



Petra Loid

Barnkliniken, Helsingfors universitet
och Helsingfors universitetssjukhus,
Folkhälsans genetiska institut,
Folkhälsans forskningscentrum

Disputation: 22.1.2021
Helsingfors universitet

Opponent: Professor Johanna
Schleutker, Åbo universitet

Handledare: Outi Mäkitie,
Heli Viljakainen och Minna Pekkinen

Genetiska faktorer vid tidig debut av svår fetma

Fetma är en komplex sjukdom med flera bidragande miljömässiga och genetiska faktorer. De genetiska orsakerna och mekanismerna bakom svår barnfetma är ännu inte tillräckligt kartlagda. Framsteg inom genetisk metodik har skapat nya verktyg för att utforska genetiska defekter associerade med svår fetma.

Syftet med vår studie var att identifiera genetiska varianter kopplade till utvecklingen av svår barnfetma samt att kartlägga deras samband med kliniska manifestationer. Vår studie fokuserade på den svåraste formen av fetma, som börjar redan i tidig barndom och som mer sannolikt förklaras av genetiska orsaker. Upptäckten av nya genetiska defekter kopplade till fetma kan ge ökad kunskap om mekanismerna bakom utvecklingen av fetma och skapa verktyg för tidig diagnostik och riktad prevention. Under de senaste åren har framsteg gjorts inom utvecklingen av läkemedelsterapi för patienter med sällsynta genetiska defekter som påverkar leptin-melanokortin-signalsystemet i hypotalamus. Genetisk testning av patienter med svår fetma vid tidig ålder ger möjlighet att identifiera patienter som kunde få hjälp av läkemedelsbehandling.

Detta var en nationell, familjebaserad studie. Studieobjekten omfattade barn och ungdomar med tidig debut av svår fetma. Tidig debut av svår fetma definierades som längdjusterad vikt > 60 % före 7 års ålder. Patienter i åldern 4 till 25 år och av finsk härkomst ingick i studien. Studieobjekten identifierades från sjukhusregister vid universitetssjukhusen i Helsingfors och Uleåborg samt

centralsjukhuset i Seinäjoki. Vi använde oss av flera olika genetiska metoder för att identifiera genvarianter associerade med fetma, såsom riktad exomsekvensering, helgenomsekvensering, komparativ genomisk hybridisering (aCGH), MLPA och MS-MLPA.

Systematisk analys av kopienummervariationer hos 90 patienter med svår fetma och 67 normalviktiga kontrollpersoner visade ökad prevalens av sällsynta kopienummervariationer hos patienter med tidig debut av svår fetma. Våra analyser visar att kopienummervariationer kan ha betydelse för utvecklingen av fetma och lyfter fram nya potentiella kandidatgener involverade i utveckling av fetma. Genom riktad exomsekvensering i en kohort med 92 patienter med svår barnfetma identifierade vi en ny genmutation i MC4R samt ett flertal sällsynta genvarianter i gener kopplade till leptin-melanokortin-signalsystemet och i gener involverade i utvecklingen av hypotalamus. Fortsatta studier är planerade för att undersöka dessa geners roll i utvecklingen av fetma. Genom helgenomsekvensering identifierade vi en genmutation i MYT1L hos en patient med svår barnfetma och intellektuell funktionsnedsättning. Våra resultat styrker MYT1L-genens roll i utvecklingen av fetma.

Resultaten från våra studier tyder på att sällsynta kopienummervariationer och sällsynta genetiska varianter kan ha en roll i utvecklingen av svår barnfetma. Våra fynd stöder screening av sällsynta genvarianter i gener kopplade till leptin-melanokortin-signalsystemet och i gener involverade i utvecklingen av hypotalamus hos patienter med tidig debut av svår fetma.