

## **Częstość występowania otyłości monogenowej wśród polskich dzieci i młodzieży z otyłością olbrzymią - Polsko-Niemieckie badanie kliniczne i genetyczne**

Ze względu na konsekwencje w postaci zwiększonej chorobowości i śmiertelności, epidemia otyłości staje się istotnym zagadnieniem medycznym i socjoekonomicznym w wielu krajach. Najczęstszą przyczyną otyłości jest zmniejszona aktywność fizyczna, przy nadmiernej konsumpcji kalorii i predyspozycji genetycznej warunkowanej przez wiele genów jednocześnie (otyłość wielogenowa). Istnieje jednak grupa pacjentów, u których otyłość powodowana jest mutacją w pojedynczym genie (otyłość monogenowa). Zazwyczaj osoby takie charakteryzują się nadmiernym apetytem oraz otyłością znacznego stopnia o wczesnym początku, czyli rozpoczynającą się poniżej 6 roku życia (otyłość olbrzymia o wczesnym początku, OOWP). Wśród osób z OOWP, zależnie od kraju, badanej populacji, pochodzenia etnicznego oraz liczny badanych genów, częstość występowania otyłości monogenowej może wynosić 3-10%. Dodatkowo, w genach związanych z otyłością można stwierdzić mutacje charakterystyczne dla danej populacji. Aktualnie, zostały opisane mutacje przynajmniej w 50 różnych genach związanych z otyłością, a kolejne geny są badane, jako potencjalni kandydaci. Powstaje pytanie czy ze względu na niską częstość monogenowego podłoża OOWP, uzasadnione jest poszukiwanie tych mutacji u pacjentów z otyłością znacznego stopnia. Poza wartością czysto naukową – odkrycie nowych, specyficznych dla danej populacji mutacji w genach związanych z otyłością, argumentem jest również możliwość wprowadzenia leczenia dedykowanego poszczególnym mutacją, np. leczenie pacjentów z niedoborem leptyny rekombinowanym analogiem ludzkiej leptyny. Niestety, nie istnieją dane na temat częstości występowania otyłości znacznego stopnia, a tym bardziej otyłości monogenowej w OOWP wśród polskich dzieci i młodzieży. Jeśli założymy, opierając się na danych z Czech, że około 2,2% polskich dzieci może mieć otyłość olbrzymią, a u 3% z nich podłożem tej otyłości może być mutacja w pojedynczym genie, można szacować, że u około 4500 dzieci w Polsce otyłość może być spowodowana mutacją w pojedynczym genie. U części z nich w procesie leczenia może zostać wdrożone, nie tylko dieta i zmiana stylu życia, ale również postępowanie specyficzne dla danej mutacji.

**Celem projektu** jest opracowanie bazy polskich dzieci i młodzieży z otyłością olbrzymią, scharakteryzowanie tej grupy pod względem cech klinicznych i biochemicznych, a także ocena częstości występowania u nich otyłości monogenowej. Ponadto, celem jest również zidentyfikowanie nowych, charakterystycznych dla polskiej populacji mutacji w genach związanych z otyłością.

Dwa pierwsze cele zostały częściowo zrealizowane w latach 2015-2019 przez Polsko-Niemieckie Konsorcjum w ramach projektu "Otyłość o wczesnym początku i Leptyna – badanie niemiecko-polskie", wyniki którego zostały opublikowane w lutym 2020 (*J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020 Feb 25;33(2):255-263. doi: 10.1515/jpem-2019-0469). Celem kontynuacji projektu oraz rozszerzenia badań o testy genetyczne, konsorcjum podjęło decyzję o dalszej współpracy. Aktualny projekt jest pierwszym badaniem skupiającym się na polskich dzieciach z OOWP, którego celem jest ocena występowania otyłości monogenowej oraz identyfikacja mutacji w genach związanych z otyłością charakterystycznych dla populacji Polski.

Badanie będzie miało charakter populacyjny. Planowane jest włączenie do niego 500 dzieci (w wieku 1-18 lat) z OOWP zdefiniowanym na podstawie indeksu masy ciała (BMI). Pacjenci będą rekrutowani z poradni i oddziałów w czterech ośrodkach Endokrynologii Dziecięcej (Katowice, Kraków, Rzeszów, Szczecin). U każdego pacjenta zostanie zebrany dokładny wywiad medyczny dotyczący długości trwania otyłości u pacjenta oraz występowania otyłości i jej powikłań w rodzinie pacjenta. Następnie zostanie uzupełniony kwestionariusz dotyczący objawów charakterystycznych dla poszczególnych mutacji w genach najczęściej związanych z otyłością. Nadmierny apetyt będzie oceniany za pomocą kwestionariuszy dobranych do wieku dziecka (CEBQ - Children's Eating Behavior Questionnaire dla dzieci poniżej 8 roku życia, rozwiązywany przez rodziców, TFEQ - Three-Factor Eating Questionnaire – dla dzieci powyżej 8 roku życia). Zostaną przeprowadzone: badanie fizykalne z pomiarami wzrostu, masy ciała, obwodu pasa i głowy oraz podstawowe badania biochemiczne i hormonalne. Zmierzone zostanie stężenie leptyny oraz biologicznie aktywnej leptyny. Badanie genetyczne zostanie przeprowadzone metodą Sekwencjonowania Nowej Generacji [*Next Generation Sequencing* (NGS)] z użyciem bibliotek zawierających 11 genów, najczęściej związanych z otyłością monogenową (*LEP, LEPR, MC4R, SIM1, KSRI, POMC, PCSK1, NTRK2, MRAP2, SH2B1, BDNF*), a dodatkowo w dalszej analizie poddane zostaną również inne geny, których mutacje mogą być związane z otyłością (*UCP1, UCP3, CARTPT, DYRK1B, NROB2, PCSK2, PPARG, PPP1R3A, PPARGC1A, CCK, SLC2A4, TUB, ADCY3, SREBF1, ADRB2, ADRB3, AGRP, MC3R, ENPP1, PPARGC1B, PYY, SDC3, ADIPOQ, NAMPT, CFD, RETN, NPY, ADD1, PTPN1, IRS-1, GHRL, NEGR1, GIPR, TMEM18, FTO, SLC22A1*). Obecność mutacji w tych genach zidentyfikowanych w NGS, będzie potwierdzana w sekwencjonowaniu konwencjonalnym (Sangera). Ocena kliniczna, wyniki badań biochemicznych i genetycznych będą następnie analizowane i oceniane. W przyszłości (kolejny projekt) rola nowo odkrytych mutacji w powstaniu otyłości potwierdzana będzie w badaniach funkcjonalnych *in vitro*.