

Diagnostische Ergebnisse von Panel-basierten Gentests in einer deutschen Kohorte von Patienten mit früh einsetzender Adipositas

Aubakar Moawia (1), Stefanie Zorn (2), Margit Klehr-Martinelli (1), Simone Seiffert (1), Melanie Schirmer (2), Daniel Tews (2), Julia von Schnurbein (2), Martin Wabitsch (2) and Reiner Siebert (1)

¹Zentrum für Seltene Endokrine Erkrankungen, ZSE Ulm, Institut für Humangenetik Universität Ulm & Universitätsklinikum Ulm, Ulm, Deutschland

²Zentrum für Seltene Endokrine Erkrankungen, ZSE Ulm, Sektion Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm, Deutschland



Einleitung

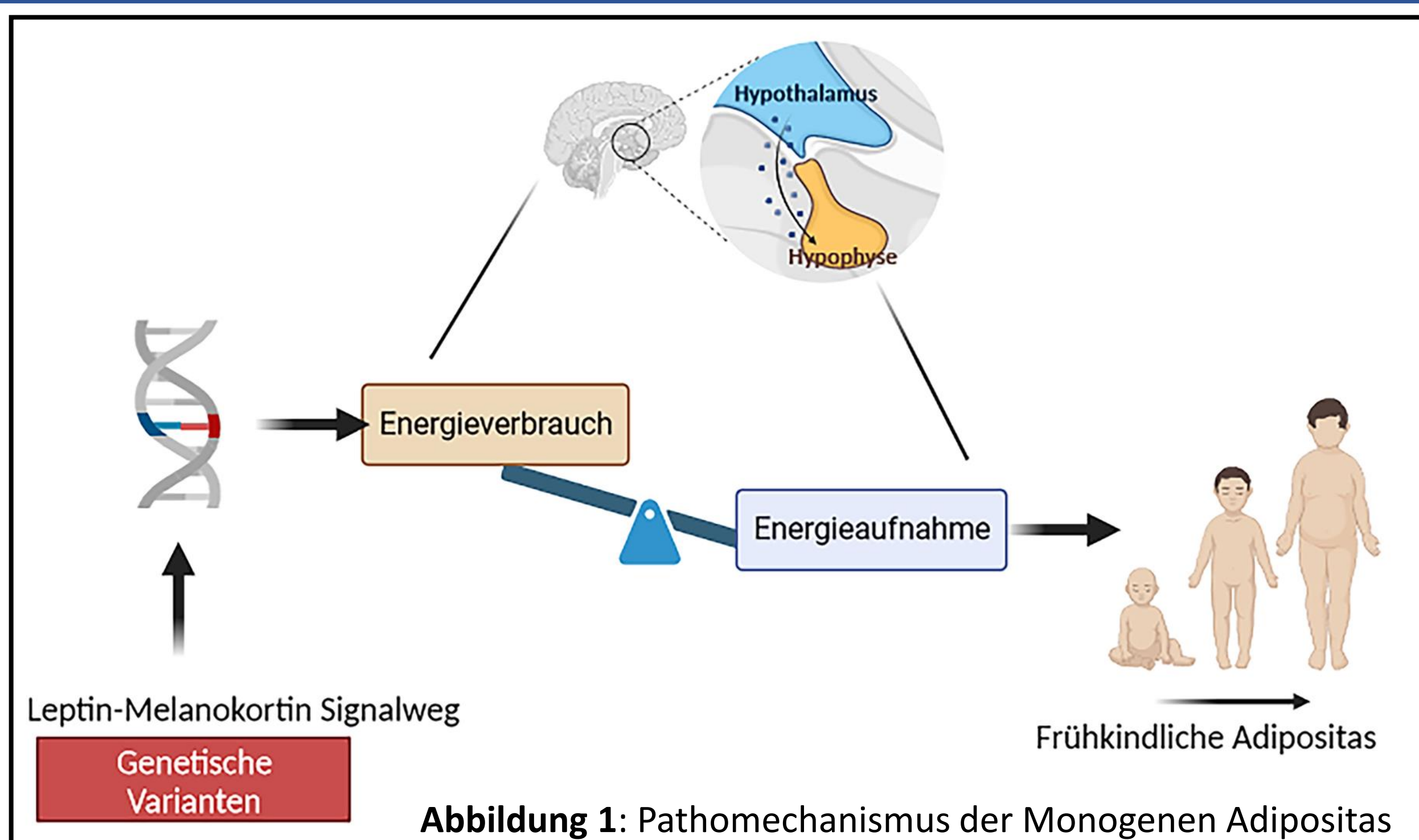
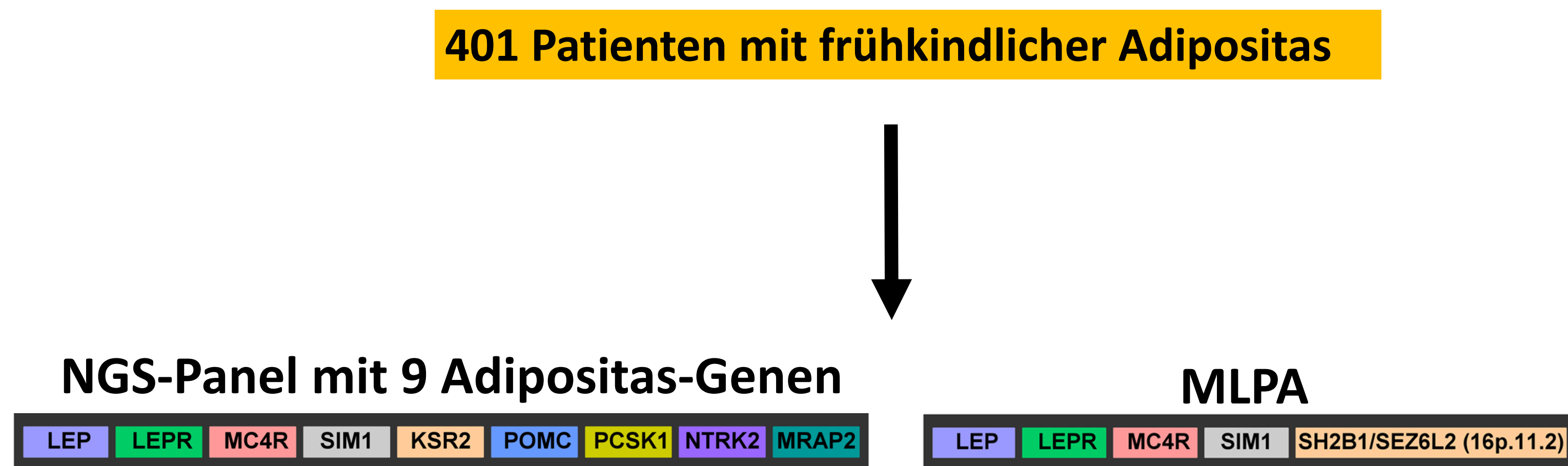


Abbildung 1: Pathomechanismus der Monogenen Adipositas

- Internationale Konsensusleitlinien empfehlen eine genetische Diagnostik bei frühmanifestester, extremer Adipositas.
- Mutationen in Genen, die am Leptin-Melanokortin Signalweg beteiligt sind, beeinträchtigen die Gewichtsregulation und können eine monogene Adipositas verursachen (Abbildung 1).
- In dieser Arbeit wurden DNA-Proben von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit frühkindlicher, extremer Adipositas auf eine monogene Form der Adipositas untersucht und die Häufigkeit von genetischen Veränderungen ermittelt.

Material und Methoden

Abbildung 2: Molekulargenetische Teststrategie bei Patienten mit frühkindlicher Adipositas



Retrospektive Datenauswertung von:

- 401 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (57.1% weiblich) mit frühkindlicher, extremer Adipositas, welche zwischen 2014-2022 an unser Zentrum überwiesen und mittels Next-Generation Sequencing (NGS) Panels (Illumina) auf genetische Varianten in 9 Genen (Abbildung 2) untersucht wurden, welche mit einer monogenen Adipositas assoziiert sind.

Ergebnis

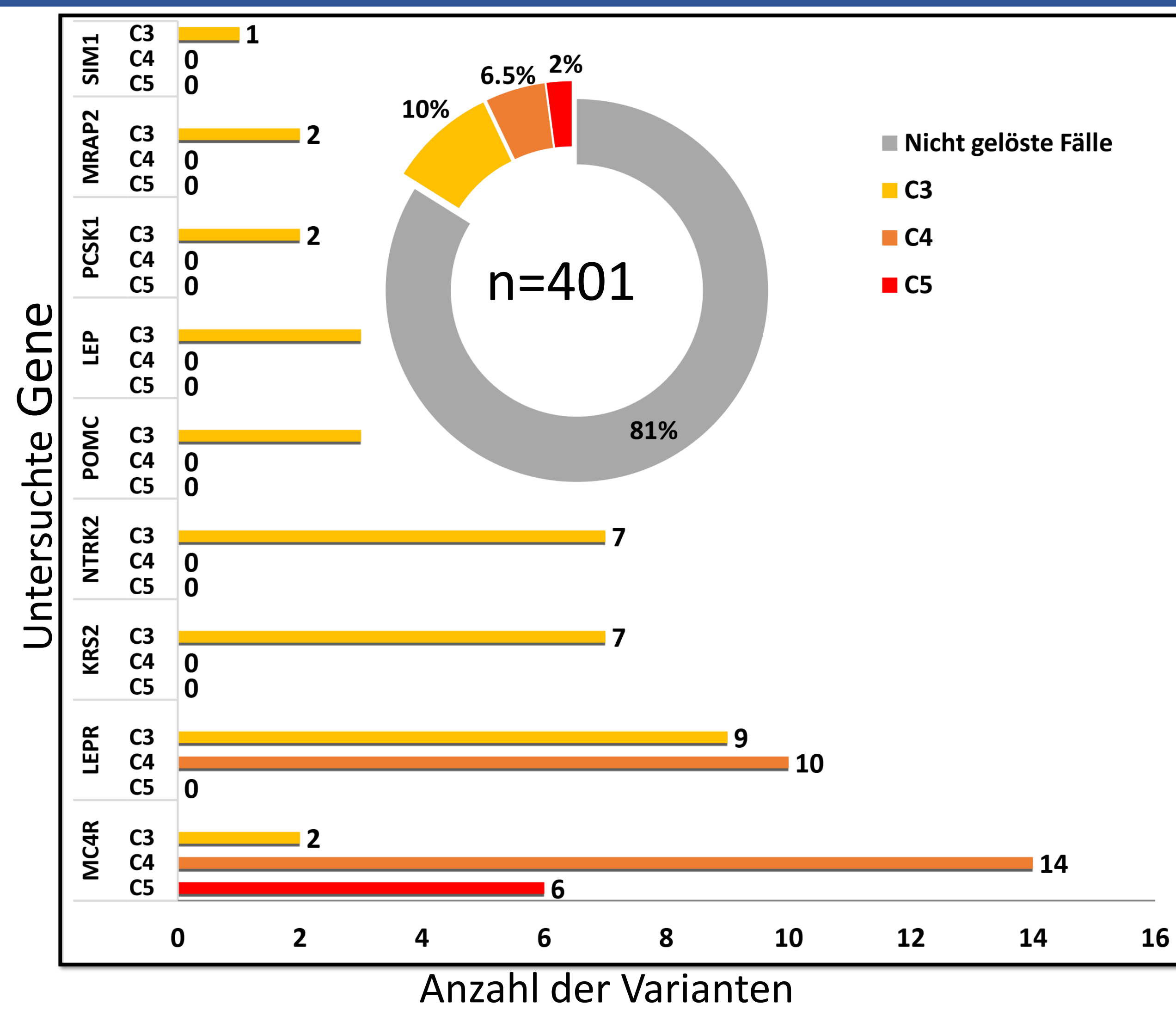
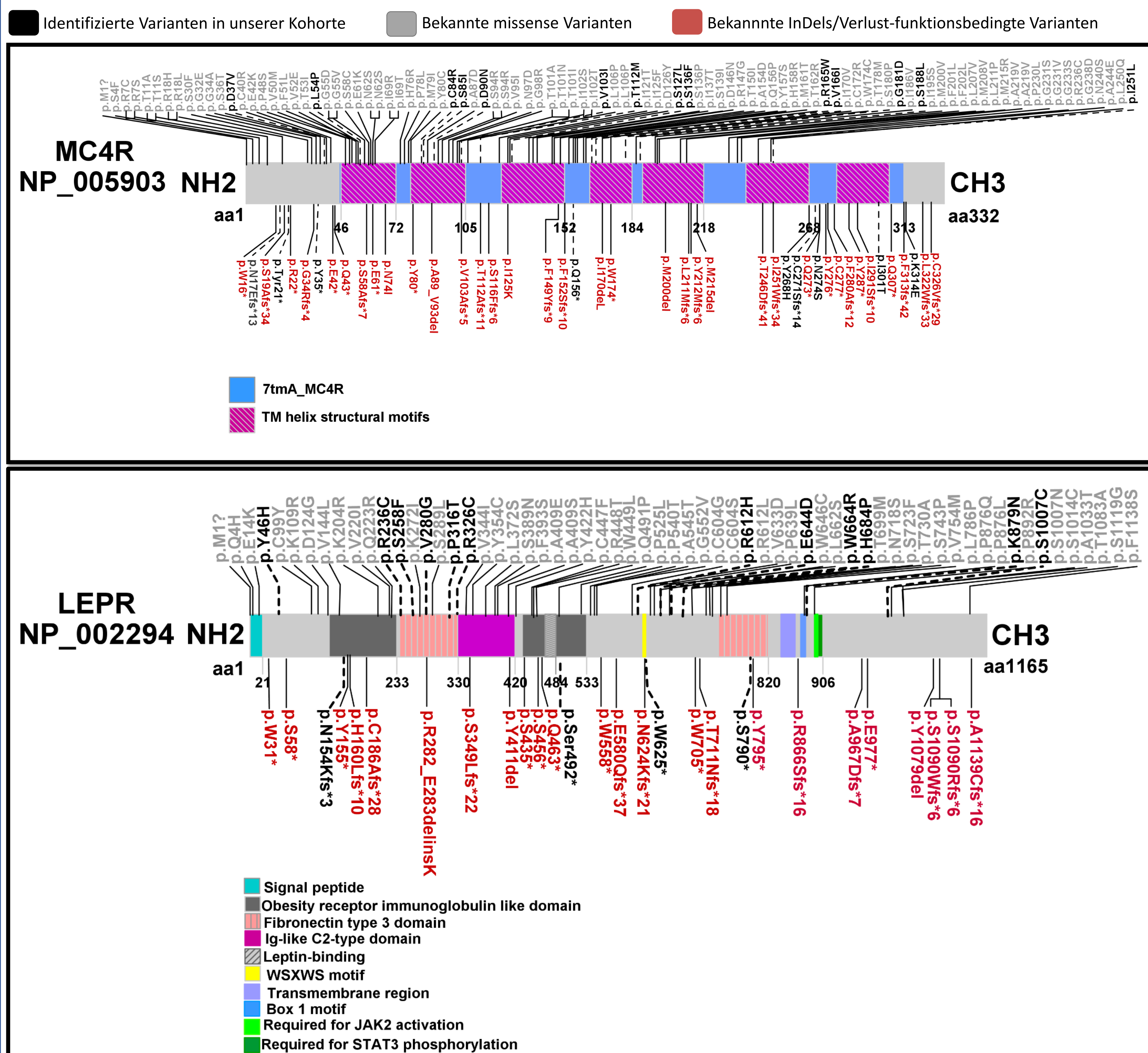


Abbildung 3: Anzahl an Patienten mit positivem Genetischem Befund pro Gen

Die x-Achse spiegelt die Anzahl an Varianten, die y-Achse die Anzahl der untersuchten Gene wider

		Gesamtpatienten	Ohne genetische Varianten	Genetische Varianten
Patienten, n (%)		401 (100%)	324 (80.8%)	77 (19.2%)
Geschlecht, weiblich (%)		233 (57.1%)	177 (54.5%)	51 (66.2%)
Alter (Jahre)	Median (IQR)	9.23 (4.46 to 14.96)	8.85 (4.75 to 14.91)	10.41 (3.18 to 15.64)
BMI (kg/m ²)	Median (IQR)	34.24 (26.37 to 44.21)	33.71 (26.00 to 44.31)	36.86 (28.51 to 44.06)
BMI SDS	Median (IQR)	3.47 (3.02 to 3.87)	3.46 (3.02 to 3.81)	3.5 (3.5 to 4.07)

Abbildung 4: Die grafische Darstellung ausgewählter Proteinstrukturen und die Position von Varianten



Schlussfolgerung

- Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei 8.5% der Personen mit extremer, frühkindlicher Adipositas eine wahrscheinlich pathogene oder pathogene genetische Variante identifiziert werden kann.
- Bei weiteren 10% der Personen konnte eine Variante unklarer Signifikanz gefunden werden, die als mögliche Ursache zur Adipositas beitragen kann.
- Insgesamt konnten 21 neue Varianten in 9 Genen identifiziert werden. Am häufigsten wurden Veränderungen im MC4R Gen gefunden.
- Diese Daten belegen überzeugend den Nutzen von Paneltests einschließlich einer MLPA Analyse für die Identifizierung seltener Varianten der monogenen Adipositas.
- Für Betroffene kann sich daraus die Möglichkeit einer personalisierten Therapie ergeben.

Referenzen

Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med.* 2018;24(5):551-555. doi:10.1038/s41591-018-0015-9
 Kühnen P, Clement K, Wiegand S, et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med.* 2016;375(3):240-246. doi:10.1056/NEJMoa1512693
 Collet TH, Dubern B, Mokrosinski J, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Mol Metab.* 2017;6(10):1321-1329. doi:10.1016/j.molmet.2017.07.005
 Kim KK, Cho YH, Park SJ, et al. Clinical implications of setmelanotide, a melanocortin 4 receptor agonist, in monogenic obesity syndromes. *Endocrinol Metab*

Kontaktinformationen

Abubakar Moawia, PhD
 abubakar.moawia@uni-ulm.de