell G.D.: Obesity, new mutation in the mouse. *J. Hered.* 1950; 41: 317–318.
- Stunkard A.J., Harris J.R., Pedersen N.L., McClearn G.E.: The body mass index of twins who have been reared apart. *N. Engl. J. Med.* 1990; 322: 1483–1487.
- Maes H., Neale M.C., Eaves L.J.: Genetic and environmental factors in relative body weight and human obesity. *Behav. Genet.* 1997; 27: 325–351.
- Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C. i wsp.: The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006; 14 (4): 529–644.
- Ellacott K.L., Cone R.D.: The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: Lessons from mouse models. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2006; 361: 1265–1274.
- Zhang Y., Proenca R., Maffei M. i wsp.: Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–432.
- Strobel A., Issad T., Camoin L., Ozata M., Strosberg A.D.: A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat. Genet.* 1998; 18: 213–215.
- Gibson W.T., Farooqi I.S., Moreau M. i wsp.: Congenital leptin deficiency due to homozygosity for the 133G mutation: Report of another case and evaluation of response to four years of leptin therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 4821–4826.
- Ozata M., Ozdemir I.C., Licinio J.: Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin mediated defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999; 84: 3686–3695.
- Farooqi I.S., Wangensteen T., Collins S. i wsp.: Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (3): 237–247.
- Farooqi I.S., Matarese G., Lord G.M. i wsp.: 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.
- Legradi G., Emerson C.H., Ahima R.S. i wsp.: Leptin prevents fasting-induced suppression of prothyrotropin-releasing hormone mRNA in neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. *Endocrinology* 1997; 138: 2569–2576.
- Tena-Sempere M.: KiSS-1 and reproduction: focus on its role in the metabolic regulation of fertility. *Neuroendocrinology* 2006; 83 (5–6): 275–281.
- Farooqi I.S., Keogh J.M., Kamath S. i wsp.: Partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature* 2001; 414: 34–35.
- Heymsfield S.B., Fong T.M., Gantz L., Erond N.: Fat and energy partitioning: longitudinal observations in leptin-treated adults homozygous for a Lep mutation. *Obesity* 2006; 14 (2): 258–265.
- Yeo G.S., Farooqi I.S., Aminian S., Halsall D.J., Stanhope R.G., O'Rahilly S.: A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity [letter]. *Nat. Genet.* 1998; 20: 111–112.
- Vaisse C., Clement K., Guy-Grand B., Froguel P.: A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity [letter]. *Nat. Genet.* 1998; 20: 113–114.
- Alharbi K.K., Spanakis E., Tan K. i wsp.: Prevalence and functionality of paucimorphic and private MC4R mutations in a large, unselected European British population, scanned by meltMADGE. *Hum. Mutat.* 2007; 28 (3): 294–302.
- Proneth B., Xiang Z., Pogozeva I.D. i wsp.: Molecular mechanism of the constitutive activation of the L250Q human melanocortin-4 receptor polymorphism. *Chem. Biol. Drug. Des.* 2006; 67 (3): 215–229.
- Young E.H., Wareham N.J., Farooqi I.S. i wsp.: The V103I polymorphism of the MC4R gene and obesity: population based studies and meta-analysis of 29 563 individuals. *Int. J. Obes. (Lond)* 2007; 31 (9): 1437–1441.
- Dubern B., Bisbis S., Talbaoui H. i wsp.: Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *J. Pediatr.* 2007; 150 (6): 613–617.
- Farooqi I.S., Keogh J.M., Yeo G.S., Lank E.J., Cheetham T., O'Rahilly S.: Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 1085–1095.
- Lubrano-Berthelot C., Dubern B., Lacorte J.M. i wsp.: Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (5): 1811–1818.
- Xiang Z., Pogozeva I.D., Sorenson N.B.: Peptide and small molecules rescue the functional activity and agonist potency of dysfunctional human melanocortin-4 receptor polymorphisms. *Biochemistry* 2007; 46 (28): 8273–8287.
- Krude H., Biebermann H., Luck W., Horn R., Brabant G., Gruters 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. i wsp.: Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH-4-10. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (10): 4633–4640.
- Farooqi I.S., Drop S., Clements A. i wsp.: Heterozygosity for a POMC-null mutation and increased obesity risk in humans. *Diabetes* 2006; 55 (9): 2549–2553.
- O'Rahilly S., Gray H., Humphreys P.J. i wsp.: Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 1386–1390.
- Jackson R.S., Creemers J.W., Farooqi I.S. i wsp.: Small-intestinal dysfunction accompanies the complex endocrinopathy of human proprotein convertase 1 deficiency. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (10): 1550–1560.
- Farooqi I.S., Volders K., Stanhope R. i wsp.: Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92 (9): 3369–3373.
- Gray J., Yeo G.S., Hung C. i wsp.: Functional characterization of human NTRK2 mutations identified in patients with severe early-onset obesity. *Int. J. Obes.* 2007; 31 (2): 359–364.
- Gray J., Yeo G.S., Cox J.J.: 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 (12): 3366–3371.
- Down J.L.: Mental afflictions of childhood and youth. Churchill, London 1887: 172.
- Prader A., Labhart A., Willi H.: Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und Oligophrenie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter. *Schweiz. Med. Wschr.* 1956; 86: 1260–1261.
- Ledbetter D.H., Mascarello J.T., Riccardi V.M., Harper V.D., Airhart S.D., Strobel R.J.: Chromosome 15 abnormalities and the Prader-Willi syndrome: a follow-up report of 40 cases. *Am. J. Hum. Genet.* 1982; 34 (2): 278–285.
- Oiglane-Shlik E., Talvik T., Zordania R. i wsp.: Prevalence of Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome in Estonian children: sister syndromes not equally represented. *Am. J. Med. Genet. A.* 2006; 140 (18): 1936–1943.
- Whittington J.E., Holland A.J., Webb T., Butler J., Clarke D., Boer H.: Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK Health Region. *J. Med. Genet.* 2001; 38 (11): 792–798.
- Whittington J.E., Butler J.V., Holland A.J.: Changing rates of genetic subtypes of Prader-Willi syndrome in the UK. *Eur. J. Hum. Genet.* 2007; 15 (1): 127–130.

42. Varela M.C., Simoes-Sato A.Y., Kim C.A., Bertola D.R., De Castro C.I., Koffmann C.P.: A new case of interstitial 6q16.2 deletion in a patient with Prader-Willi-like phenotype and investigation of SIM1 gene deletion in 87 patients with syndromic obesity. *Eur. J. Med. Genet.* 2006; 49 (4): 298–305.
43. Holm V.A., Cassidy S.B., Butler M.G. i wsp.: Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics* 1993; 91 (2): 398–402.
44. Gunay-Aygun M., Schwartz S., Heeger S., O'Riordan M.A., Cassidy S.B.: The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. *Pediatrics.* 2001; 108 (5): E92.
45. Schoeller D.A., Levitsky L.L., Bandini L.G., Dietz W.W., Walczak A.: Energy expenditure and body composition in Prader-Willi syndrome. *Metabolism* 1988; 37 (2): 115–120.
46. Muscatelli F., Abrous D.N., Massacrier A. i wsp.: Disruption of the mouse Necdin gene results in hypothalamic and behavioral alterations reminiscent of the human Prader-Willi syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9 (20): 3101–3110.
47. Lee S., Kozlov S., Hernandez L. i wsp.: Expression and imprinting of MAGEL2 suggest a role in Prader-Willi syndrome and the homologous murine imprinting phenotype. *Hum. Mol. Genet.* 2000; 9 (12): 1813–1819.
48. Cummings D.E., Clement K., Purnell J.Q. i wsp.: Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nat. Med.* 2002; 8: 643–644.
49. DelParigi A., Tschöp M., Heiman M.L. i wsp.: High circulating ghrelin: a potential cause for hyperphagia and obesity in Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (12): 5461–5464.
50. Tan T.M., Vanderpump M., Khoo B., Patterson M., Ghatei M.A., Goldstone A.P.: Somatostatin infusion lowers plasma ghrelin without reducing appetite in adults with Prader-Willi syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (8): 4162–4165.
51. Bittel D.C., Kibiriyeva N., Sell S.M., Strong T.V., Butler M.G.: Whole genome microarray analysis of gene expression in Prader-Willi syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007; 143 (5): 430–442.
52. Eiholzer U.: Deaths in children with Prader-Willi syndrome. A contribution to the debate about the safety of growth hormone treatment in children with PWS. *Horm. Res.* 2005; 63 (1): 33–39.
53. Stoetzel C., Muller J., Laurier V. i wsp.: Identification of a novel BBS gene (BBS12) highlights the major role of a vertebrate-specific branch of chaperonin-related proteins in Bardet-Biedl syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 80 (1): 1–11.
54. Marshall J.D., Bronson R.T., Collin G.B. i wsp.: New Alstrom syndrome phenotypes based on the evaluation of 182 cases. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165 (6): 675–683.
55. Bardet G.: Sur un syndrome d'obésité infantile avec polydactylie et rétinite pigmentaire. (Contribution a l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire). Thèse de Paris 1920: 479.
56. Biedl A.: Ein Geschwisterpaar mit adiposo-genitaler Dystrophie. *Deutsche medicinische Wochenschrift, Berlin* 1922; 48: 1630.
57. Beales P.L., Elcioglu N., Woolf A.S., Parker D., Flintner F.A.: New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J. Med. Genet.* 1999; 36 (6): 437–446.
58. Alstrom, C.H., Hallgren B., Nilsson L.B., Asander H.: Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence-Moon-Biedl syndrome. A clinical endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta. Psychiat. Neurol. Scand.* 1959; 34 (supl. 129): 1–35.
59. Bisgrove B.W., Yost H.J.: The roles of cilia in developmental disorders and disease. *Development* 2006; 133 (21): 4131–4143.
60. Davenport J.R., Yoder B.K.: An incredible decade for the primary cilium: a look at a once-forgotten organelle. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005; 289 (6): 1159–1169.
61. Tobin J.L., Beales P.L.: Bardet-Biedl syndrome: beyond the cilium. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22 (7): 926–936.
62. Hearn T., Renforth G.L., Spalluto C. i wsp.: Mutation of ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 amino acids, causes Alstrom syndrome. *Nat. Genet.* 2002; 31 (1): 79–83.
63. Collin G.B., Marshall J.D., Ikeda A. i wsp.: Mutations in ALMS1 cause obesity, type 2 diabetes and neurosensory degeneration in Alstrom syndrome. *Nat. Genet.* 2002; 31 (1): 74–78.
64. Hearn T., Spalluto C., Phillips V.J. i wsp.: Subcellular localization of ALMS1 supports involvement of centrosome and basal body dysfunction in the pathogenesis of obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54 (5): 1581–1587.
65. Collin G.B., Cyr E., Bronson R. i wsp.: Alms1-disrupted mice recapitulate human Alstrom syndrome. *Hum. Mol. Genet.* 2005; 14 (16): 2323–2333.
66. Arsov T., Silva D.G., O'Bryan M.K. i wsp.: Fat aussie-a new Alstrom syndrome mouse showing a critical role for ALMS1 in obesity, diabetes, and spermatogenesis. *Mol. Endocrinol.* 2006; 20 (7): 1610–1622.
67. Benzinou M., Walley A., Lobbens S. i wsp.: Bardet-Biedl syndrome gene variants are associated with both childhood and adult common obesity in French Caucasians. *Diabetes* 2006; 55 (10): 2876–2882.
68. Laird N.M., Lange C.: Family-based designs in the age of large-scale gene-association studies. *Nat. Rev. Genet.* 2006; 7: 385–394.
69. Saunders C.L., Chioldini B.D., Sham P. i wsp.: Meta-Analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity* 2007; 15 (9): 2263–2275.
70. Norman R.A., Thompson D.B., Foroud T. i wsp.: Genomewide search for genes influencing percent body fat in Pima Indians: suggestive linkage at chromosome 11q21–q22. *Am. J. Hum. Genet.* 1997; 60:166–173.
71. Rissanen A., Suviolahti E., Oksanen L.J. i wsp.: The SLC6A14 gene shows evidence of association with obesity. *J. Clin. Invest.* 2003; 112 (11): 1762–1772.
72. Durand E., Boutin P., Meyre D. i wsp.: Polymorphisms in the amino acid transporter solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter) member 14 gene contribute to polygenic obesity in French Caucasians. *Diabetes* 2004; 53: 2483–2486.
73. Auwerx J.: PPARgamma, the ultimate thrifty gene. *Diabetologia* 1999; 42: 1033–1049.
74. Deeb S.S., Fajas L., Nemoto M. i wsp.: A Pro12Ala substitution in PPAR2: associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat. Genet.* 1998; 20 (3): 284–287.
75. Franks P.W., Jablonski K.A., Delahanty L. i wsp.: Diabetes Prevention Program Research Group. The Pro12Ala variant at the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene and change in obesity-related traits in the Diabetes Prevention Program. *Diabetologia* 2007; 50 (12): 2451–2460.
76. Memisoglu A., Hu F.B., Hankinson S.E. i wsp.: Interaction between a peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene polymorphism and dietary fat intake in relation to body mass. *Hum. Mol. Genet.* 2003; 12 (22): 2923–2929.
77. Junien C., Nathanielsz P. Report on the IASO Stock Conference 2006: early and lifelong environmental epigenomic programming of metabolic syndrome, obesity and type II diabetes. *Obes. Rev.* 2007; 8 (6): 487–502.