



Αλληλούχηση Νέας Γενεάς σε Παιδιά και Εφήβους με Σοβαρή Παχυσαρκία Πρώιμης Έναρξης : Ταυτοποίηση Γενετικών Παραλλαγών που Σχετίζονται με Μονογονιδιακή Παχυσαρκία

Ε. Ραμούζη¹, Β. Χατζηαναστασίου¹, Σ.Μ. Γενιτσαρίδη¹, Β. Παπαγεωργίου-Αναγνώστου¹,
Μ. Μπίνου ¹, Μ. Παπαδοπούλου¹, Ε. Χαρμανδάρη^{1,2}

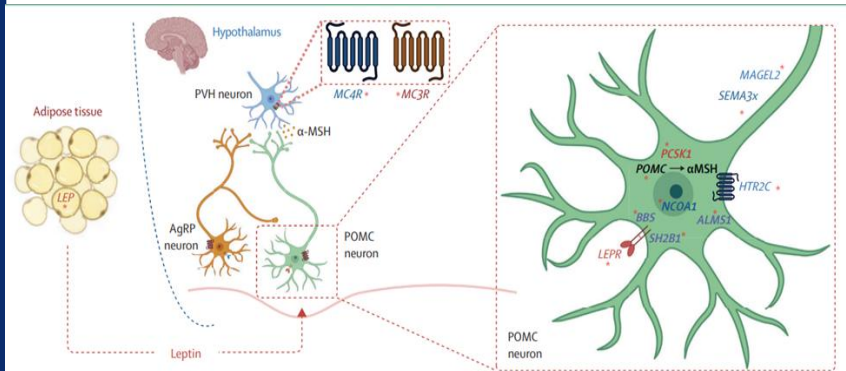
¹ Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Διαβήτη, Α΄ Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής
ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία»

² Τομέας Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Κέντρο Κλινικής, Πειραματικής Χειρουργικής και
Μεταφραστικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών Ακαδημίας Αθηνών

Πρόγραμμα ROAD



- Η παχυσαρκία **αποτελεί χρόνια πολυπαραγοντική νόσο** από αλληλεπίδραση γενετικών, επιγενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων.
- Οι **μονογονιδιακές μορφές παχυσαρκίας** (~1–5% σοβαρών περιπτώσεων)) οφείλονται σε παθογόνες παραλλαγές του μονοπατιού λεπτίνης–μελανοκορτίνης, με πρώιμη έναρξη και ανεξέλεγκτη υπερφαγία [1,2].



Σκοπός

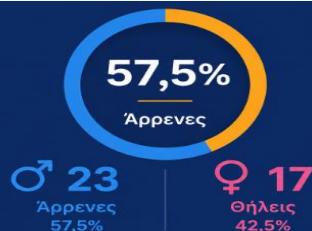
- 1 Διερεύνηση συχνότητας και φάσματος γενετικών παραλλαγών σε παιδιά/εφήβους με σοβαρή παχυσαρκία πρώιμης έναρξης
- 2 Αξιοποίηση τεχνολογίας Next Generation Sequencing (NGS) στο πλαίσιο του προγράμματος ROAD [3]
- 3 Συμβολή στην έγκαιρη αναγνώριση μονογονιδιακής αιτιολογίας

1. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of Obesity in Humans. *Endocr Rev.* 2006;27(7):710-718.
2. Šket R et al. Heterozygous Genetic Variants in Autosomal Recessive Genes of the Leptin-Melanocortin Signalling Pathway Are Associated With the Development of Childhood Obesity. *Front Endocrinol.* 2022;13:832911.
3. Dosda S et al. Sequencing methods, functional characterization, prevalence and penetrance of rare coding mutations in monogenic obesity genes. *Obes Rev.* 2024;25:e13754.
4. Argente J. et al., *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Jan;13(1):57-68.



40

Ασθενείς
παιδιά & έφηβοι



Κριτήρια Επιλογής

- ≤18 ετών, ΔΜΣ ≥97ο εκατοστημόριο
- Πρώιμη έναρξη παχυσαρκίας
- Υπερφαγία
- Θετικό οικογενειακό ιστορικό

11,9

Μέση Ηλικία
± 3,5 έτη

39,8

Μέσος ΔΜΣ
± 11,6 kg/m²

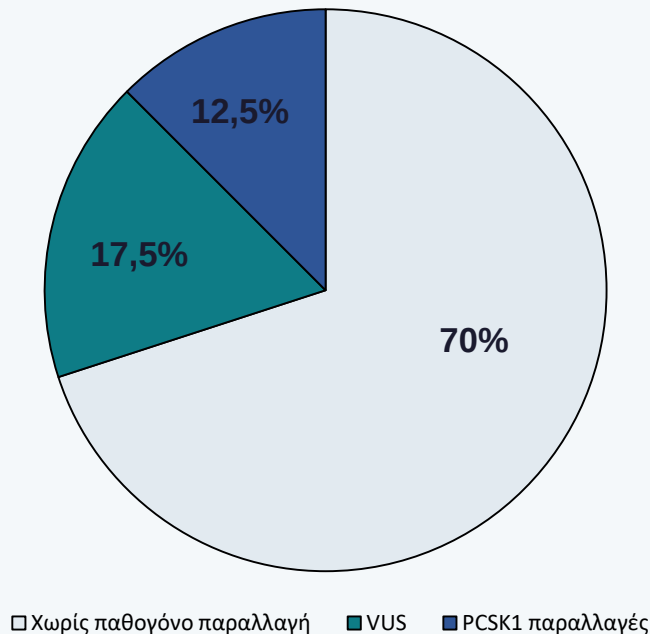
Μεθοδολογία – WES [5]

- Whole Exome Sequencing – περιφερικό αίμα (EDTA)
- Ανίχνευση SNVs, indels, CNVs
- Ερμηνεία βάσει κατευθυντήριων οδηγιών ACMG [6]
- **Πάνελ γονιδίων:** 88 γονίδια + 1 χρωμοσωμική περιοχή
Καλύπτει σχεδόν όλα τα γνωστά γονίδια σπάνιων γενετικών νόσων παχυσαρκίας (RGDO)

⚠️ Περιορισμοί: Μειωμένη ανίχνευση δομικών αναδιατάξεων και παραλλαγών σε μη κωδικοποιητικές ή χαμηλής κάλυψης περιοχές

5. Liu D et al. Investigating genetic variants in early-onset obesity through exome sequencing: A retrospective cohort study. Diabetes Metab. 2024.

6. Richards S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: ACMG/AMP joint consensus recommendation. Genet Med. 2015;17(5):405-424.



70,0%

n = 28/40

Χωρίς παθογόνο παραλλαγή
15 άρρενες (53,6%), 13 θήλεις (46,4%) — δεν αποκλείεται γενετική αιτιολογία

17,5%

n = 7/40

Παραλλαγές αβέβαιης κλινικής σημασίας (VUS)
(5 άρρενες, 2 θήλεις)
MC4R (n=2), NTRK2 (n=2), BDNF (n=1), MRAP2 (n=1), MC3R (n=1) — συνολικά 5 διαφορετικά γονίδια.
Ανά 2 ζεύγη αδερφών — οικογενής συγκέντρωση

12,5%

n = 5/40

Παραλλαγές γονιδίου PCSK1 [7,8]
(συχνότερο εύρημα - 4 άρρενες, 1 θήλυ)
Ετεροζυγωτία, Μέση ηλικία 11,9 έτη, μέσος ΔΜΣ 47,3 kg/m², έντονη υπερφαγία

7. Folon L. et al. Contribution of heterozygous PCSK1 variants to obesity and implications for precision medicine: a case-control study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Mar;11(3):182-190.

8. Loeffler D. et al. Functional and clinical relevance of novel and known PCSK1 variants for childhood obesity and glucose metabolism. Mol Metab. 2017;6(3):295-305.



01

Εκτεταμένος γενετικός έλεγχος ανέδειξε γενετική ετερογένεια με περιορισμένη ανίχνευση παθογόνων παραλλαγών.

02

Παραλλαγές αβέβαιης κλινικής σημασίας (VUS) ανιχνεύθηκαν σε σημαντικό ποσοστό ασθενών (17,5%).

03

Ευρήματα στο PCSK1 υποδηλώνουν πιθανή συμμετοχή του γονιδίου σε υποομάδα ασθενών (12,5%).

04

Η απουσία παθογόνων παραλλαγών δεν αποκλείει γενετική αιτιολογία.

✦ *Take-Home Message:* Σε παιδιά με ΔΜΣ ≥ 97 η ΕΘ, έναρξη < 5 ετών και ανεξέλεγκτη υπερφαγία, ο γενετικός έλεγχος αλλάζει τη θεραπευτική κατεύθυνση και ανοίγει τον δρόμο για στοχευμένες θεραπείες