



Ευρωπαϊκή Ένωση  
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗ  
*επένδυση στην κοινωνία της γνώσης*

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΘΡΗΣΚΕΥΜΑΤΩΝ  
ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗΣ

Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΤΑΜΕΙΟ

## ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑ ΒΙΟΥ ΜΑΘΗΣΗΣ ΑΕΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΑΙΡΟΠΟΙΗΣΗ ΓΝΩΣΕΩΝ ΑΠΟΦΟΙΤΩΝ ΑΕΙ (ΠΕΓΑ)

*«Οι σύγχρονες τεχνικές βιο-ανάλυσης στην υγεία, τη γεωργία, το περιβάλλον και τη διατροφή»*



# HAROKOPIO UNIVERSITY

Department of Dietetics & Nutritional Science

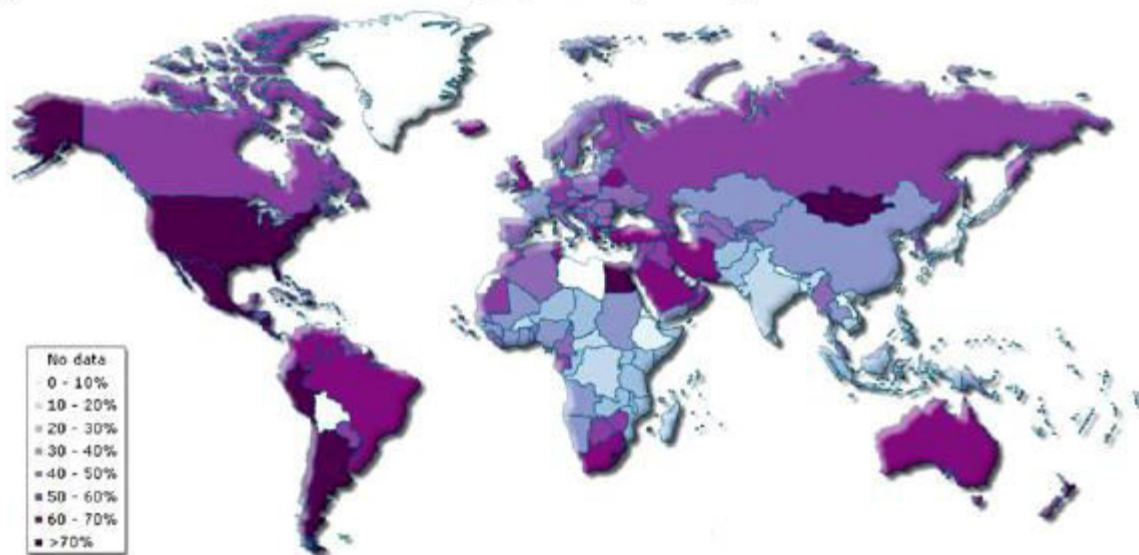
## Μοριακή Γενετική της παχυσαρκίας

Γιώργος Δεδούσης

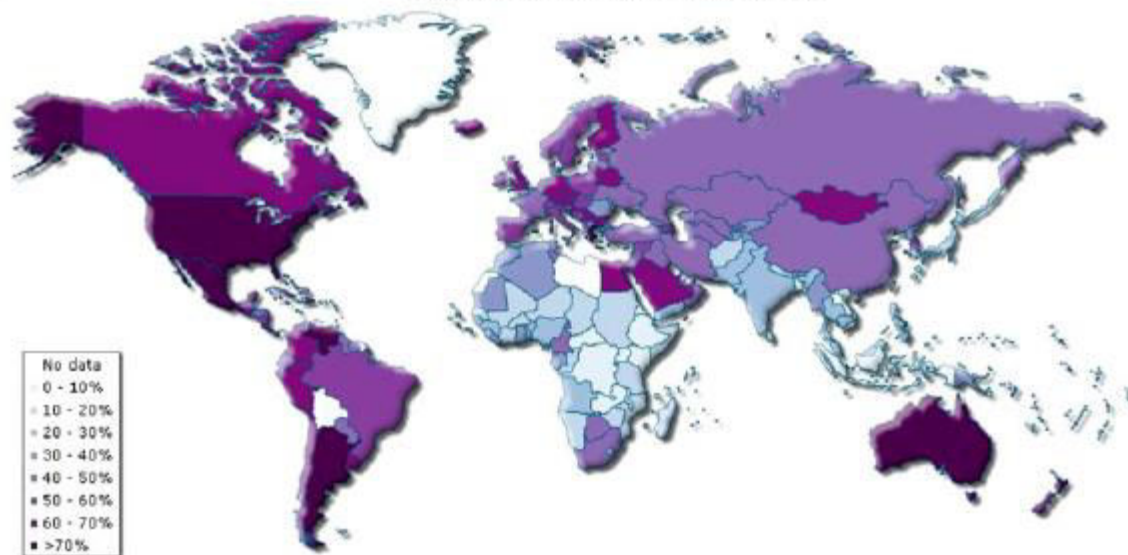
Καθηγητής Βιολογίας του Ανθρώπου



**b** 'Overweight' prevalence, females age 15-100



**c** 'Overweight' prevalence, males age 15-100



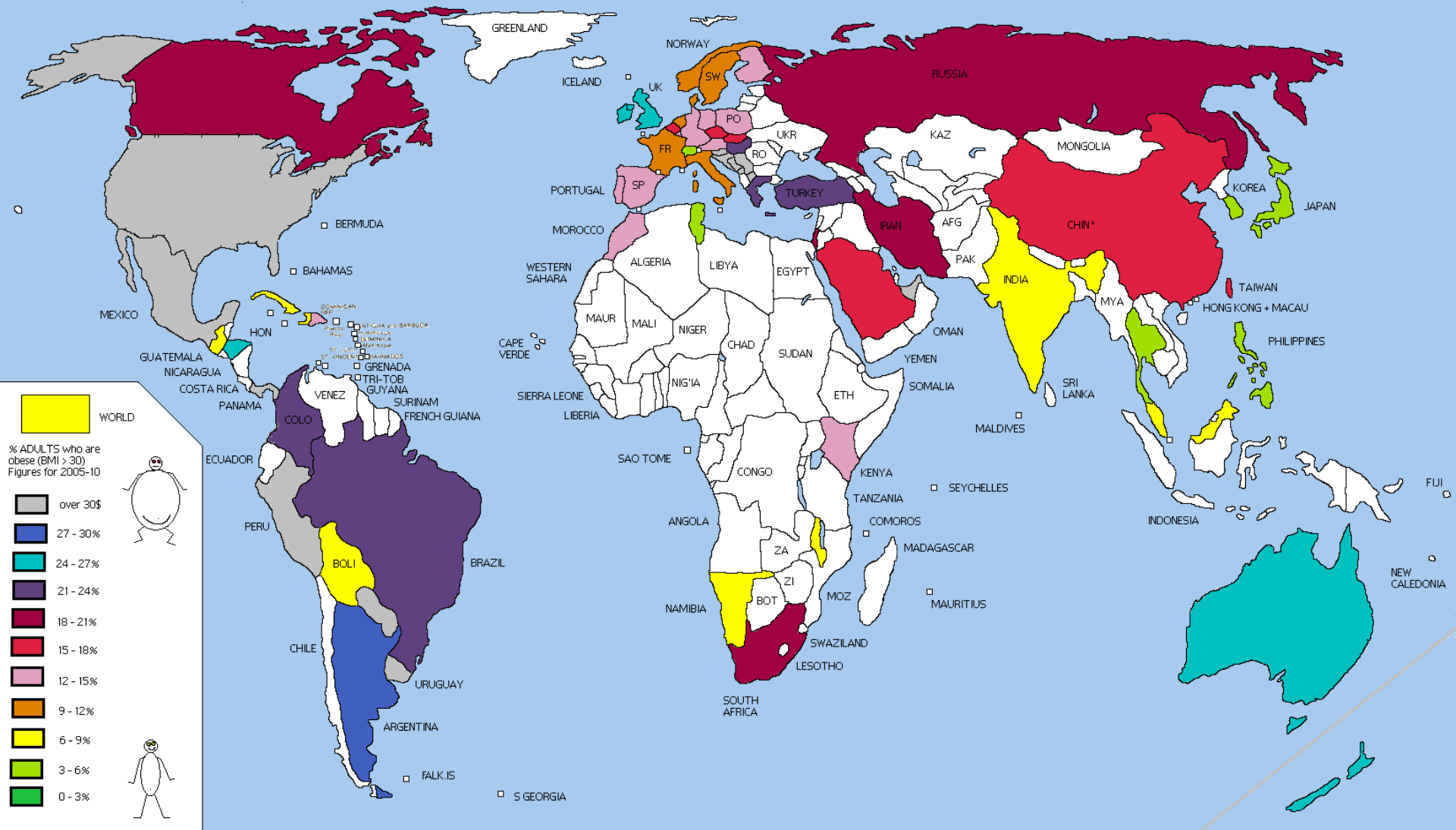
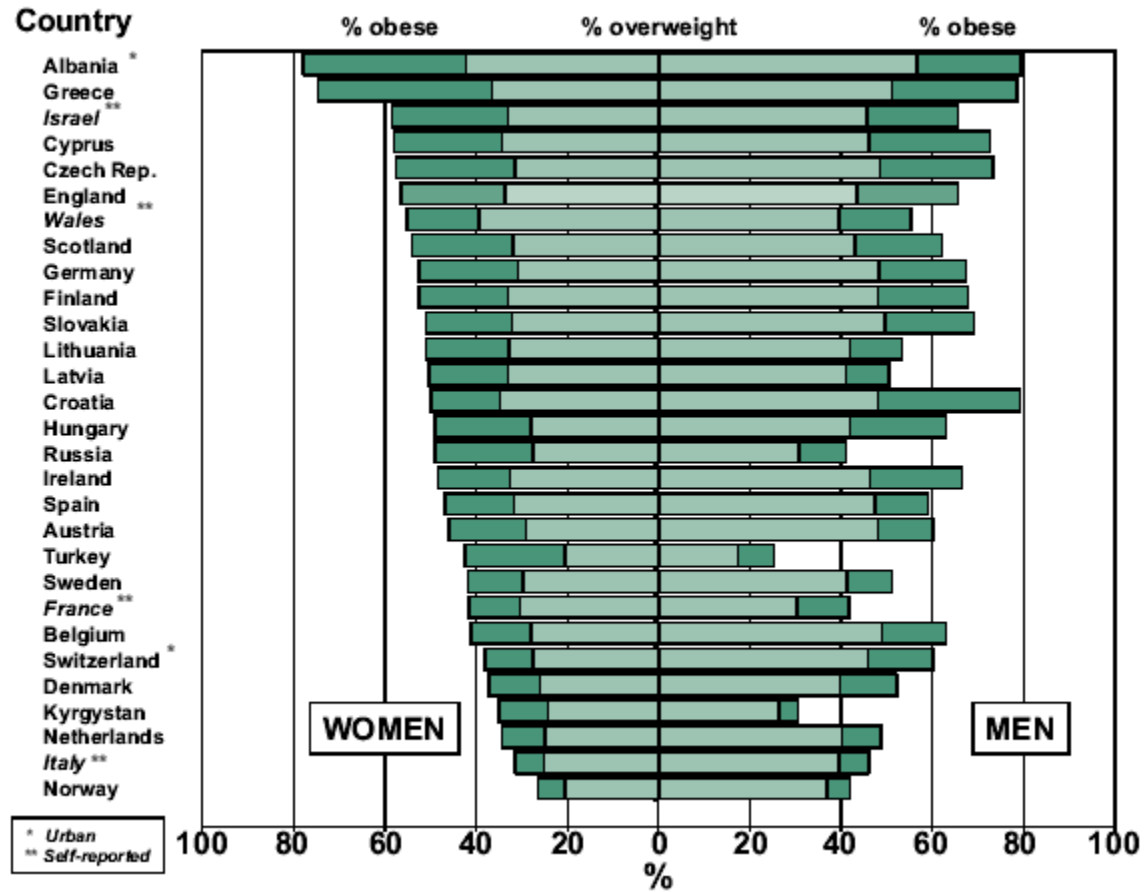
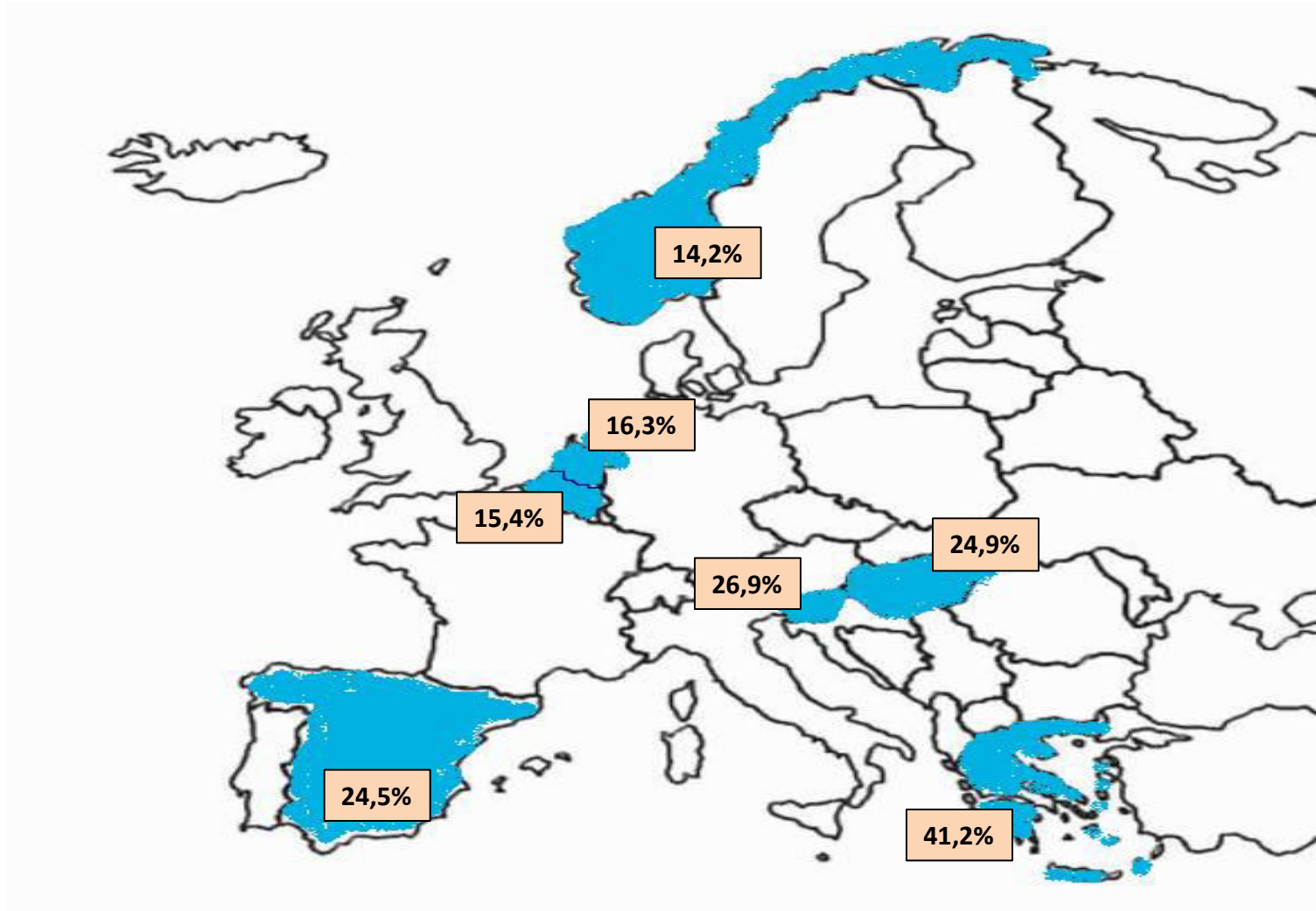


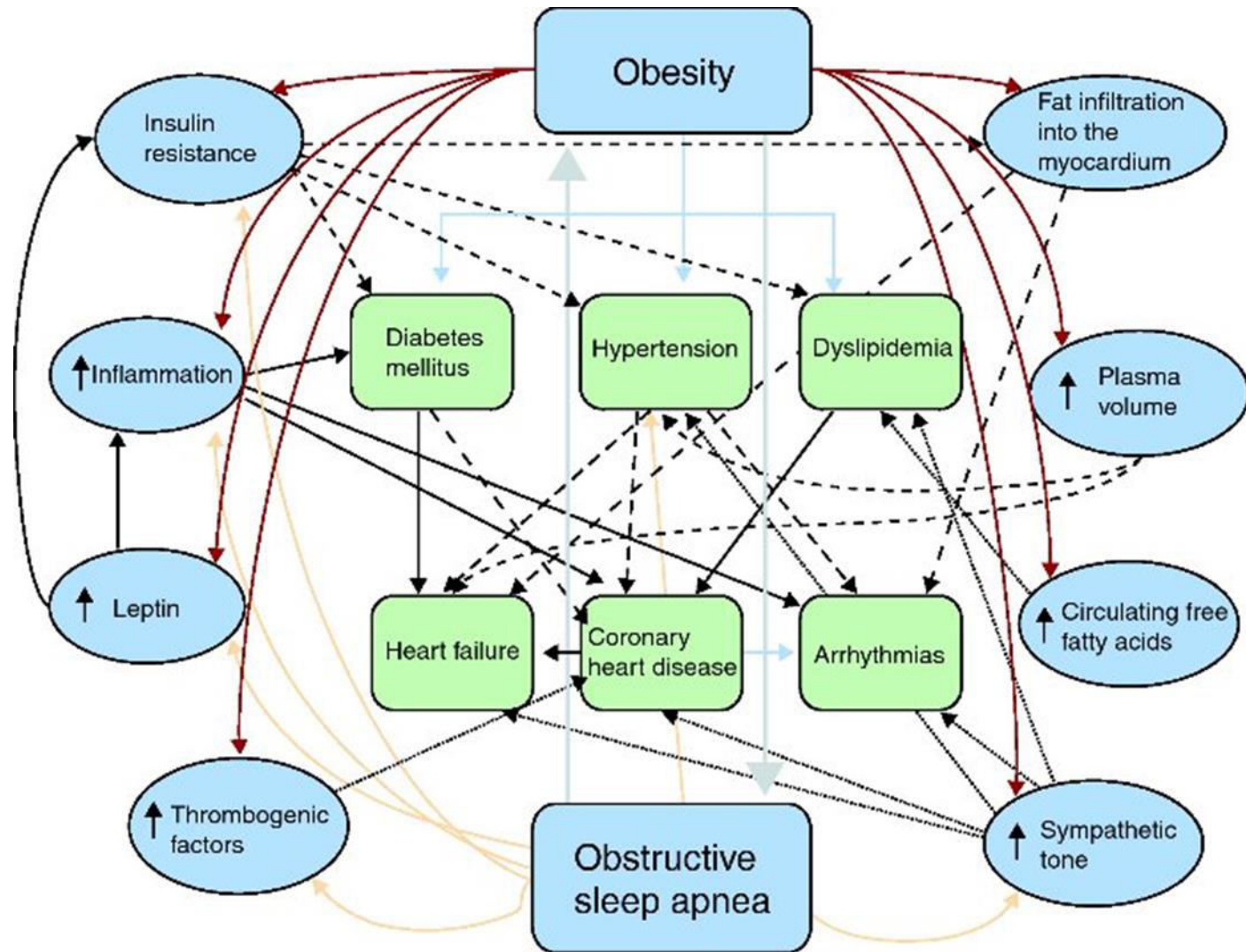
Figure 1: Obesity levels in Europe



Source: International Obesity Task Force

# Prevalence of overweight & obesity, by country





## Κατηγοριοποίηση των ενηλίκων ανάλογα με το BMI και σχέση με τον κίνδυνο νοσηρότητας από χρόνια νοσήματα

BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Κατάταξη	Κίνδυνος νοσηρότητας
< 18,5	Ελλειποβαρές	Αυξημένος*
18,5 - 24,9	Φυσιολογικό	Φυσιολογικός
25 – 29,9	Υπέρβαρο	Αυξημένος
30 – 34,9	Παχυσαρκία 1 <sup>ου</sup> βαθμού	Πολύ αυξημένος
35 – 39,9	Παχυσαρκία 2 <sup>ου</sup> βαθμού	Σοβαρά αυξημένος
≥ 40	Παχυσαρκία 3 <sup>ου</sup> βαθμού	Πολύ σοβαρά αυξημένος

Οι τιμές αυτές είναι ανεξάρτητες της ηλικίας και είναι κοινές για τα δύο φύλα



# Δερματοπτυχές



Τα δερματοπτυχόμετρα σε συγκεκριμένα σημεία του σώματος όπως οι δερματοπτυχές τρικεφάλου, δικεφάλου, υπερλαγόνια και ωμοπλατιαία δερματοπτυχή

# Περιφέρειες



- ❑ Ο υπολογισμός της περιφέρειας μέσης είναι ένας τρόπος πληροφόρησης σχετικά με την **κατανομή του σωματικού λίπους**, συγκεκριμένα του σπλαχνικού λίπους το οποίο έχει συσχετιστεί με αρκετούς κινδύνους για την υγεία και μεταβολικές επιπλοκές.

Table 1 | **Phenotypes that are commonly used in obesity genetics research**

Phenotypes	Measurement methods	Comments
<b>Physical phenotypes</b>		
Weight	Scales	Quick, easy, cheap. Self-reported, so can be inaccurate.
Waist circumference Waist-hip ratio	Tape measure	Quick, easy, cheap. Used to define central obesity. Correlates well with BMI, visceral fatness and total body fatness.
Body mass index (BMI)	Scales and tape measure	Quick, easy, cheap. Used to define clinical obesity that is due to high correlation with fatness. Often calculated retrospectively for study groups that have been recruited for other reasons.
Caloric intake	Questionnaire or subject recall observation	Cheap and relatively simple if it is questionnaire-based. Complex and time-consuming if observation is required in controlled conditions.
Feeding behaviour	Questionnaire or subject recall observation	Cheap and relatively simple if it is questionnaire-based. Complex and time-consuming if observation is required in controlled conditions.
Skinfold thickness	Skin callipers	A relatively simple measure of subcutaneous fat. Usually used as the sum of several measures or as a ratio of thicknesses.
Central fat mass (CFM) Visceral fat mass (VFM) CFM-VFM ratio	DEXA	Precise and accurate, but expensive, complex and time-consuming. Unsuitable for large-scale screening.
Body-fat distribution	CT MRI	Precise and accurate, but expensive, complex and time-consuming. Unsuitable for large-scale screening.
<b>Molecular phenotypes</b>		
Hormone levels	ELISA RIA	Typically assessed in blood samples. Difficult to do <i>in vivo</i> for differentiated organs and tissues; for example, adipose tissue. Reflects the sum of all influences on a particular hormone. Expensive for large-scale studies.
Transcription levels	RT-PCR Real-time PCR Microarray	A wide range of tissues can be investigated; comparisons of different physiological states are possible. Only small numbers are used as it is currently expensive. Large datasets present analytical challenges. Measures relative RNA levels and not levels of biologically active proteins.
Metabolic profiling	HPLC NMR	Typically assessed in body fluids. Sample acquisition is relatively easy, but generates a complex metabolic profile, is expensive and is not easily applicable to solid tissues.

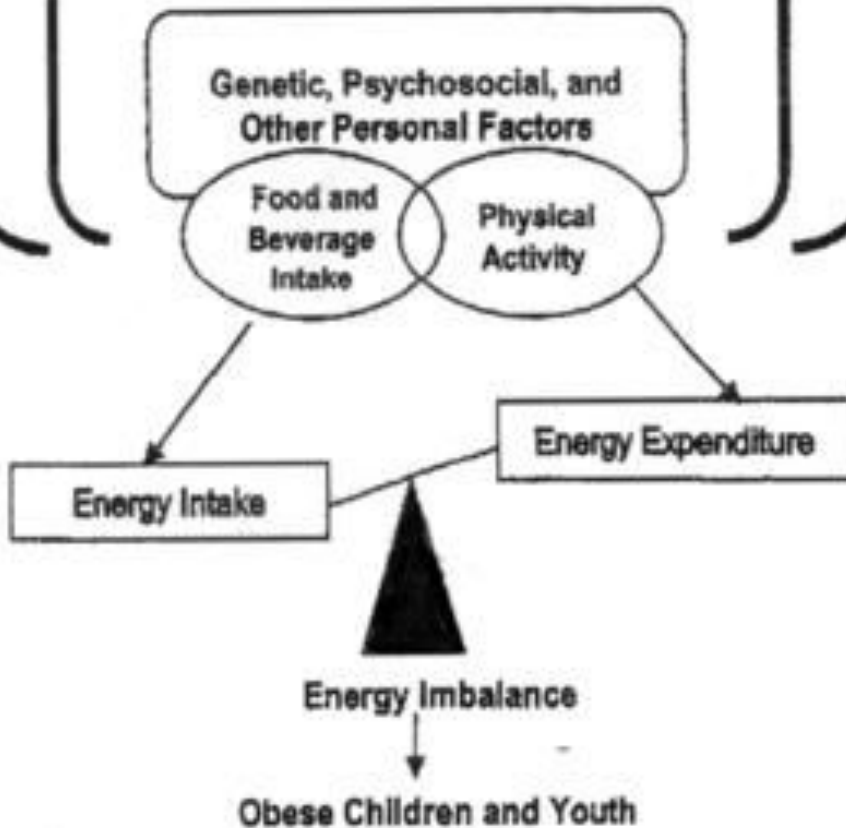
Social Norms and Values

Primary and Secondary Leverage Points

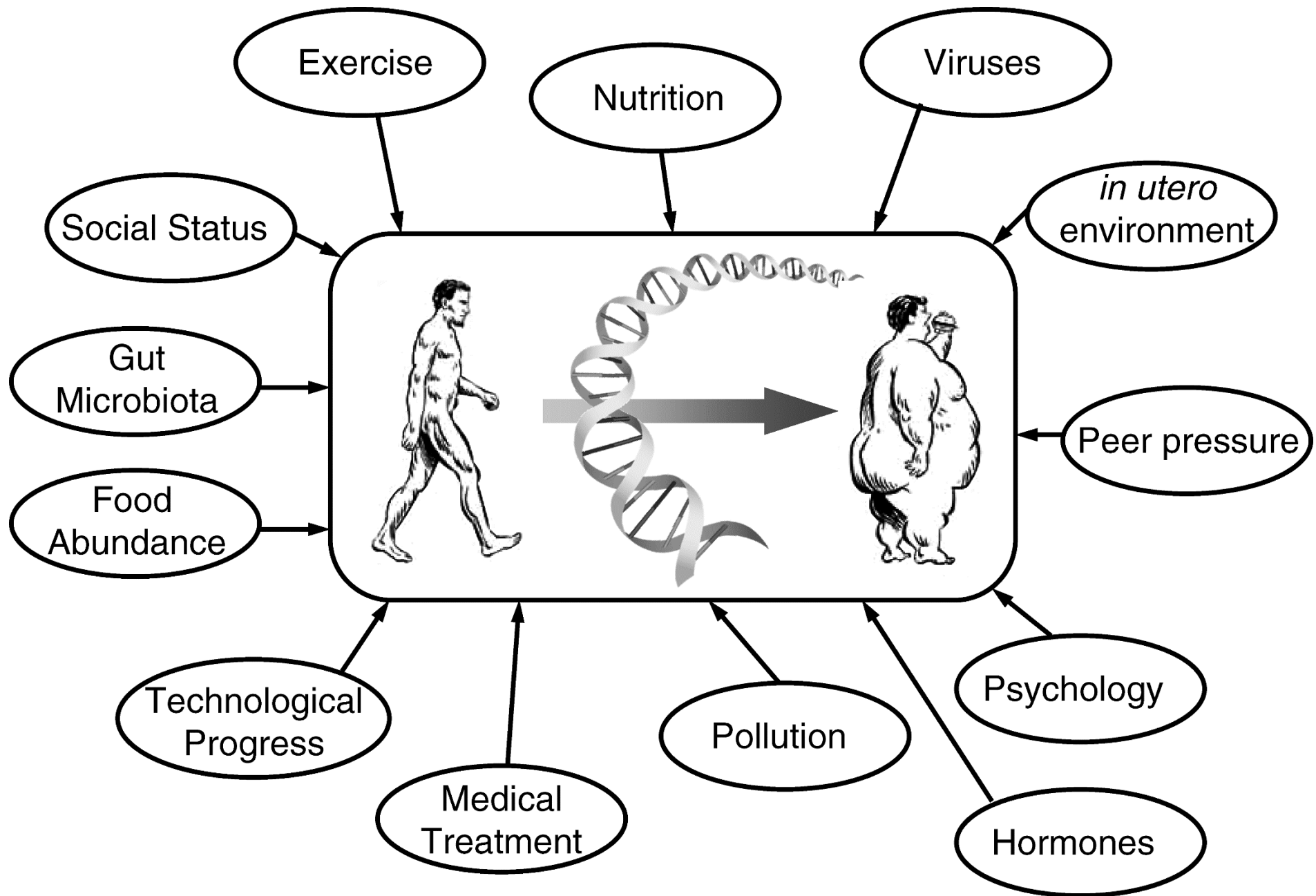
- Food and Agriculture • Education • Media
- Government • Public Health • Health Care
- Land Use and Transportation
- Leisure • Recreation

Behavioral Settings

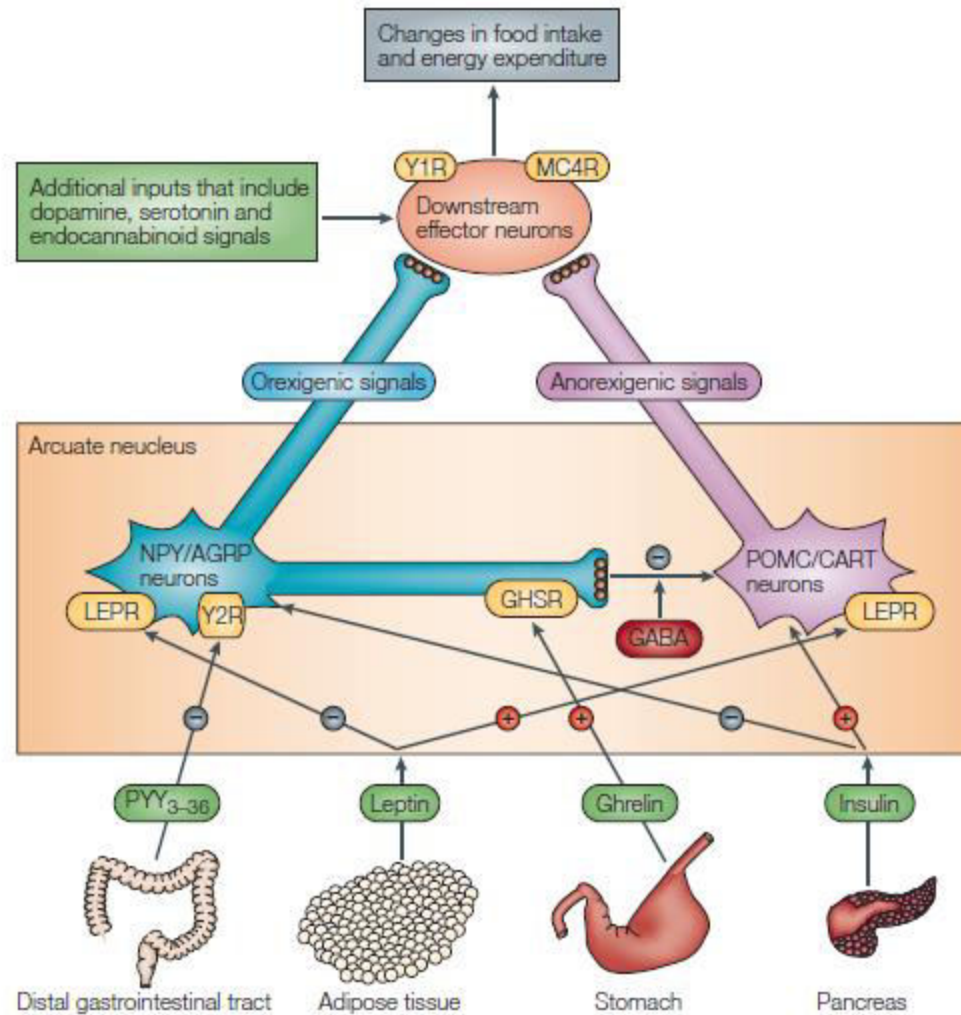
- Home • School • Community



**Factors  
predisposing to an  
energy imbalance  
resulting in  
overweight.**

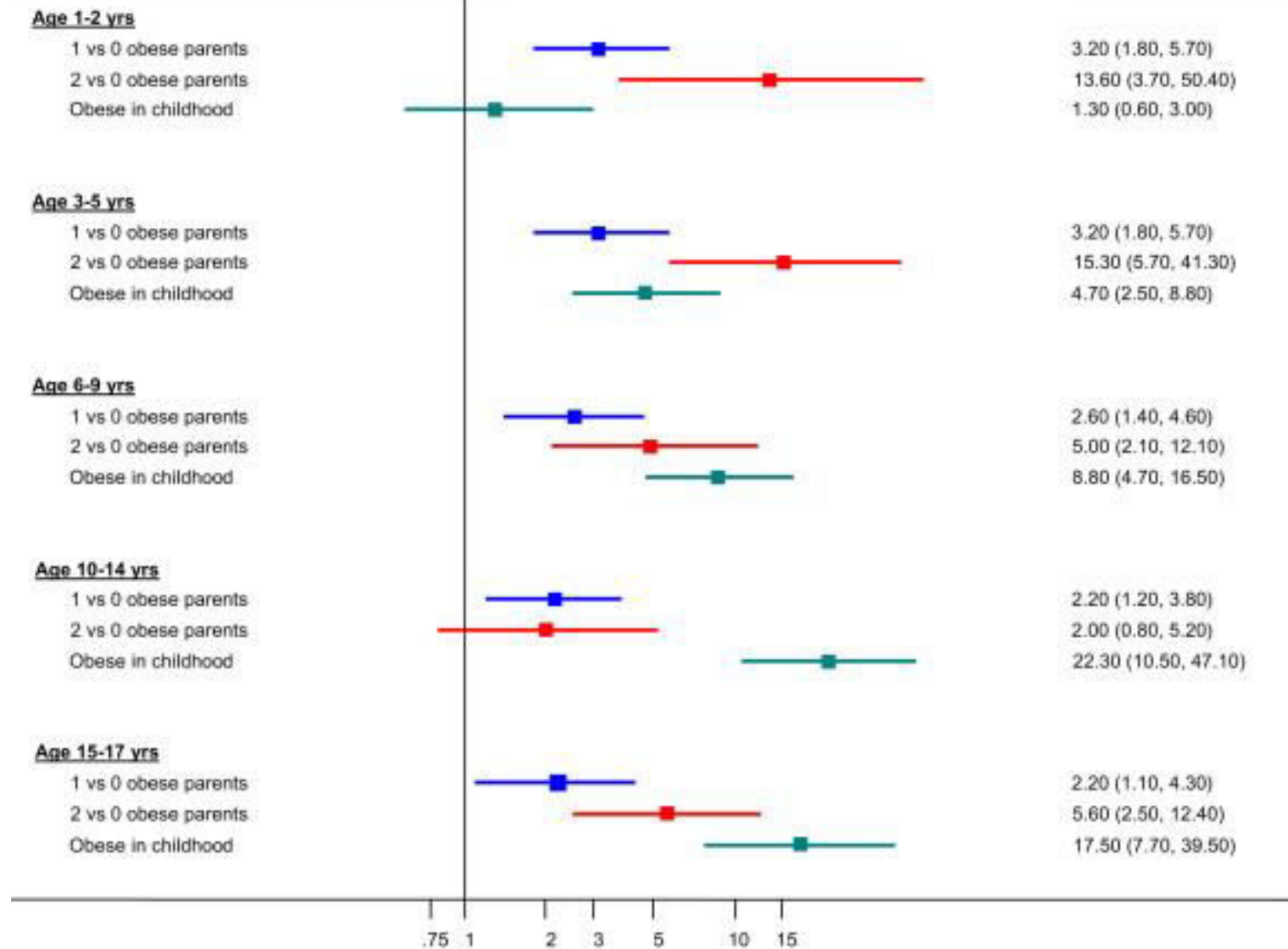


# Φυσιολογική ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας



**Risk factors during childhood**

**Risk of obesity in adult life  
Odds Ratio (95% CI)**



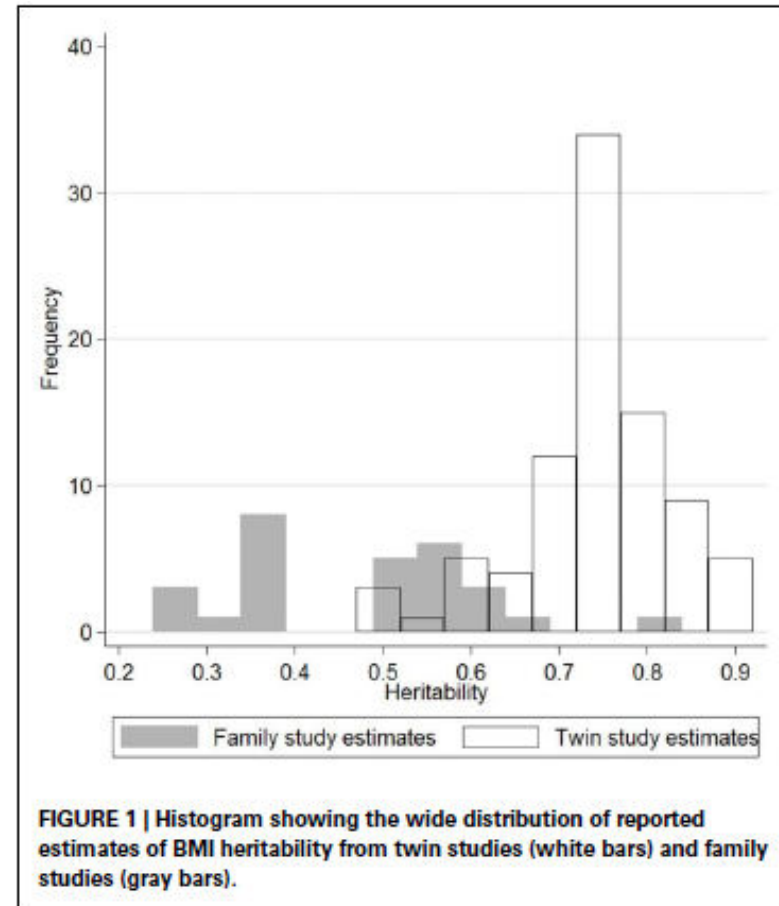
# Heritability of obesity phenotypes

The high heritability ( $h^2$ ) for different measures of obesity—BMI ( $h^2=0.4-0.7$ )

No difference in BMI heritability estimates between men and women

Reported BMI heritability estimates from family studies ranged from 0.24 to 0.81, with substantial heterogeneity

Twin studies are thought to provide a more robust discrimination between environmental and genetic contributions due to the more precise estimation of shared genetic factors and the automatic matching for age, prenatal environment, and birth cohort.





# Κληρονομικότητα των φαινοτύπων της παχυσαρκίας

Η κληρονομικότητα των φαινοτύπων (BMI, WHR) της παχυσαρκίας κυμαίνεται από 40-70%,

οι δερματοπτυχές και η περιφέρεια μέσης παρουσιάζουν μεγαλύτερη κληρονομικότητα (76% και 77% αντίστοιχα)

15 February 2001

# nature

£5.45 €8.29 FF54 DM16 Lire16000

www.nature.com

## the human genome

### Nuclear fission

Five-dimensional  
energy landscapes

### Seafloor spreading

The view from under  
the Arctic ice

### Career prospects

Sequence creates new  
opportunities

**naturejobs**  
genomics special



# Science

16 February 2001

Vol. 291 No. 5507  
Pages 1145-1434 59

## THE HUMAN GENOME

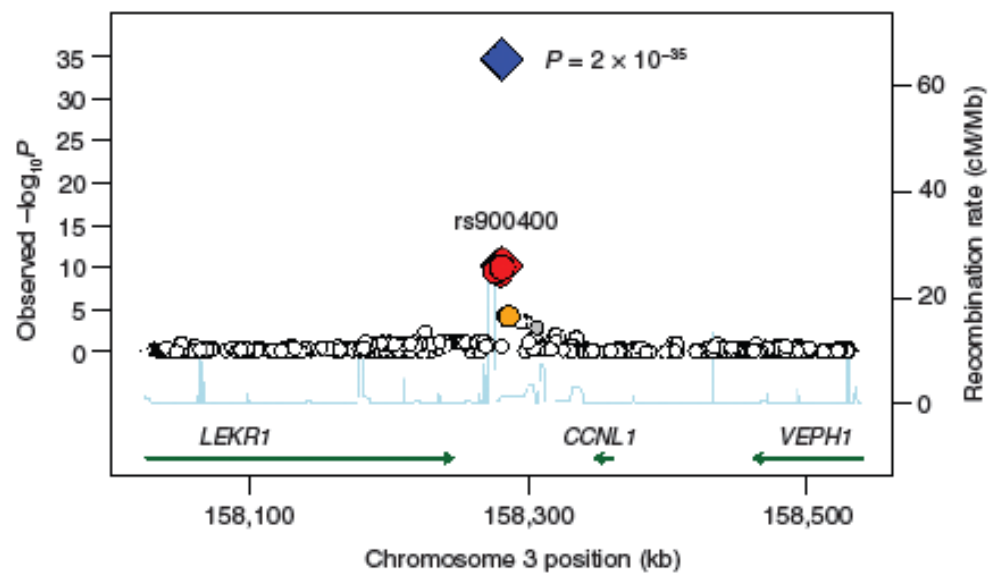
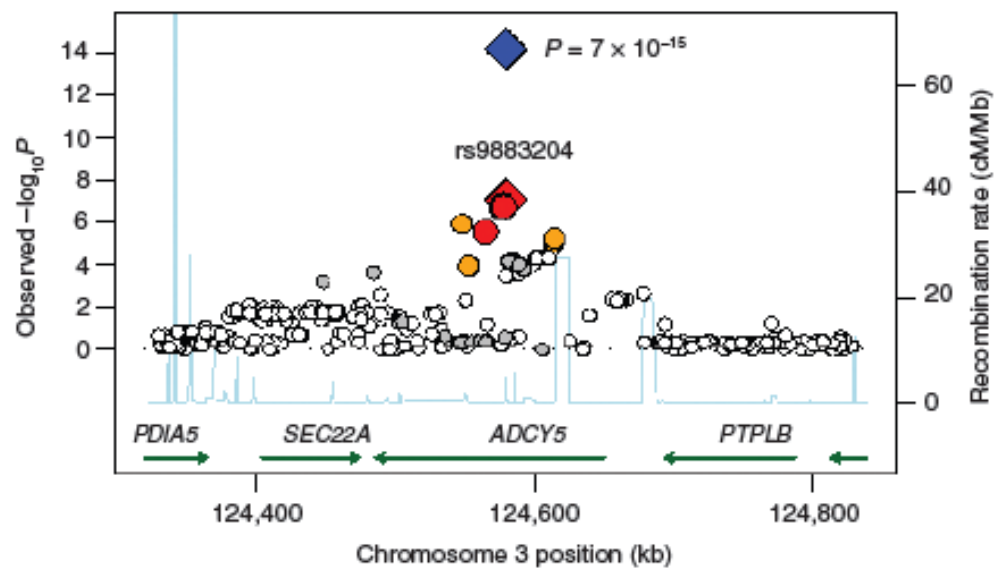
 AMERICAN ASSOCIATION FOR THE ADVANCEMENT OF SCIENCE

# Anthropometry in children



# Variants in *ADCY5* and near *CCNL1* are associated with fetal growth and birth weight

Rachel M Freathy<sup>1,60\*</sup>, Dennis O Mook-Kanamori<sup>2-4,60</sup>, Ulla Sovio<sup>5,60</sup>, Inga Prokopenko<sup>6,7,60</sup>, Nicholas J Timpson<sup>8,60</sup>, Diane J Berry<sup>9,60</sup>, Nicole M Warrington<sup>10,60</sup>, Elisabeth Widen<sup>11</sup>, Jouke Jan Hottenga<sup>12</sup>, Marika Kaakinen<sup>13,14</sup>, Leslie A Lange<sup>15</sup>, Jonathan P Bradfield<sup>16</sup>, Marjan Kerkhof<sup>17</sup>, Julie A Marsh<sup>10</sup>, Reedik Mägi<sup>6,7</sup>, Chih-Mei Chen<sup>18,19</sup>, Helen N Lyon<sup>20,21</sup>, Mirna Kirin<sup>22</sup>, Linda S Adair<sup>23</sup>, Yurii S Aulchenko<sup>3</sup>, Amanda J Bennett<sup>6</sup>, Judith B Borja<sup>24</sup>, Nabila Bouatia-Naji<sup>25,26</sup>, Pimphen Charoen<sup>5,27</sup>, Lachlan J M Coin<sup>5</sup>, Diana L Cousminer<sup>11</sup>, Eco J C de Geus<sup>12</sup>, Panos Deloukas<sup>28</sup>, Paul Elliott<sup>5</sup>, David M Evans<sup>8</sup>, Philippe Froguel<sup>25,29</sup>, The Genetic Investigation of ANthropometric Traits (GIANT) Consortium<sup>58</sup>, Beate Glaser<sup>8,30</sup>, Christopher J Groves<sup>6</sup>, Anna-Liisa Hartikainen<sup>31</sup>, Neelam Hassanali<sup>6</sup>, Joel N Hirschhorn<sup>20,32-34</sup>, Albert Hofman<sup>3</sup>, Jeff M P Holly<sup>35</sup>, Elina Hyppönen<sup>9</sup>, Stavroula Kanoni<sup>36</sup>, Bridget A Knight<sup>37</sup>, Jaana Laitinen<sup>38</sup>, Cecilia M Lindgren<sup>6,7</sup>, The Meta-Analyses of Glucose and Insulin-related traits Consortium (MAGIC)<sup>58</sup>, Wendy L McArdle<sup>39</sup>, Paul F O'Reilly<sup>5</sup>, Craig E Pennell<sup>40</sup>, Dirkje S Postma<sup>41</sup>, Anneli Pouta<sup>42</sup>, Adaikalavan Ramasamy<sup>5,43</sup>, Nigel W Rayner<sup>6,7</sup>, Susan M Ring<sup>39</sup>, Fernando Rivadeneira<sup>3,44</sup>, Beverley M Shields<sup>37</sup>, David P Strachan<sup>45</sup>, Ida Surakka<sup>11</sup>, Anja Taanila<sup>13</sup>, Carla Tiesler<sup>18,19</sup>, Andre G Uitterlinden<sup>3,44</sup>, Cornelia M van Duijn<sup>3</sup>, The Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC)<sup>58</sup>, Alet H Wijga<sup>46</sup>, Gonneke Willemsen<sup>12</sup>, Haitao Zhang<sup>16</sup>, Jianhua Zhao<sup>47</sup>, James F Wilson<sup>22</sup>, Eric A P Steegers<sup>48</sup>, Andrew T Hattersley<sup>37</sup>, Johan G Eriksson<sup>49-52</sup>, Leena Peltonen<sup>11,28,53,59</sup>, Karen L Mohlke<sup>15</sup>, Struan F A Grant<sup>16,47,54</sup>, Hakon Hakonarson<sup>16,47,54</sup>, Gerard H Koppelman<sup>55</sup>, George V Dedoussis<sup>36</sup>, Joachim Heinrich<sup>18</sup>, Matthew W Gillman<sup>56</sup>, Lyle J Palmer<sup>10</sup>, Timothy M Frayling<sup>1</sup>, Dorret I Boomsma<sup>12,61</sup>, George Davey Smith<sup>8,61</sup>, Chris Power<sup>9,61</sup>, Vincent W V Jaddoe<sup>2,3,61</sup>, Marjo-Riitta Jarvelin<sup>5,13,14,42,61</sup> & Mark I McCarthy<sup>6,7,57,61</sup> for the Early Growth Genetics (EGG) Consortium.

**a****b**

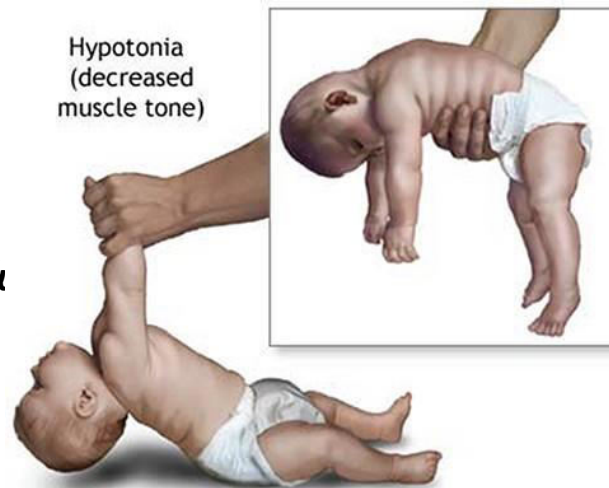
**Table 1 Associations between newly identified birth-weight loci and anthropometric traits at birth**

Phenotype	Locus 3q25 <sup>a</sup>				Locus 3q21 <sup>b</sup>			
	<i>n</i>	Effect	95% CI	<i>P</i> <sup>c</sup>	<i>n</i>	Effect	95% CI	<i>P</i> <sup>c</sup>
Birth-weight z score <sup>d</sup>	37,745	-0.086	-0.100 to -0.073	$2 \times 10^{-35}$	38,214	-0.063	-0.079 to -0.047	$7 \times 10^{-15}$
Birth-length z score	21,512	-0.028	-0.046 to -0.010	0.002	21,782	-0.044	-0.066 to -0.022	$4 \times 10^{-5}$
Birth head-circumference z score	17,349	-0.024	-0.044 to -0.004	0.017	17,693	-0.025	-0.048 to -0.004	0.030
<b>Ponderal index<sup>e</sup> z score</b>	<b>21,515</b>	<b>-0.094</b>	<b>-0.113 to -0.074</b>	<b><math>5 \times 10^{-21}</math></b>	21,785	-0.032	-0.055 to -0.009	0.006

- ❑ Η συχνότητα του αλληλομόρφου με την αρνητική επίδραση στο βάρος ήταν 32-40%.
- ❑ Το βάρος γέννησης επηρεάζεται από την σκελετική ανάπτυξη ή τη λιπώδη μάζα.
- ❑ Όπου η πληροφορία ήταν διαθέσιμη αναλύσαμε τη συσχέτιση ανάμεσα στους γενετικούς τόπους με το μήκος γέννησης, την περιφέρεια κρανίου και το **Ponderal Index:PI** (βάρος/ύψος<sup>3</sup>)
- ❑ Η συσχέτιση με τους παραπάνω ανθρωπομετρικούς δείκτες έδειξε ότι ο πολυμορφισμός συσχετίστηκε ισχυρά με το PI δείχνοντας έτσι τη σχέση με τη λιπώδη μάζα
- ❑ Όταν δοκιμάσαμε να δούμε εάν συσχετίζεται με το BMI σε πληθυσμούς ενηλίκων, δεν βρήκαμε τίποτα κάτι που επιβεβαιώνει ότι το βάρος γέννησης δεν συνδέεται με το BMI των ενηλίκων, άρα οι μηχανισμοί είναι διαφορετικοί.

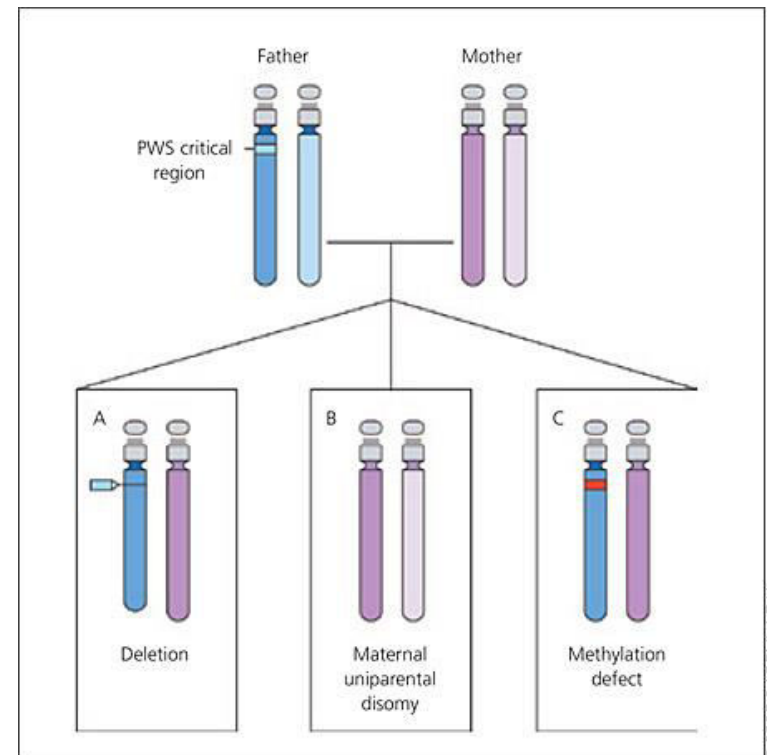
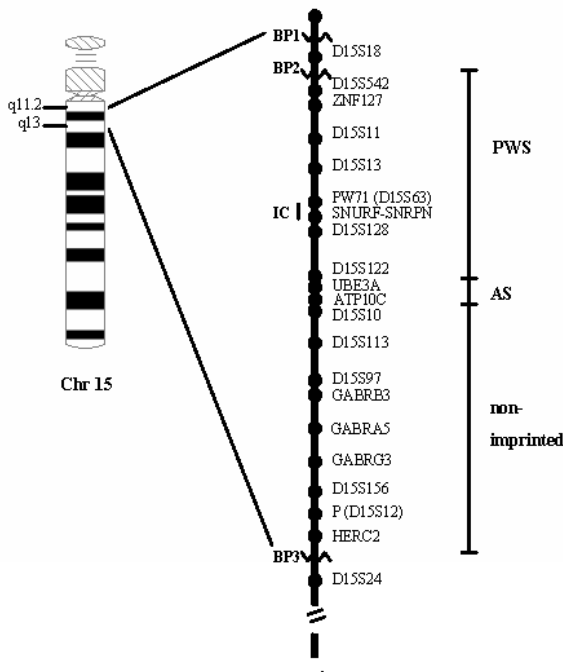
# Prader-Willi syndrome (PWS)

- ❑ Ο επιπολασμός είναι από 1:10,000 σε 1:52,000
- ❑ Ήπια έως μέτρια πνευματική καθυστέρηση
- ❑ Υποτονία και μειωμένη πρόσληψη τροφής στην νεογνική ηλικία
- ❑ Μειωμένα αντανακλαστικά θηλασμού, αμυγδαλωτά μάτια, ήπιος στραβισμός, λεπτό πάνω χείλος,
- ❑ Κοντή σωματοδομή, μικρά άνω και κάτω άκρα, μικρά έξω γεννητικά όργανα
- ❑ Υπερφαγία από την ηλικία των 2 ετών, παχυσαρκία



# Γενετική αιτιολογία του συνδρόμου

- ❑ Στο 70-75% των PWS απουσία έκφρασης (έλλειψη 15q11-q13) των πατρικών γονιδίων που εδράζουν σε σημαντική περιοχή του χρωμοσώματος 15
- ❑ Το υπόλοιπο 25% οφείλεται σε μητρικού τύπου μονογονική δισωμία
- ❑ Λίγες περιπτώσεις σε επιγενετικές τροποποιήσεις της έκφρασης (μεθυλίωση)

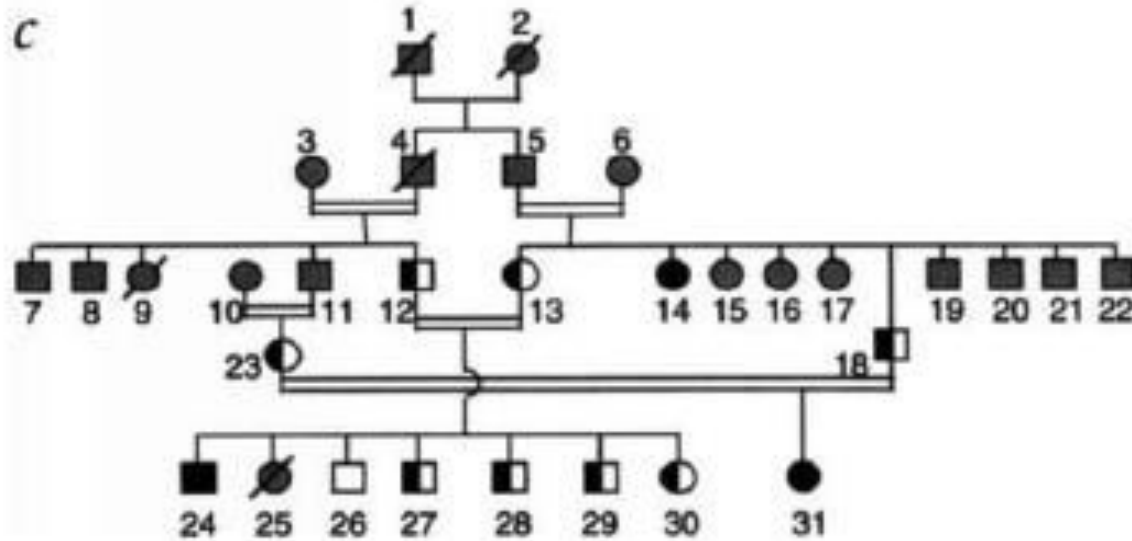




# Μονογονιδιακού τύπου παχυσαρκία

A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity

---



# A Novel Homozygous Missense Mutation of Melanocortin-4 Receptor (*MC4R*) in a Japanese Woman With Severe Obesity

Hiromasa Kobayashi,<sup>1</sup> Yoshihiro Ogawa,<sup>2</sup> Mitsuyo Shintani,<sup>2</sup> Ken Ebihara,<sup>2</sup> Makiko Shimodahira,<sup>1</sup> Toshio Iwakura,<sup>1</sup> Megumu Hino,<sup>3</sup> Takashi Ishihara,<sup>1</sup> Katsuji Ikekubo,<sup>3</sup> Hiroyuki Kurahachi,<sup>1</sup> and Kazuwa Nakao<sup>2</sup>

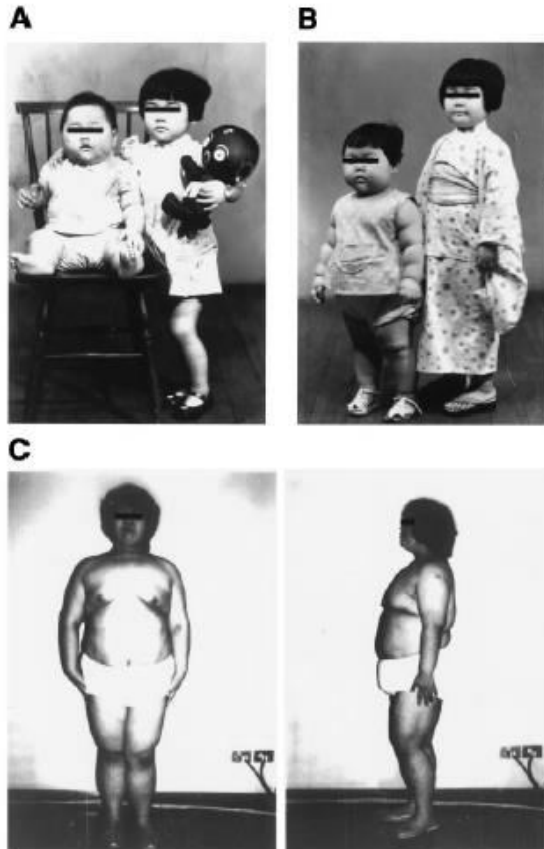


FIG. 2. Photographs of the proband at 2 (A) and 3 (B) years of age (with her elder sister at 4 and 5 years of age, respectively) and 23 years of age (C) (she weighed 115 kg). The photographs are reproduced with the informed consent of the proband and her mother.

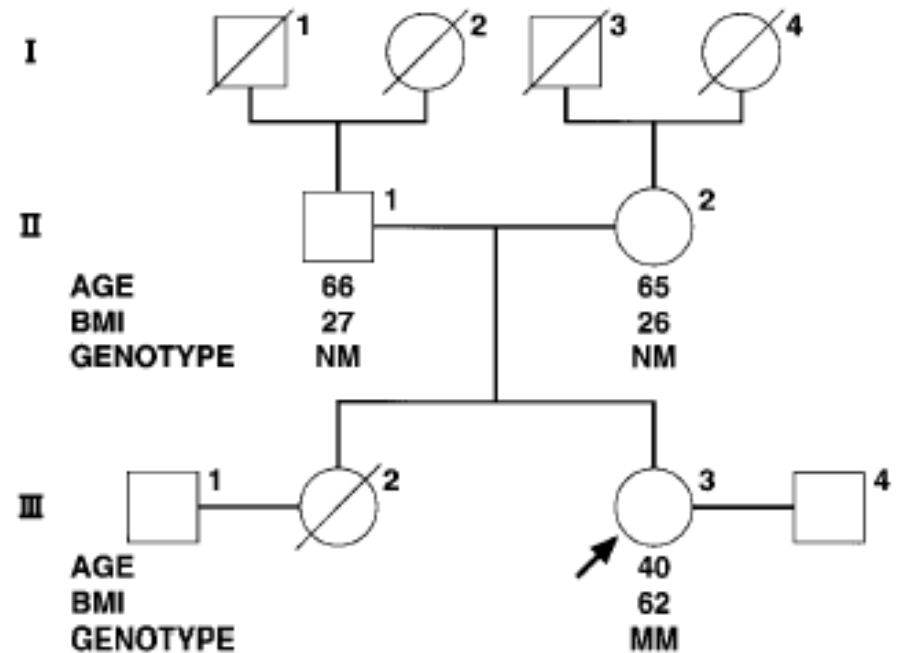
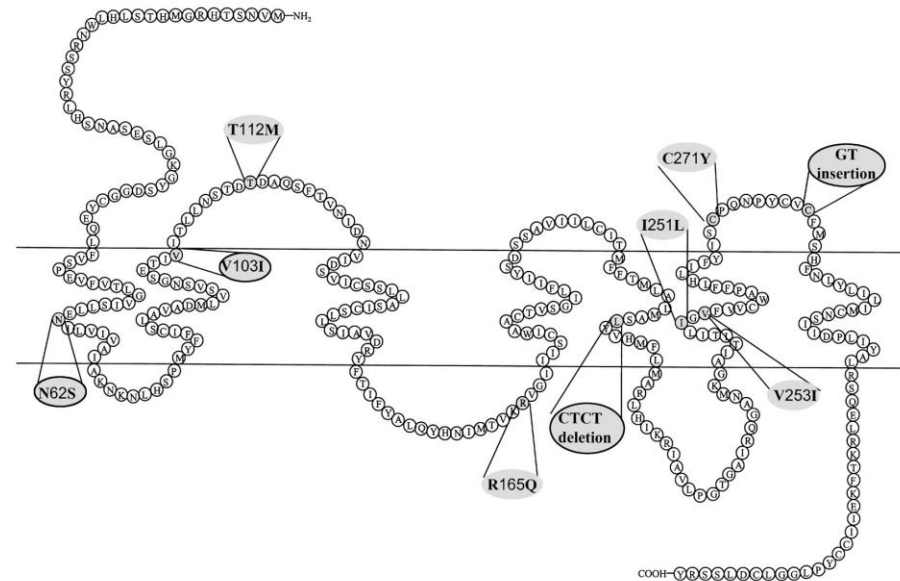


FIG. 1. Pedigree of the family. The arrow indicates the proband. The age, BMI, and *MC4R* genotype of the family members, if available, are shown below each symbol. M, mutant allele (G98R); N, normal allele.

# MC4R και παχυσαρκία

- ❑ Ο MC4R είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας ο οποίος εκφράζεται στους πυρήνες του υποθαλάμου και εμπλέκεται στην ρύθμιση της διατροφικής πρόσληψης και του σωματικού βάρους
- ❑ Η πρωτεΐνη κωδικοποιείται από ένα εξόνιο και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 18q22
- ❑ Δρα μέσω της ενεργοποίησης της αδενυλικής κυκλάσης μετά από την διέγερση της ορμόνης ενεργοποίησης των μελανοκυττάρων, ένα γνωστό νευροπεπτίδιο κορεσμού το οποίο παράγεται από την διάσπαση της POMC.
- ❑ Οι υποθαλαμικοί POMC νευρώνες διεγείρονται από την λεπτίνη
- ❑ Όλες οι μεταλλάξεις που έχουν αναφερθεί μέχρι τώρα κληρονομούνται με τον κυρίαρχο τρόπο..



# Variation in *FTO* contributes to childhood obesity and severe adult obesity

Christian Dina<sup>1</sup>, David Meyre<sup>1</sup>, Sophie Gallina<sup>1</sup>,  
Emmanuelle Durand<sup>1</sup>, Antje Körner<sup>2</sup>, Peter Jacobson<sup>3</sup>,  
Lena M S Carlsson<sup>3</sup>, Wieland Kiess<sup>2</sup>, Vincent Vatin<sup>1</sup>,  
Cecile Lecoeur<sup>1</sup>, Jérôme Delplanque<sup>1</sup>, Emmanuel Vaillant<sup>1</sup>,  
François Pattou<sup>4</sup>, Juan Ruiz<sup>5</sup>, Jacques Weill<sup>6</sup>, Claire Levy-Marchal<sup>7</sup>,  
Fritz Horber<sup>8</sup>, Natascha Potoczna<sup>8</sup>, Serge Hercberg<sup>9</sup>,  
Catherine Le Stunff<sup>10</sup>, Pierre Bougnères<sup>10</sup>, Peter Kovacs<sup>11</sup>,  
Michel Marre<sup>12</sup>, Beverley Balkau<sup>13,14</sup>, Stéphane Cauchi<sup>1</sup>,  
Jean-Claude Chèvre<sup>1</sup> & Philippe Froguel<sup>1,15</sup>

## A Common Variant in the *FTO* Gene Is Associated with Body Mass Index and Predisposes to Childhood and Adult Obesity

Timothy M. Frayling,<sup>1,2\*</sup> Nicholas J. Timpson,<sup>3,4\*</sup> Michael N. Weedon,<sup>1,2\*</sup> Eleftheria Zeggini,<sup>3,5\*</sup> Rachel M. Freathy,<sup>1,2</sup> Cecilia M. Lindgren,<sup>3,5</sup> John R. B. Perry,<sup>1,2</sup> Katherine S. Elliott,<sup>3</sup> Hana Lango,<sup>1,2</sup> Nigel W. Rayner,<sup>3,5</sup> Beverley Shields,<sup>2</sup> Lorna W. Harries,<sup>2</sup> Jeffrey C. Barrett,<sup>3</sup> Sian Ellard,<sup>2,6</sup> Christopher J. Groves,<sup>5</sup> Bridget Knight,<sup>2</sup> Ann-Marie Patch,<sup>2,6</sup> Andrew R. Ness,<sup>7</sup> Shah Ebrahim,<sup>8</sup> Debbie A. Lawlor,<sup>9</sup> Susan M. Ring,<sup>9</sup> Yoav Ben-Shlomo,<sup>9</sup> Marjo-Riitta Jarvelin,<sup>10,11</sup> Ulla Sovio,<sup>10,11</sup> Amanda J. Bennett,<sup>5</sup> David Melzer,<sup>1,12</sup> Luigi Ferrucci,<sup>13</sup> Ruth J. F. Loos,<sup>14</sup> Inês Barroso,<sup>15</sup> Nicholas J. Wareham,<sup>14</sup> Fredrik Karpe,<sup>5</sup> Katharine R. Owen,<sup>5</sup> Lon R. Cardon,<sup>3</sup> Mark Walker,<sup>16</sup> Graham A. Hitman,<sup>17</sup> Colin N. A. Palmer,<sup>18</sup> Alex S. F. Doney,<sup>19</sup> Andrew D. Morris,<sup>19</sup> George Davey Smith,<sup>4</sup> The Wellcome Trust Case Control Consortium,† Andrew T. Hattersley,<sup>1,2</sup>‡§ Mark I. McCarthy<sup>3,5</sup>‡

- ❑ An additive association of the variant with BMI was replicated in 13 cohorts with 38,759 participants.
- ❑ The 16% of adults who are homozygous for the risk allele weighed about **3** kilograms more and had **1.67**-fold increased odds of obesity when compared with those not inheriting a risk allele.
- ❑ This association was observed from **age 7** years and reflects a specific increase in fat mass.

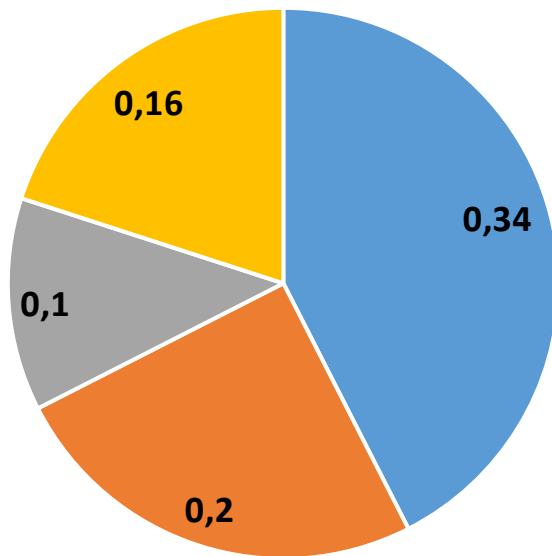
**Table 2.** Association of BMI (corrected for sex) and birth weight (corrected for sex and gestational age) with rs9939609 genotypes in children. *P* values represent the change in log BMI per A allele. BMI presented as geometric means and back-transformed 95% confidence intervals.

Cohort	Age (years)	Males (%)	N	Mean trait value (95% CI) by genotype			P
				TT	AT	AA	
<b>Children*</b>							
ALSPAC	7	51	5969	16.00 (15.92, 16.07)	16.11 (16.04, 16.18)	16.31 (16.19, 16.43)	3 × 10 <sup>-5</sup>
	8	50	4871	16.80 (16.70, 16.90)	17.01 (16.92, 17.09)	17.29 (17.14, 17.45)	1 × 10 <sup>-7</sup>
	9	50	5459	17.20 (17.08, 17.31)	17.53 (17.43, 17.63)	17.86 (17.69, 18.04)	5 × 10 <sup>-11</sup>
	10	50	5273	17.66 (17.54, 17.79)	18.05 (17.94, 18.17)	18.37 (18.18, 18.57)	1 × 10 <sup>-10</sup>
	11	49	5010	18.46 (18.32, 18.61)	18.82 (18.70, 18.94)	19.20 (18.98, 19.42)	7 × 10 <sup>-9</sup>
NFBC1966 (age 14)	14	47	4203	19.14 (19.02, 19.26)	19.25 (19.14, 19.36)	19.38 (19.19, 19.57)	0.04
<b>Birth†</b>							
ALSPAC	0	51	7477	3438 (3422, 3455)	3452 (3437, 3466)	3454 (3429, 3480)	0.21
NFBC1966	0	47	4320	3523 (3501, 3546)	3538 (3518, 3558)	3536 (3501, 3571)	0.42

\*ALSPAC children are offspring of the participants included in the adult study (Table 1), and data are shown at five available ages. NFBC1966 children are the same participants as those in the adult study (Table 1). †ALSPAC birth data are for the same participants as those in the children study. NFBC1966 birth data are for the same participants as those in the children and adult studies. Non-singleton births and individuals born at gestation <36 weeks were excluded from the birth-weight analysis.

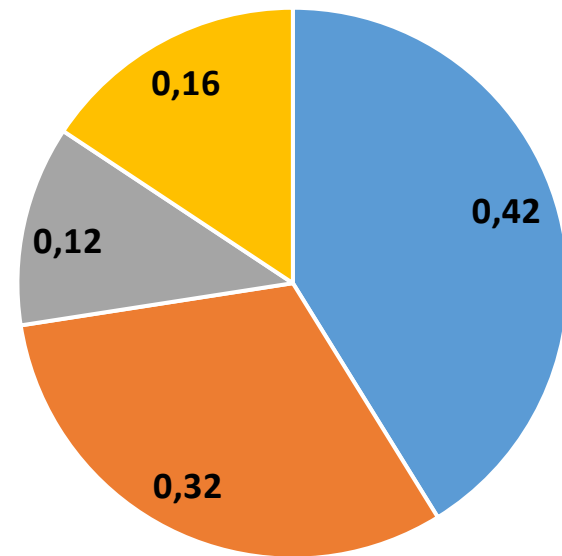
# Allele frequency and explained variance of BMI-associated FTO SNPs Ancestry

Explained BMI variance

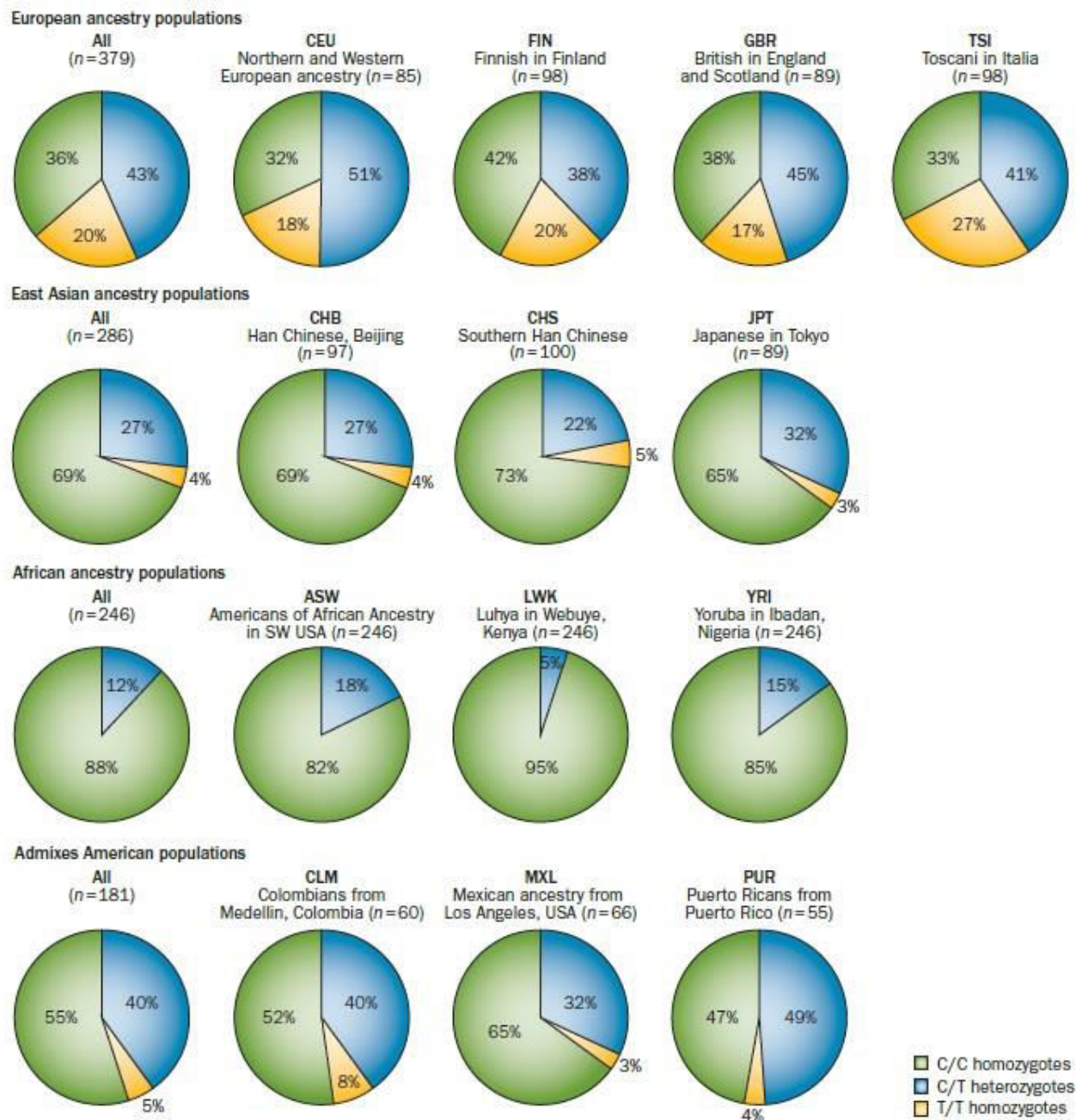


■ Europeans ■ Indians ■ Africans ■ East Asians

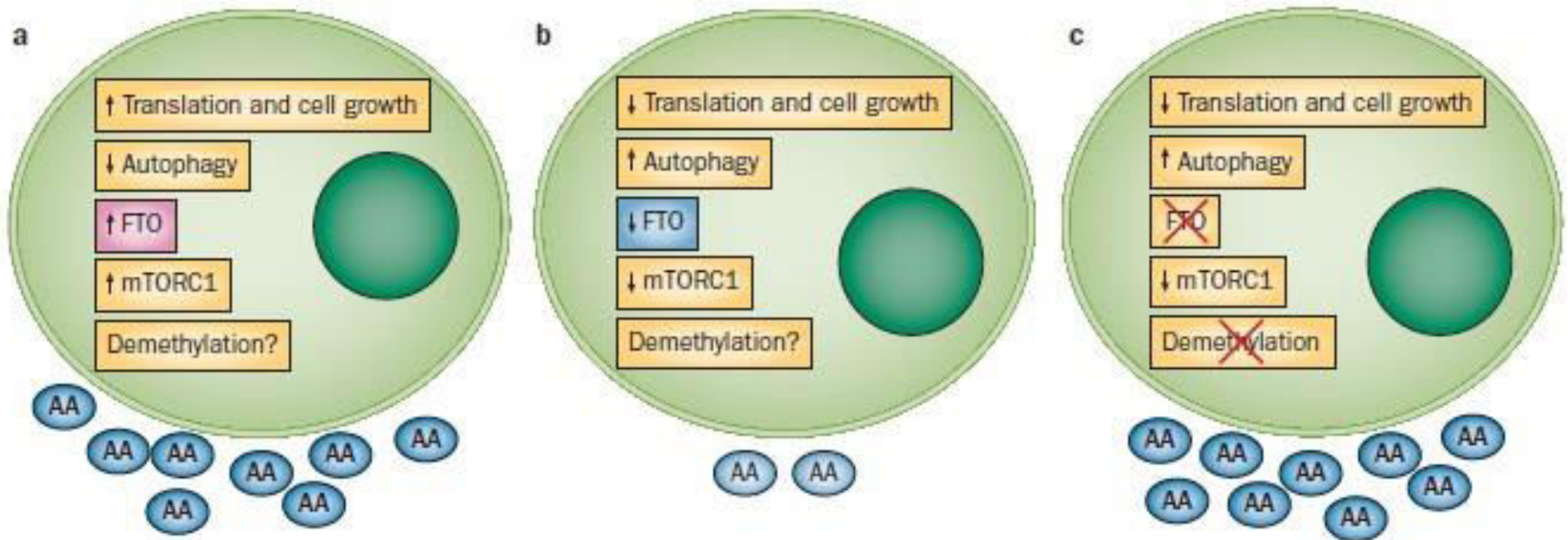
Allele frequency



■ Europeans ■ Indians ■ Africans ■ East Asians



**Figure 2** | Genotype frequencies for rs17817964 within and across ancestries based on the 1000 Genomes Project.<sup>176</sup> The T-allele is the BMI-increasing allele. The 'ALL' group for each ancestry combines genotype frequencies from the different populations within the same ancestry.

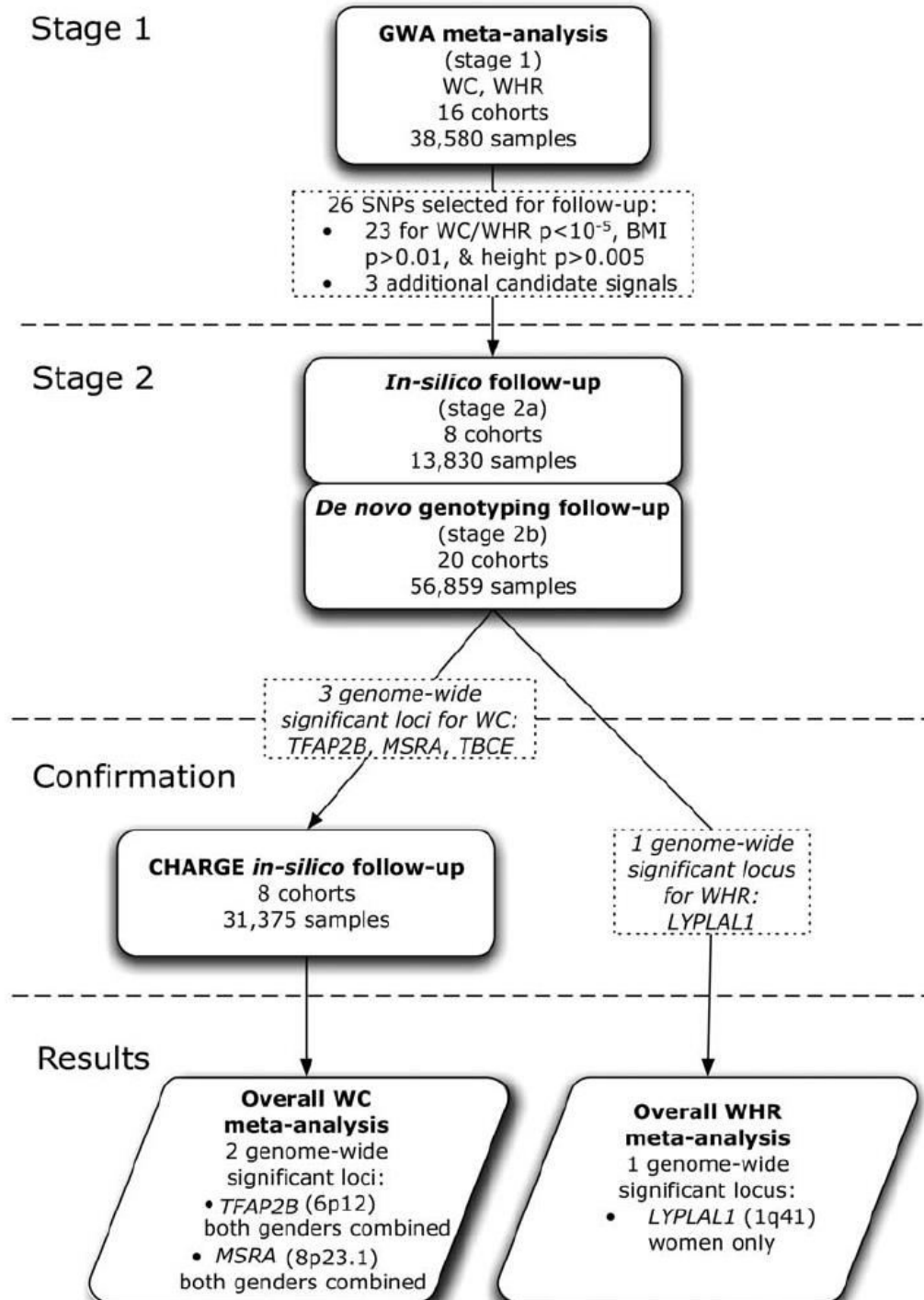


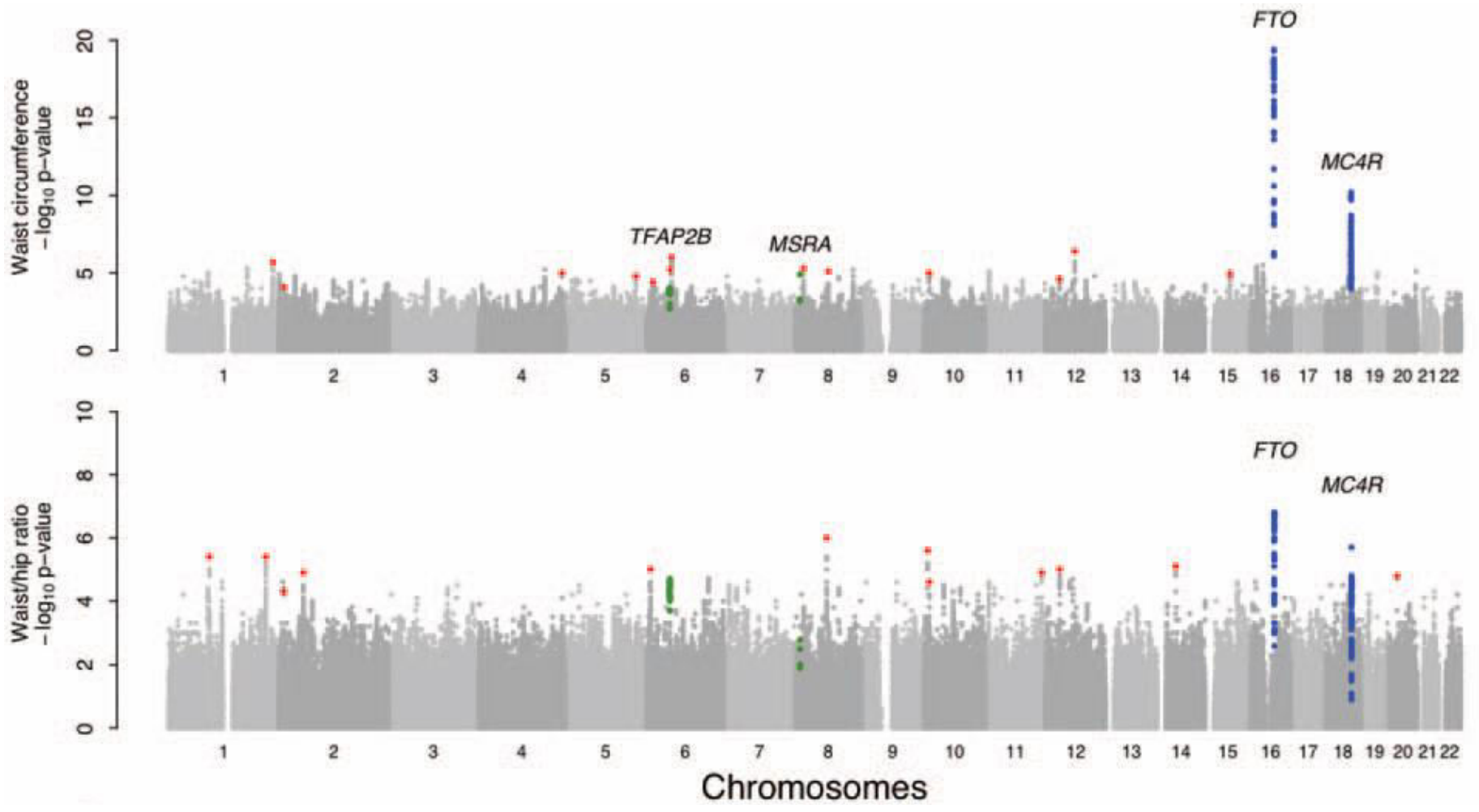
**Figure 3 | Hypothetical role of FTO in amino-acid sensing.** **a** | Under conditions of sufficient amino-acid levels, FTO levels and consequently mTORC1 activity are maintained, leading to appropriate translation and cell growth and inhibition of autophagy. **b** | In conditions of amino-acid deprivation, FTO levels drop, leading to decreased mTORC1 activity, mRNA translation and cell growth, whereas autophagy is increased. This mechanism ensures cellular survival by maintaining cellular energy levels. **c** | A cell with defective FTO (red X) interprets this as amino-acid starvation, thereby reducing mTORC1 signalling and increasing autophagy. Abbreviations: AA, amino acid; FTO, fat mass and obesity associated gene; mTORC1, mammalian target of rapamycin complex 1.

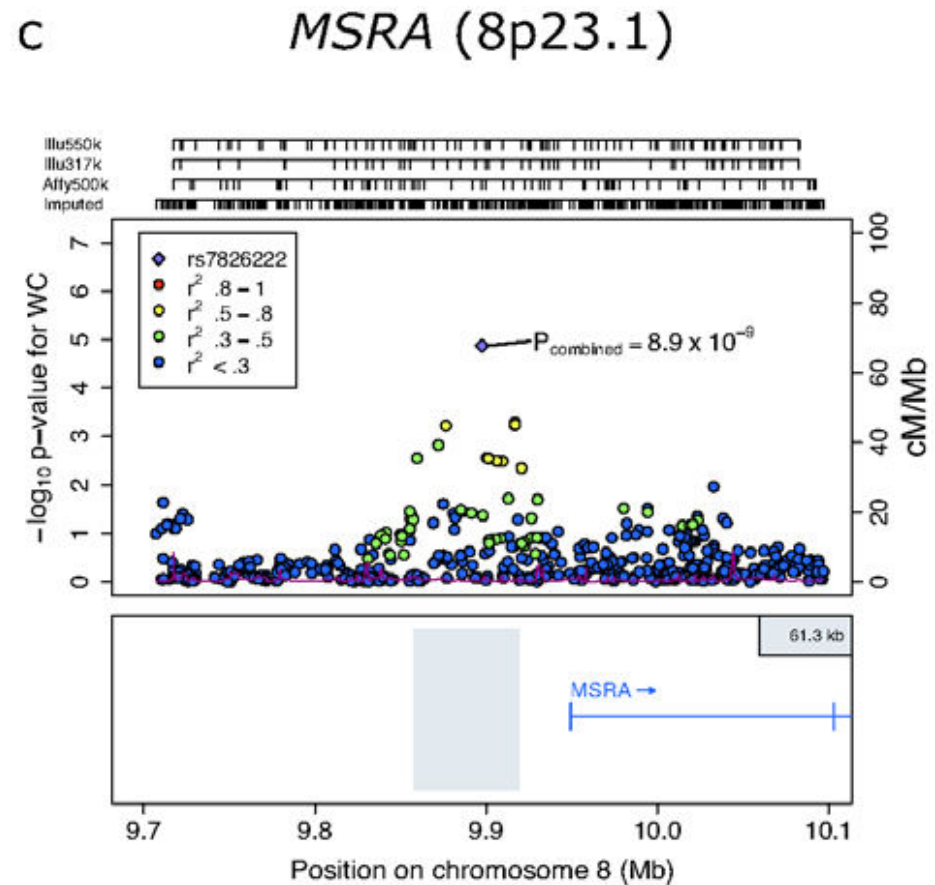
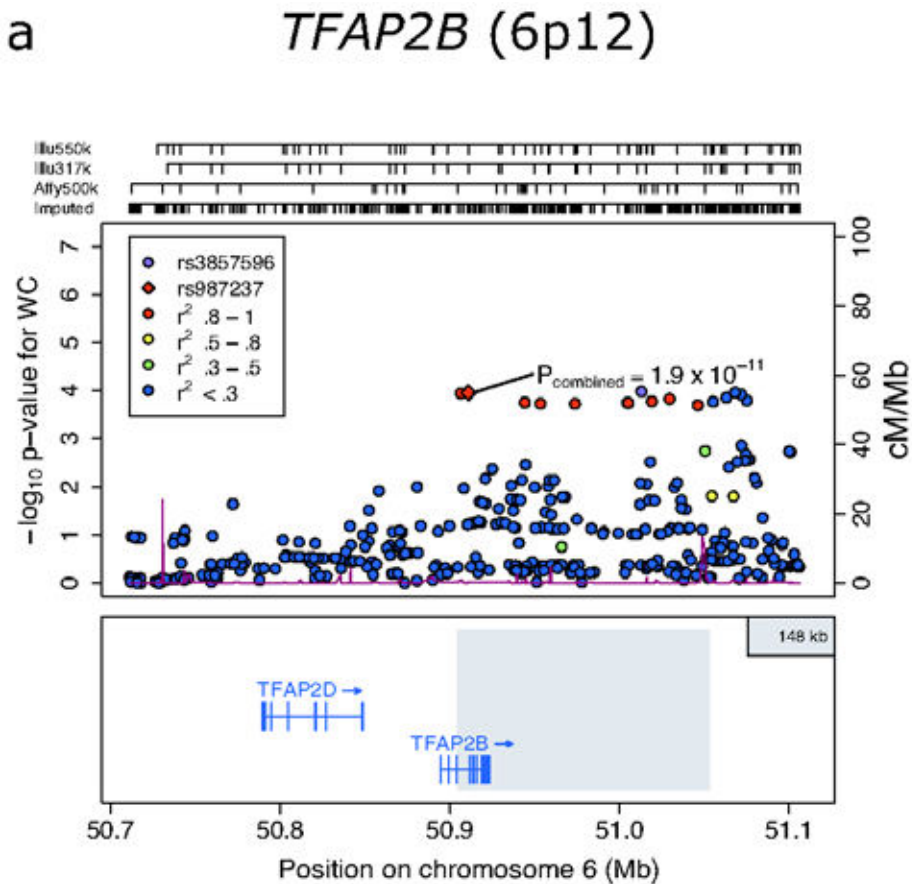


# Genome-Wide Association Scan Meta-Analysis Identifies Three Loci Influencing Adiposity and Fat Distribution

Cecilia M. Lindgren<sup>1,9</sup>, Iris M. Heid<sup>2,3,9</sup>, Joshua C. Randall<sup>1,9</sup>, Claudia Lamina<sup>2,4,9</sup>, Valgerdur Steinthorsdottir<sup>5,9</sup>, Lu Qi<sup>6,7</sup>, Elizabeth K. Speliotes<sup>8,9</sup>, Gudmar Thorleifsson<sup>5</sup>, Cristen J. Willer<sup>10</sup>, Blanca M. Herrera<sup>1,11</sup>, Anne U. Jackson<sup>10</sup>, Noha Lim<sup>12</sup>, Paul Scheet<sup>10,13</sup>, Nicole Soranzo<sup>14,15</sup>, Najaf Amin<sup>16</sup>, Yurii S. Aulchenko<sup>16</sup>, John C. Chambers<sup>17</sup>, Alexander Drong<sup>1</sup>, Jian'an Luan<sup>18</sup>, Helen N. Lyon<sup>9,19</sup>, Fernando Rivadeneira<sup>16,20</sup>, Serena Sanna<sup>21</sup>, Nicholas J. Timpson<sup>22</sup>, M. Carola Zillikens<sup>20</sup>, Jing Hua Zhao<sup>18</sup>, Peter Almgren<sup>23</sup>, Stefania Bandinelli<sup>24</sup>, Amanda J. Bennett<sup>11</sup>, Richard N. Bergman<sup>25</sup>, Lori L. Bonnycastle<sup>26</sup>, Suzannah J. Bumpstead<sup>15</sup>, Stephen J. Chanock<sup>27</sup>, Lynn Cherkas<sup>14</sup>, Peter Chines<sup>26</sup>, Lachlan Coin<sup>28</sup>, Cyrus Cooper<sup>29</sup>, Gabriel Crawford<sup>30</sup>, Angela Doering<sup>2</sup>, Anna Dominiczak<sup>31</sup>, Alex S. F. Doney<sup>32</sup>, Shah Ebrahim<sup>33</sup>, Paul Elliott<sup>28</sup>, Michael R. Erdos<sup>26</sup>, Karol Estrada<sup>20</sup>, Luigi Ferrucci<sup>34</sup>, Guido Fischer<sup>2</sup>, Nita G. Forouhi<sup>18</sup>, Christian Gieger<sup>2</sup>, Harald Grallert<sup>2</sup>, Christopher J. Groves<sup>11</sup>, Scott Grundy<sup>35</sup>, Candace Guiducci<sup>30</sup>, David Hadley<sup>36</sup>, Anders Hamsten<sup>37</sup>, Aki S. Havulinna<sup>38</sup>, Albert Hofman<sup>16</sup>, Rolf Holle<sup>2</sup>, John W. Holloway<sup>29,39</sup>, Thomas Illig<sup>2</sup>, Bo Isomaa<sup>40</sup>, Leonie C. Jacobs<sup>20</sup>, Karen Jameson<sup>29</sup>, Pekka Jousilahti<sup>38</sup>, Fredrik Karpe<sup>11</sup>, Johanna Kuusisto<sup>41</sup>, Jaana Laitinen<sup>42</sup>, G. Mark Lathrop<sup>43</sup>, Debbie A. Lawlor<sup>22,33</sup>, Massimo Mangino<sup>14</sup>, Wendy L. McArdle<sup>33</sup>, Thomas Meitinger<sup>2</sup>, Mario A. Morken<sup>26</sup>, Andrew P. Morris<sup>1</sup>, Patricia Munroe<sup>44</sup>, Narisu Narisu<sup>26</sup>, Anna Nordström<sup>45,46</sup>, Peter Nordström<sup>45,46</sup>, Ben A. Oostra<sup>47</sup>, Colin N. A. Palmer<sup>48</sup>, Felicity Payne<sup>15</sup>, John F. Peden<sup>1,49</sup>, Inga Prokopenko<sup>1</sup>, Frida Renström<sup>50</sup>, Aimo Ruukonen<sup>51</sup>, Veikko Salomaa<sup>38</sup>, Manjinder S. Sandhu<sup>18,52</sup>, Laura J. Scott<sup>10</sup>, Angelo Scuteri<sup>53</sup>, Kaisa Silander<sup>54</sup>, Kijoung Song<sup>12</sup>, Xin Yuan<sup>12</sup>, Heather M. Stringham<sup>10</sup>, Amy J. Swift<sup>26</sup>, Tiinamaija Tuomi<sup>41,55</sup>, Manuela Uda<sup>21</sup>, Peter Vollenweider<sup>56</sup>, Gerard Waeber<sup>56</sup>, Chris Wallace<sup>44</sup>, G. Bragi Walters<sup>5</sup>, Michael N. Weedon<sup>57</sup>, The Wellcome Trust Case Control Consortium<sup>1</sup>, Jacqueline C. M. Witteman<sup>16</sup>, Cuilin Zhang<sup>58</sup>, Weihua Zhang<sup>59</sup>, Mark J. Caulfield<sup>44</sup>, Francis S. Collins<sup>26</sup>, George Davey Smith<sup>22,33</sup>, Ian N. M. Day<sup>60</sup>, Paul W. Franks<sup>50,61</sup>, Andrew T. Hattersley<sup>57</sup>, Frank B. Hu<sup>6,7</sup>, Marjo-Riitta Jarvelin<sup>28,62,63</sup>, Augustine Kong<sup>5</sup>, Jaspal S. Kooner<sup>64</sup>, Markku Laakso<sup>41</sup>, Edward Lakatta<sup>65</sup>, Vincent Mooser<sup>12</sup>, Andrew D. Morris<sup>32</sup>, Leena Peltonen<sup>15,30</sup>, Nilesh J. Samani<sup>66</sup>, Timothy D. Spector<sup>14</sup>, David P. Strachan<sup>36</sup>, Toshiko Tanaka<sup>34,67</sup>, Jaakko Tuomilehto<sup>68</sup>, André G. Uitterlinden<sup>16,20</sup>, Cornelia M. van Duijn<sup>16</sup>, Nicholas J. Wareham<sup>18</sup>, Hugh Watkins for the PROCARDIS consortia<sup>1,49</sup>, Dawn M. Waterworth<sup>12</sup>, Michael Boehnke<sup>10</sup>, Panos Deloukas<sup>69</sup>, Leif Groop<sup>23,41</sup>, David J. Hunter<sup>6,7,70,71</sup>, Unnur Thorsteinsdottir<sup>5,72</sup>, David Schlessinger<sup>65</sup>, H.-Erich Wichmann<sup>2</sup>, Timothy M. Frayling<sup>57</sup>, Gonçalo R. Abecasis<sup>13\*</sup>, Joel N. Hirschhorn<sup>9,19,73\*</sup>, Ruth J. F. Loos<sup>18\*</sup>, Kari Stefansson<sup>5,72\*</sup>, Karen L. Mohlke<sup>74\*</sup>, Inês Barroso<sup>15\*</sup>, Mark I. McCarthy for the GIANT consortium<sup>1,11,75\*</sup>



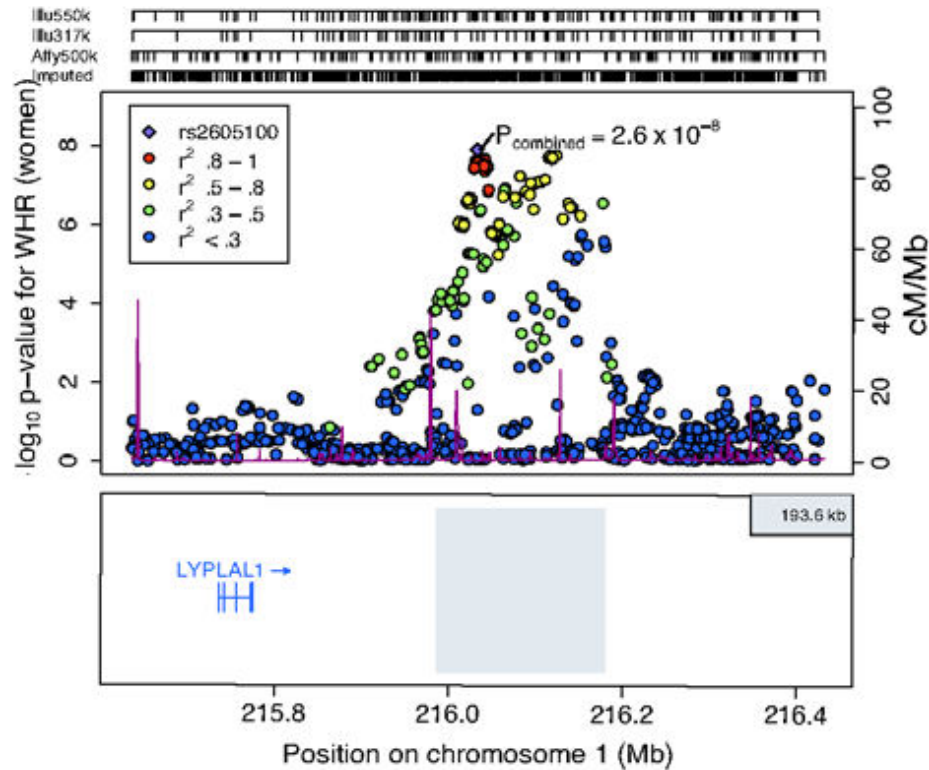




□ Σε όλες τις περιπτώσεις η συσχέτιση παρατηρήθηκε με τη WC. Ο πρώτος πολυμορφισμός (rs987237) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 6p12:  $P = 4.56 \times 10^{-29}$ ) και χαρτογραφείται στο γονίδιο *TFAP2B*, το οποίο κωδικοποιεί έναν μεταγραφικό παράγοντα ο οποίος ενεργοποιεί τη δέσμευση της πρωτεΐνης 2 βήτα.

□ Ο δεύτερος, rs7826222, είναι στο χρωμόσωμα 8p23.1:  $P = 1.26 \times 10^{-28}$ ) ο οποίος τοποθετείται κοντά στο γονίδιο *MSRA*, και κωδικοποιεί την αναγωγή A της θειικής μεθειονίνης,

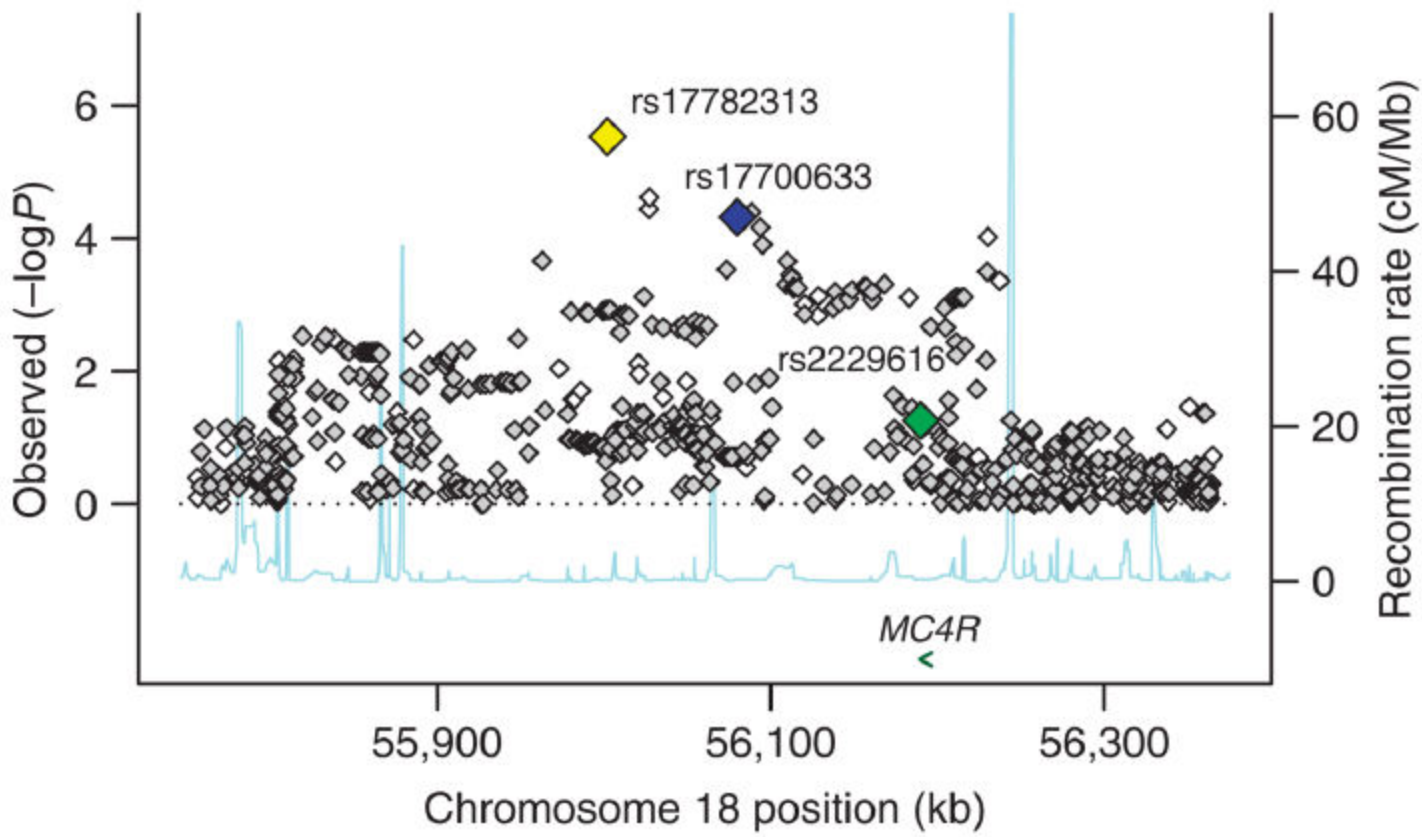
b *LYPLAL1* (1q41)



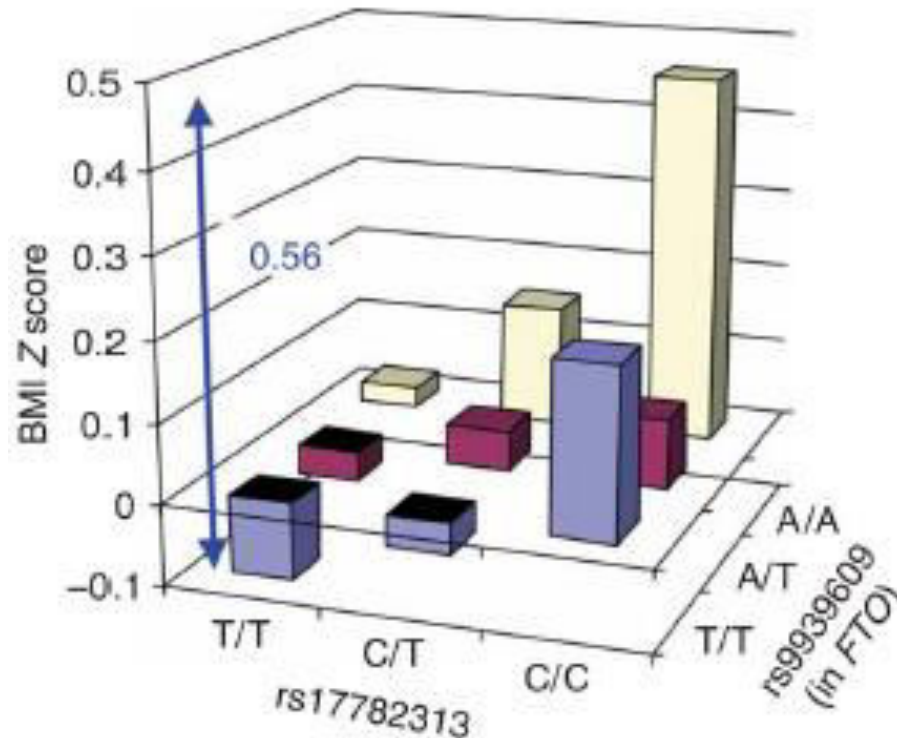
- Ο τρίτος (rs6429082) είναι στο , χρωμόσωμα 1q42.3:  $P = 2.66 \times 10^{-28}$  τοποθετείται στο γονίδιο TBCE (συμπαράγοντας E της διαμόρφωσης της τουμπουλίνης) .

## Common variants near *MC4R* are associated with fat mass, weight and risk of obesity

Ruth J F Loos<sup>1,2,73</sup>, Cecilia M Lindgren<sup>3,4,73</sup>, Shengxu Li<sup>1,2,73</sup>, Eleanor Wheeler<sup>5</sup>, Jing Hua Zhao<sup>1,2</sup>, Inga Prokopenko<sup>3,4</sup>, Michael Inouye<sup>5</sup>, Rachel M Freathy<sup>6,7</sup>, Antony P Attwood<sup>5,8</sup>, Jacques S Beckmann<sup>9,10</sup>, Sonja I Berndt<sup>11</sup>, The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial<sup>71</sup>, Sven Bergmann<sup>9,12</sup>, Amanda J Bennett<sup>3,4</sup>, Sheila A Bingham<sup>13</sup>, Murielle Bochud<sup>14</sup>, Morris Brown<sup>15</sup>, Stéphane Cauchi<sup>16</sup>, John M Connell<sup>17</sup>, Cyrus Cooper<sup>18</sup>, George Davey Smith<sup>19</sup>, Ian Day<sup>18</sup>, Christian Dina<sup>16</sup>, Subhrajyoti De<sup>20</sup>, Emmanouil T Dermizakis<sup>5</sup>, Alex S F Doney<sup>21</sup>, Katherine S Elliott<sup>3</sup>, Paul Elliott<sup>22,23</sup>, David M Evans<sup>3,19</sup>, I Sadaf Farooqi<sup>2,24</sup>, Philippe Froguel<sup>16,25</sup>, Jilur Ghorri<sup>5</sup>, Christopher J Groves<sup>3,4</sup>, Rhian Gwilliam<sup>5</sup>, David Hadley<sup>26</sup>, Alistair S Hall<sup>27</sup>, Andrew T Hattersley<sup>6,7</sup>, Johannes Hebebrand<sup>28</sup>, Iris M Heid<sup>29,30</sup>, KORA<sup>71</sup>, Blanca Herrera<sup>3,4</sup>, Anke Hinney<sup>28</sup>, Sarah E Hunt<sup>5</sup>, Marjo-Riitta Jarvelin<sup>22,23,31</sup>, Toby Johnson<sup>9,12,14</sup>, Jennifer D M Jolley<sup>8</sup>, Fredrik Karpe<sup>4</sup>, Andrew Keniry<sup>5</sup>, Kay-Tee Khaw<sup>32</sup>, Robert N Luben<sup>32</sup>, Massimo Mangino<sup>33</sup>, Jonathan Marchini<sup>34</sup>, Wendy L McArdle<sup>35</sup>, Ralph McGinnis<sup>5</sup>, David Meyre<sup>16</sup>, Patricia B Munroe<sup>36</sup>, Andrew D Morris<sup>21</sup>, Andrew R Ness<sup>37</sup>, Matthew J Neville<sup>4</sup>, Alexandra C Nica<sup>5</sup>, Ken K Ong<sup>1,2</sup>, Stephen O'Rahilly<sup>2,24</sup>, Katharine R Owen<sup>4</sup>, Colin N A Palmer<sup>38</sup>, Konstantinos Papadakis<sup>26</sup>, Simon Potter<sup>5</sup>, Anneli Pouta<sup>31,39</sup>, Lu Qi<sup>40</sup>, Nurses' Health Study<sup>71</sup>, Joshua C Randall<sup>3,4</sup>, Nigel W Rayner<sup>3,4</sup>, Susan M Ring<sup>35</sup>, Manjinder S Sandhu<sup>1,32</sup>, André Scherag<sup>41</sup>, Matthew A Sims<sup>1,2</sup>, Kijoung Song<sup>42</sup>, Nicole Soranzo<sup>5</sup>, Elizabeth K Speliotes<sup>43,44</sup>, Diabetes Genetics Initiative<sup>71</sup>, Holly E Syddall<sup>18</sup>, Sarah A Teichmann<sup>20</sup>, Nicholas J Timpson<sup>3,19</sup>, Jonathan H Tobias<sup>45</sup>, Manuela Uda<sup>46</sup>, The SardiNIA Study<sup>71</sup>, Carla



# Συνδυαστική δράση των δύο γονιδίων



- Οι ομοζυγώτες και για τα δύο αλληλόμορφα κινδύνου (19%) είχαν 1,17 μονάδες BMI περισσότερες από εκείνους που δεν είχαν κανένα αλληλόμορφο κινδύνου



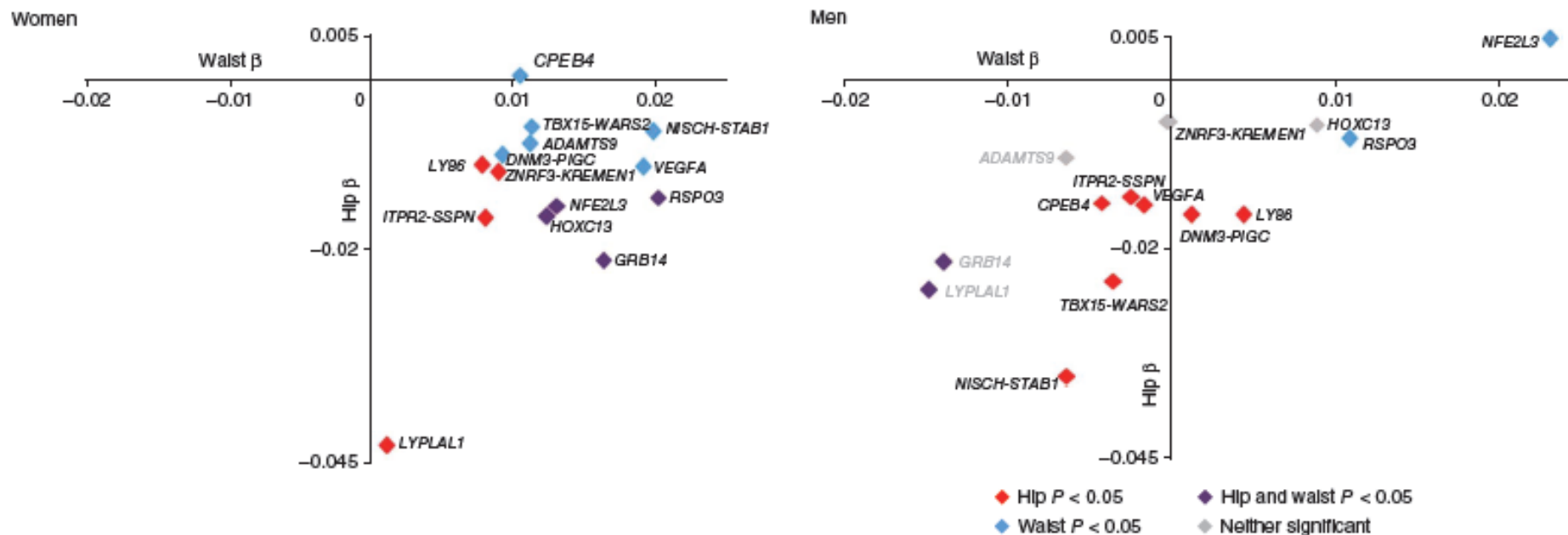
---

Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution

**Table 2 Evidence of sex-differences in the WHR association at seven of the 14 associated loci**

SNP	Nearby genes	Men						Women						Sex difference
		Discovery		Follow up		Combined		Discovery		Follow up		Combined		Combined
		P	β	P	β	P	β	P	β	P	β	P	P	
rs9491696	<i>RSPO3</i>	1.68 × 10 <sup>-4</sup>	0.026	6.97 × 10 <sup>-9</sup>	0.036	1.05 × 10 <sup>-11</sup>	0.031	1.62 × 10 <sup>-12</sup>	0.047	8.84 × 10 <sup>-22</sup>	0.053	1.93 × 10 <sup>-32</sup>	0.050	1.94 × 10 <sup>-3</sup>
rs6905288	<i>VEGFA</i>	0.066	0.013	2.09 × 10 <sup>-4</sup>	0.025	7.38 × 10 <sup>-5</sup>	0.020	7.72 × 10 <sup>-13</sup>	0.052	3.14 × 10 <sup>-15</sup>	0.051	2.27 × 10 <sup>-26</sup>	0.052	5.20 × 10 <sup>-6</sup>
rs984222	<i>TBX15- WARS2</i>	3.32 × 10 <sup>-9</sup>	0.041	2.43 × 10 <sup>-5</sup>	0.029	9.41 × 10 <sup>-13</sup>	0.035	1.21 × 10 <sup>-7</sup>	0.036	1.33 × 10 <sup>-8</sup>	0.033	1.02 × 10 <sup>-14</sup>	0.034	0.951
rs1055144	<i>NFE2L3</i>	6.00 × 10 <sup>-4</sup>	0.029	5.67 × 10 <sup>-8</sup>	0.040	2.52 × 10 <sup>-10</sup>	0.035	2.34 × 10 <sup>-6</sup>	0.040	7.13 × 10 <sup>-12</sup>	0.046	1.41 × 10 <sup>-16</sup>	0.044	0.270
rs10195252	<i>GRB14</i>	0.201	0.009	0.114	0.011	0.043	0.010	6.33 × 10 <sup>-15</sup>	0.053	4.95 × 10 <sup>-21</sup>	0.054	3.84 × 10 <sup>-34</sup>	0.054	1.41 × 10 <sup>-11</sup>
rs4846567	<i>LYPLALI</i>	0.191	0.010	0.982	0.000	0.358	0.005	4.84 × 10 <sup>-18</sup>	0.064	8.12 × 10 <sup>-17</sup>	0.055	4.95 × 10 <sup>-33</sup>	0.059	1.18 × 10 <sup>-13</sup>
rs1011731	<i>DNM3- PIGC</i>	4.88 × 10 <sup>-7</sup>	0.034	1.95 × 10 <sup>-3</sup>	0.022	7.81 × 10 <sup>-9</sup>	0.028	2.13 × 10 <sup>-5</sup>	0.028	7.03 × 10 <sup>-7</sup>	0.030	6.90 × 10 <sup>-11</sup>	0.029	0.855
rs718314	<i>ITPR2- SSPN</i>	0.177	0.010	2.02 × 10 <sup>-3</sup>	0.022	1.41 × 10 <sup>-3</sup>	0.017	8.29 × 10 <sup>-10</sup>	0.047	4.21 × 10 <sup>-9</sup>	0.038	2.41 × 10 <sup>-17</sup>	0.042	4.67 × 10 <sup>-4</sup>
rs1294421	<i>LY86</i>	4.18 × 10 <sup>-3</sup>	0.020	7.00 × 10 <sup>-6</sup>	0.030	1.63 × 10 <sup>-7</sup>	0.025	3.44 × 10 <sup>-8</sup>	0.038	7.32 × 10 <sup>-6</sup>	0.026	2.40 × 10 <sup>-12</sup>	0.031	0.357
rs1443512	<i>HOXC13</i>	0.184	0.011	9.74 × 10 <sup>-4</sup>	0.024	9.45 × 10 <sup>-4</sup>	0.018	1.43 × 10 <sup>-9</sup>	0.048	3.09 × 10 <sup>-8</sup>	0.035	6.38 × 10 <sup>-16</sup>	0.040	2.23 × 10 <sup>-3</sup>
rs6795735	<i>AD- AMTS9</i>	0.011	0.017	0.614	0.004	0.027	0.011	7.85 × 10 <sup>-7</sup>	0.033	2.95 × 10 <sup>-11</sup>	0.042	1.92 × 10 <sup>-16</sup>	0.038	8.50 × 10 <sup>-5</sup>
rs4823006	<i>ZNRF3- KRE MEN1</i>	6.87 × 10 <sup>-3</sup>	0.019	0.094	0.012	1.94 × 10 <sup>-3</sup>	0.015	6.86 × 10 <sup>-8</sup>	0.037	3.81 × 10 <sup>-5</sup>	0.024	3.24 × 10 <sup>-11</sup>	0.030	0.032
rs6784615	<i>NISCH- STAB1</i>	1.51 × 10 <sup>-3</sup>	0.045	0.033	0.032	1.68 × 10 <sup>-4</sup>	0.039	6.23 × 10 <sup>-5</sup>	0.057	1.72 × 10 <sup>-3</sup>	0.039	6.01 × 10 <sup>-7</sup>	0.047	0.574
rs6861681	<i>CPEB4</i>	1.88 × 10 <sup>-3</sup>	0.023	0.045	0.015	3.03 × 10 <sup>-4</sup>	0.019	2.14 × 10 <sup>-4</sup>	0.027	1.58 × 10 <sup>-3</sup>	0.021	1.55 × 10 <sup>-6</sup>	0.024	0.555

❑ Οι 14 γενετικοί τόποι εξηγούν το **1,4%** της διακύμανσης του WHR στις γυναίκες και μόλις το **0,46%** στους άνδρες



**Figure 3** Association of the 14 WHR loci with waist and hip circumference.  $\beta$  coefficients for waist circumference (WC, x axis) and hip circumference (HIP, y axis) in women and men derived from the joint discovery and follow-up analysis.  $P$  for WC and HIP are represented by color. In men, gray gene labels refer to those SNPs that were not significant in the male-specific WHR analysis. More details can be found in **Supplementary Table 3**.

---

Association analyses of 249,796 individuals reveal  
18 new loci associated with body mass index

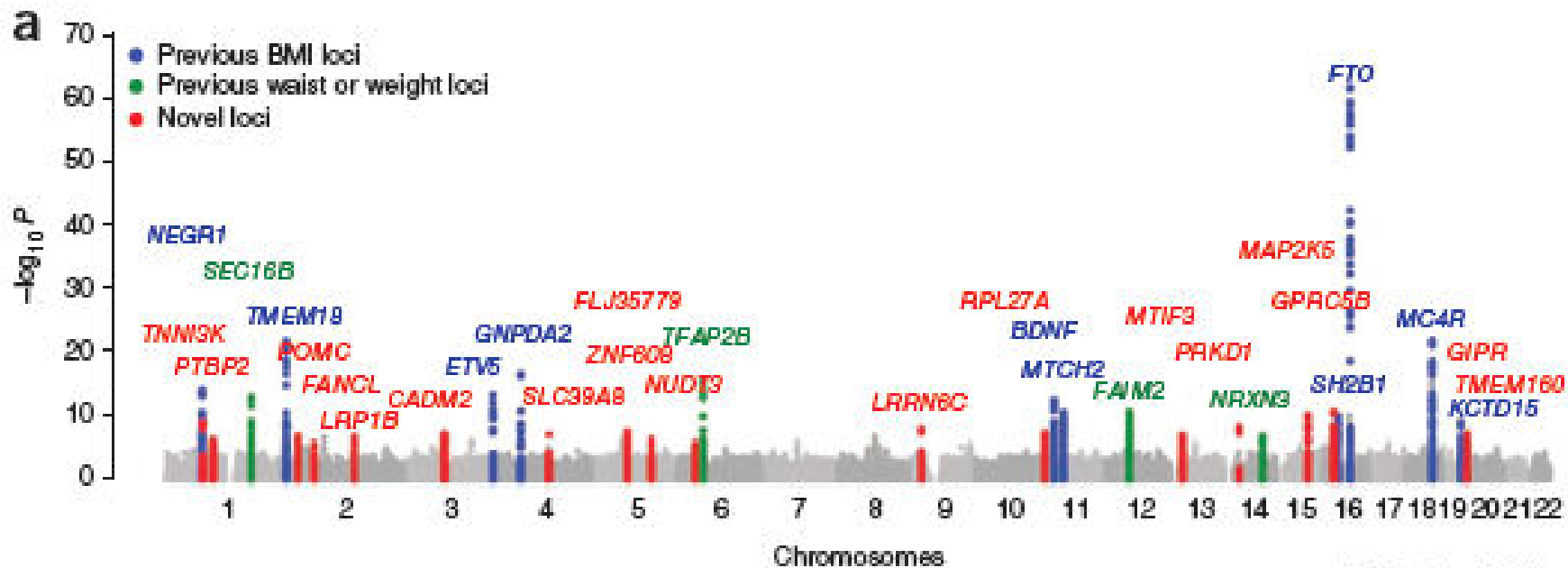
**Table 1 Stage 1 and stage 2 results of the 32 SNPs that were associated with BMI at genome-wide significant ( $P < 5 \times 10^{-8}$ ) levels**

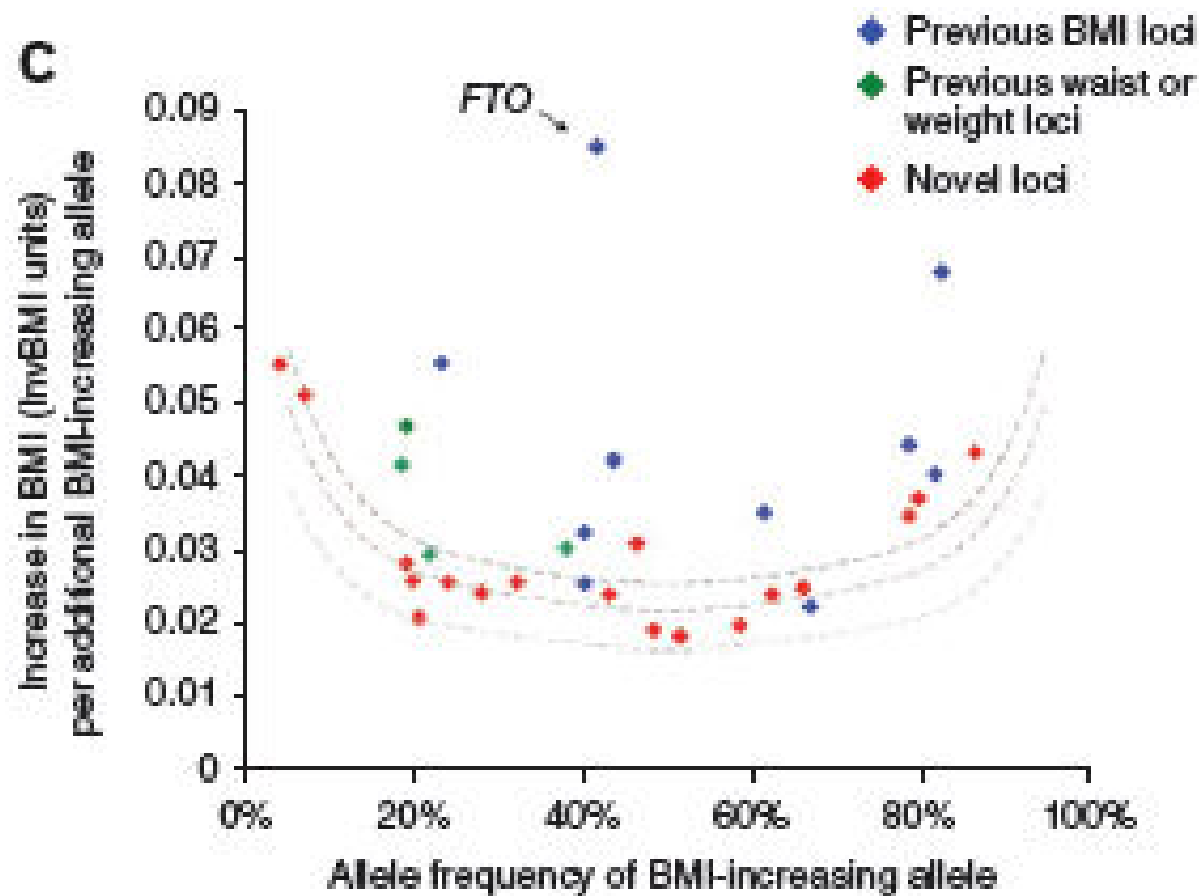
SNP	Nearest gene	Other nearby genes <sup>a</sup>	Chr.	Position <sup>b</sup> (bp)	Alleles <sup>b</sup>		Frequency effect allele	Per allele change in BMI $\beta$ (s.e.m.) <sup>c</sup>	Explained variance (%)	Stage 1 $P$	Stage 2 $P$	Stage 1 + 2	
					Effect	Other						$n$	$P$
<b>Previously identified BMI loci</b>													
rs1558902	<i>FTO</i>		16	52,361,075	A	T	0.42	0.39 (0.02)	0.34%	$2.05 \times 10^{-62}$	$1.01 \times 10^{-60}$	192,344	$4.8 \times 10^{-120}$
rs2867125	<i>TMEM18</i>		2	612,827	C	T	0.83	0.31 (0.03)	0.15%	$2.42 \times 10^{-22}$	$4.42 \times 10^{-30}$	197,806	$2.77 \times 10^{-49}$
rs571312	<i>MC4R</i> (B)		18	55,990,749	A	C	0.24	0.23 (0.03)	0.10%	$1.82 \times 10^{-22}$	$3.19 \times 10^{-21}$	203,600	$6.43 \times 10^{-42}$
rs10938397	<i>GNPDA2</i>		4	44,877,284	G	A	0.43	0.18 (0.02)	0.08%	$4.35 \times 10^{-17}$	$1.45 \times 10^{-15}$	197,008	$3.78 \times 10^{-31}$
rs10767664	<i>BDNF</i> (B,M)		11	27,682,562	A	T	0.78	0.19 (0.03)	0.07%	$5.53 \times 10^{-13}$	$1.17 \times 10^{-14}$	204,158	$4.69 \times 10^{-26}$
rs2815752	<i>NEGR1</i> (C,Q)		1	72,585,028	A	G	0.61	0.13 (0.02)	0.04%	$1.17 \times 10^{-14}$	$2.29 \times 10^{-9}$	198,380	$1.61 \times 10^{-22}$
rs7359397	<i>SH2B1</i> (Q,B,M)	<i>APOB48R</i> (Q,M), <i>SULT1A2</i> (Q,M), <i>AC138894.2</i> (M), <i>ATXN2L</i> (M), <i>TUFM</i> (Q)	16	28,793,160	T	C	0.40	0.15 (0.02)	0.05%	$1.75 \times 10^{-10}$	$7.89 \times 10^{-12}$	204,309	$1.88 \times 10^{-20}$
rs9816226	<i>ETV5</i>		3	187,317,193	T	A	0.82	0.14 (0.03)	0.03%	$7.61 \times 10^{-14}$	$1.15 \times 10^{-6}$	196,221	$1.69 \times 10^{-18}$
rs3817334	<i>MTCH2</i> (Q,M)	<i>NDUFS3</i> (Q), <i>CUGBP1</i> (Q)	11	47,607,569	T	C	0.41	0.06 (0.02)	0.01%	$4.79 \times 10^{-11}$	$1.10 \times 10^{-3}$	191,943	$1.59 \times 10^{-12}$
rs29941	<i>KCTD15</i>		19	39,001,372	G	A	0.67	0.06 (0.02)	0.00%	$1.31 \times 10^{-9}$	$2.40 \times 10^{-2}$	192,872	$3.01 \times 10^{-9}$
<b>Previously identified waist and weight loci</b>													
rs543874	<i>SEC16B</i>		1	176,156,103	G	A	0.19	0.22 (0.03)	0.07%	$1.66 \times 10^{-13}$	$2.41 \times 10^{-11}$	179,414	$3.56 \times 10^{-23}$
rs987237	<i>TFAP2B</i>		6	50,911,009	G	A	0.18	0.13 (0.03)	0.03%	$5.97 \times 10^{-16}$	$2.40 \times 10^{-6}$	195,776	$2.90 \times 10^{-20}$
rs7138803	<i>FAIM2</i>		12	48,533,735	A	G	0.38	0.12 (0.02)	0.04%	$3.96 \times 10^{-11}$	$7.82 \times 10^{-8}$	200,064	$1.82 \times 10^{-17}$
rs10150332	<i>NRXN3</i>		14	79,006,717	C	T	0.21	0.13 (0.03)	0.02%	$2.03 \times 10^{-7}$	$2.86 \times 10^{-5}$	183,022	$2.75 \times 10^{-11}$
<b>Newly identified BMI loci</b>													
rs713586	<i>RBJ</i>	<i>ADCY3</i> (Q, M), <i>POMC</i> (Q, B)	2	25,011,512	C	T	0.47	0.14 (0.02)	0.06%	$1.80 \times 10^{-7}$	$1.44 \times 10^{-16}$	230,748	$6.17 \times 10^{-22}$
rs12444979	<i>GPRC5B</i> (C,Q)	<i>IQCK</i> (Q)	16	19,841,101	C	T	0.87	0.17 (0.03)	0.04%	$4.20 \times 10^{-11}$	$8.13 \times 10^{-12}$	239,715	$2.91 \times 10^{-21}$
rs2241423	<i>MAP2K5</i>	<i>LBXCOR1</i> (M)	15	65,873,892	G	A	0.78	0.13 (0.02)	0.03%	$1.15 \times 10^{-10}$	$1.59 \times 10^{-9}$	227,950	$1.19 \times 10^{-18}$
rs2287019	<i>QPCTL</i>	<i>GIPR</i> (B, M)	19	50,894,012	C	T	0.80	0.15 (0.03)	0.04%	$3.18 \times 10^{-7}$	$1.40 \times 10^{-10}$	194,564	$1.88 \times 10^{-16}$
rs1514175	<i>TNNI3K</i>		1	74,764,232	A	G	0.43	0.07 (0.02)	0.02%	$1.36 \times 10^{-9}$	$7.04 \times 10^{-6}$	227,900	$8.16 \times 10^{-14}$
rs13107325	<i>SLC39A8</i> (Q,M)		4	103,407,732	T	C	0.07	0.19 (0.04)	0.03%	$1.37 \times 10^{-7}$	$1.93 \times 10^{-7}$	245,378	$1.50 \times 10^{-13}$
rs2112347	<i>FLJ35779</i> (M)	<i>HMGCR</i> (B)	5	75,050,998	T	G	0.63	0.10 (0.02)	0.02%	$4.76 \times 10^{-8}$	$8.29 \times 10^{-7}$	231,729	$2.17 \times 10^{-13}$
rs10968576	<i>LRRNGC</i>		9	28,404,339	G	A	0.31	0.11 (0.02)	0.02%	$1.88 \times 10^{-8}$	$3.19 \times 10^{-6}$	216,916	$2.65 \times 10^{-13}$
rs3810291	<i>TMEM160</i> (Q)	<i>ZC3H4</i> (Q)	19	52,260,843	A	G	0.67	0.09 (0.02)	0.02%	$1.04 \times 10^{-7}$	$1.59 \times 10^{-6}$	233,512	$1.64 \times 10^{-12}$
rs887912	<i>FANCL</i>		2	59,156,381	T	C	0.29	0.10 (0.02)	0.03%	$2.69 \times 10^{-6}$	$1.72 \times 10^{-7}$	242,807	$1.79 \times 10^{-12}$
rs13078807	<i>CADM2</i>		3	85,966,840	G	A	0.20	0.10 (0.02)	0.02%	$9.81 \times 10^{-8}$	$5.32 \times 10^{-5}$	237,404	$3.94 \times 10^{-11}$
rs11847697	<i>PRKD1</i>		14	29,584,863	T	C	0.04	0.17 (0.05)	0.01%	$1.11 \times 10^{-8}$	$2.25 \times 10^{-4}$	241,667	$5.76 \times 10^{-11}$
rs2890652	<i>LRP1B</i>		2	142,676,401	C	T	0.18	0.09 (0.03)	0.02%	$2.38 \times 10^{-7}$	$9.47 \times 10^{-5}$	209,068	$1.35 \times 10^{-10}$
rs1555543	<i>PTBP2</i>		1	96,717,385	C	A	0.59	0.06 (0.02)	0.01%	$7.65 \times 10^{-7}$	$4.48 \times 10^{-5}$	243,013	$3.68 \times 10^{-10}$
rs4771122	<i>MTIF3</i>	<i>GTF3A</i> (Q)	13	26,918,180	G	A	0.24	0.09 (0.03)	0.02%	$1.20 \times 10^{-7}$	$8.24 \times 10^{-4}$	198,577	$9.48 \times 10^{-10}$
rs4836133	<i>ZNF608</i>		5	124,360,002	A	C	0.48	0.07 (0.02)	0.01%	$7.04 \times 10^{-7}$	$1.88 \times 10^{-4}$	241,999	$1.97 \times 10^{-9}$
rs4929949	<i>RPL27A</i>	<i>TUB</i> (B)	11	8,561,169	C	T	0.52	0.06 (0.02)	0.01%	$7.57 \times 10^{-8}$	$1.00 \times 10^{-3}$	249,791	$2.80 \times 10^{-9}$
rs206936	<i>NUDT3</i>	<i>HMGAI</i> (B)	6	34,410,847	G	A	0.21	0.06 (0.02)	0.01%	$2.81 \times 10^{-6}$	$7.39 \times 10^{-4}$	249,777	$3.02 \times 10^{-8}$

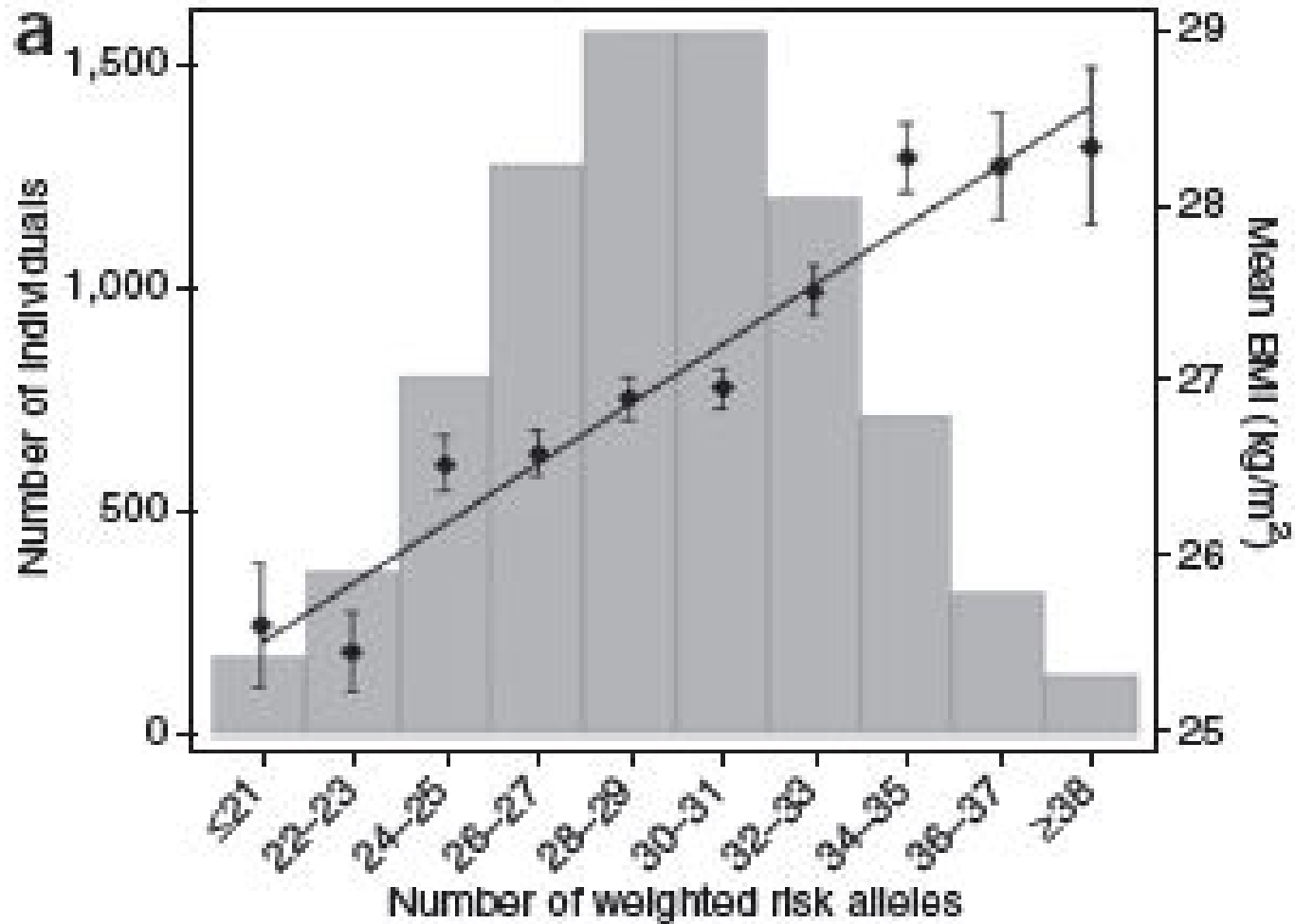
Chr., chromosome; Q, association and eQTL data converge to affect gene expression; B, biological candidate; M, BMI-associated variant is in strong LD ( $r^2 \geq 0.75$ ) with a missense variant in the indicated gene; C, CNV.

<sup>a</sup>Genes within  $\pm 500$  kb of the lead SNP. <sup>b</sup>Positions according to Build 36 and allele coding based on the positive strand. <sup>c</sup>Effect sizes in  $\text{kg/m}^2$  obtained from stage 2 cohorts only.

- ❑ Οι επιδράσεις των νέων αλληλομόρφων είναι μικρότερες και η συχνότητα επίσης
- ❑ Και οι 32 γενετικοί τόποι εξηγούν μόλις **1,5%** της διακύμανσης του BMI

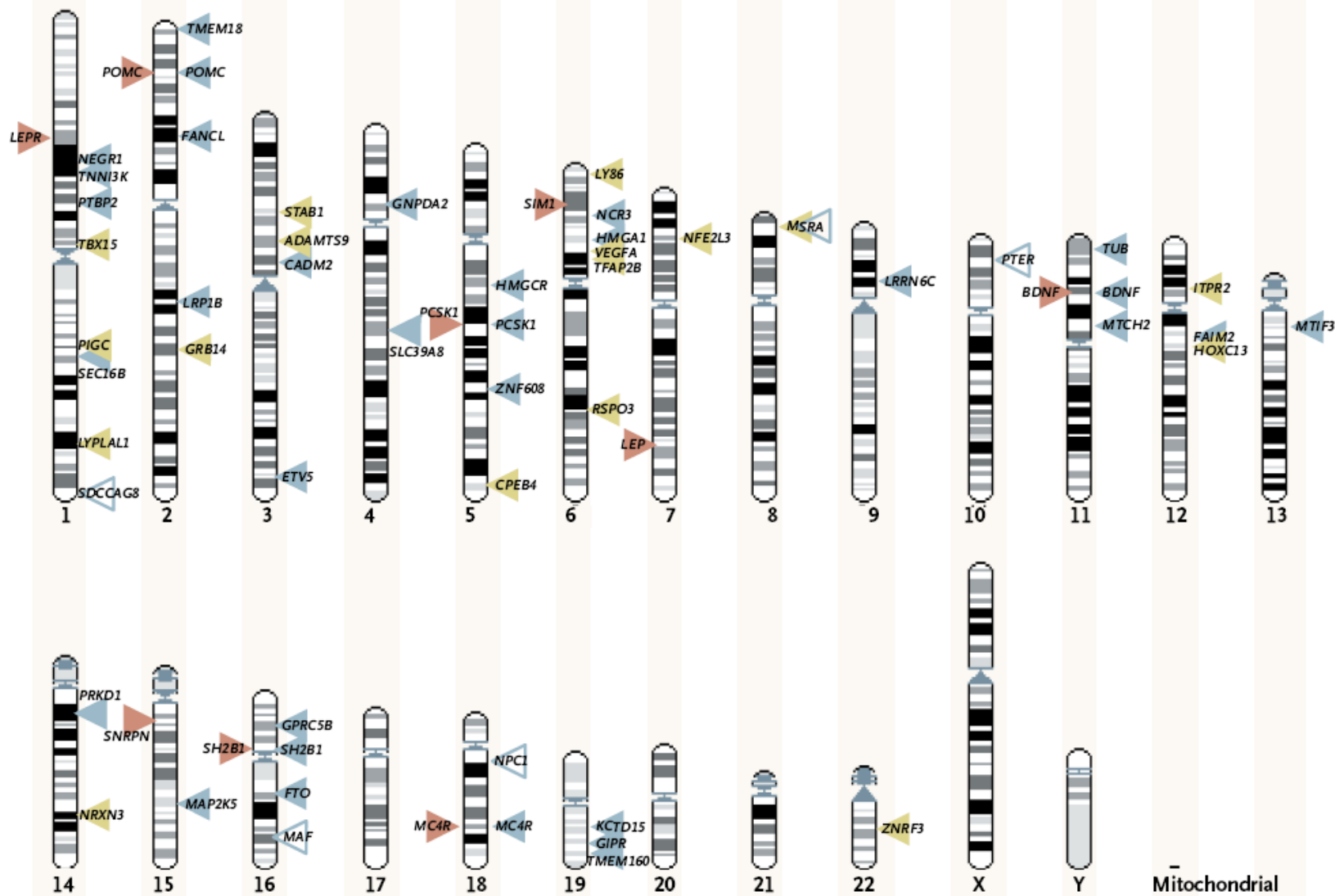


**C**



□ Για κάθε μία μονάδα αύξησης του γενετικού σκορ ισοδυναμεί με αύξηση **0,17 μονάδες BMI**, περίπου **435-551 gr** επιπλέον για ενήλικες ύψους 160-180 cm.



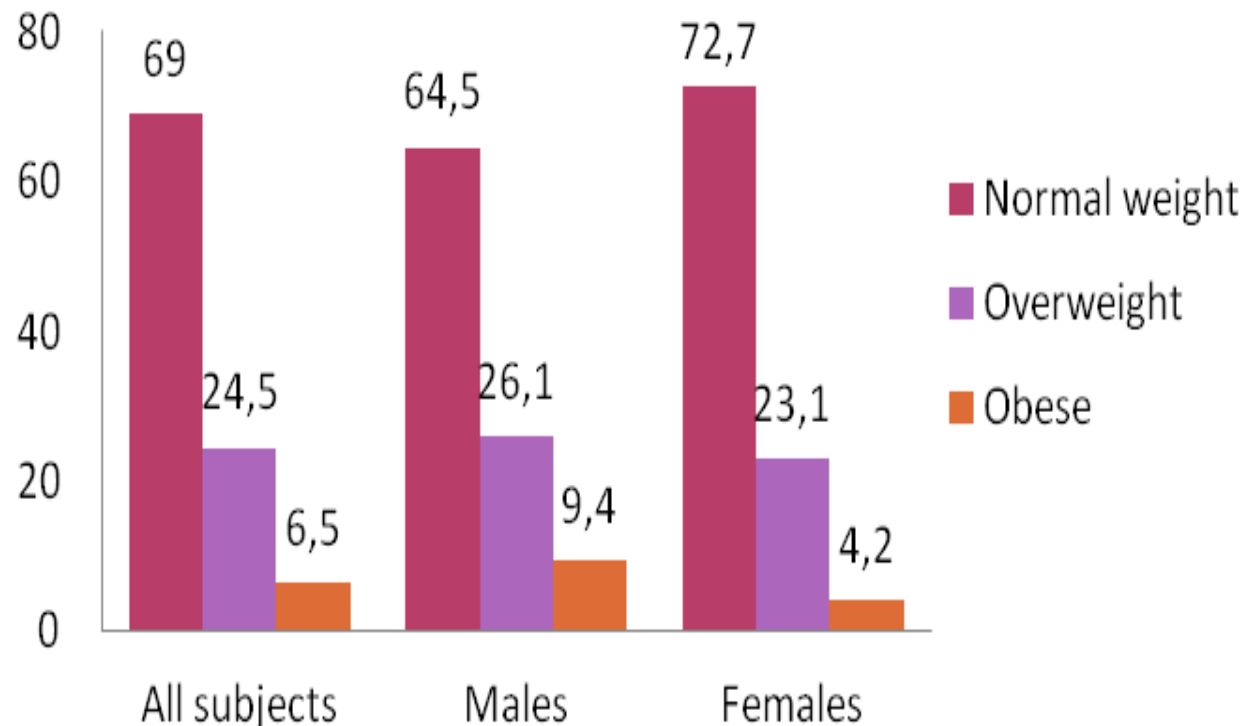


**Figure 2. Genomic Locations of Proven Signals of Body-Mass Index (BMI), Obesity, and Related Phenotypes.**

Signals are shown according to their location on each chromosome. Genes causing monogenic and selected syndromic forms of obesity (red triangles) are shown to the left. Common variants that have significant genomewide associations with BMI or multifactorial obesity are shown to the right: loci implicated in BMI or weight variation at the population level (solid blue triangles), additional loci identified in case-control analyses of extreme obesity (open blue triangles), and variants identified primarily because of their association with waist circumference or waist-to-hip ratio (solid green triangles). For the variants shown to the right, the genes named within the triangles are indicative of signal position, but in most instances, formal proof that these are the specific genes responsible for the association is lacking.

## Body composition and eating behaviours in relation to dieting involvement in a sample of urban Greek adolescents from the TEENAGE (TEENs of Attica: Genes & Environment) study

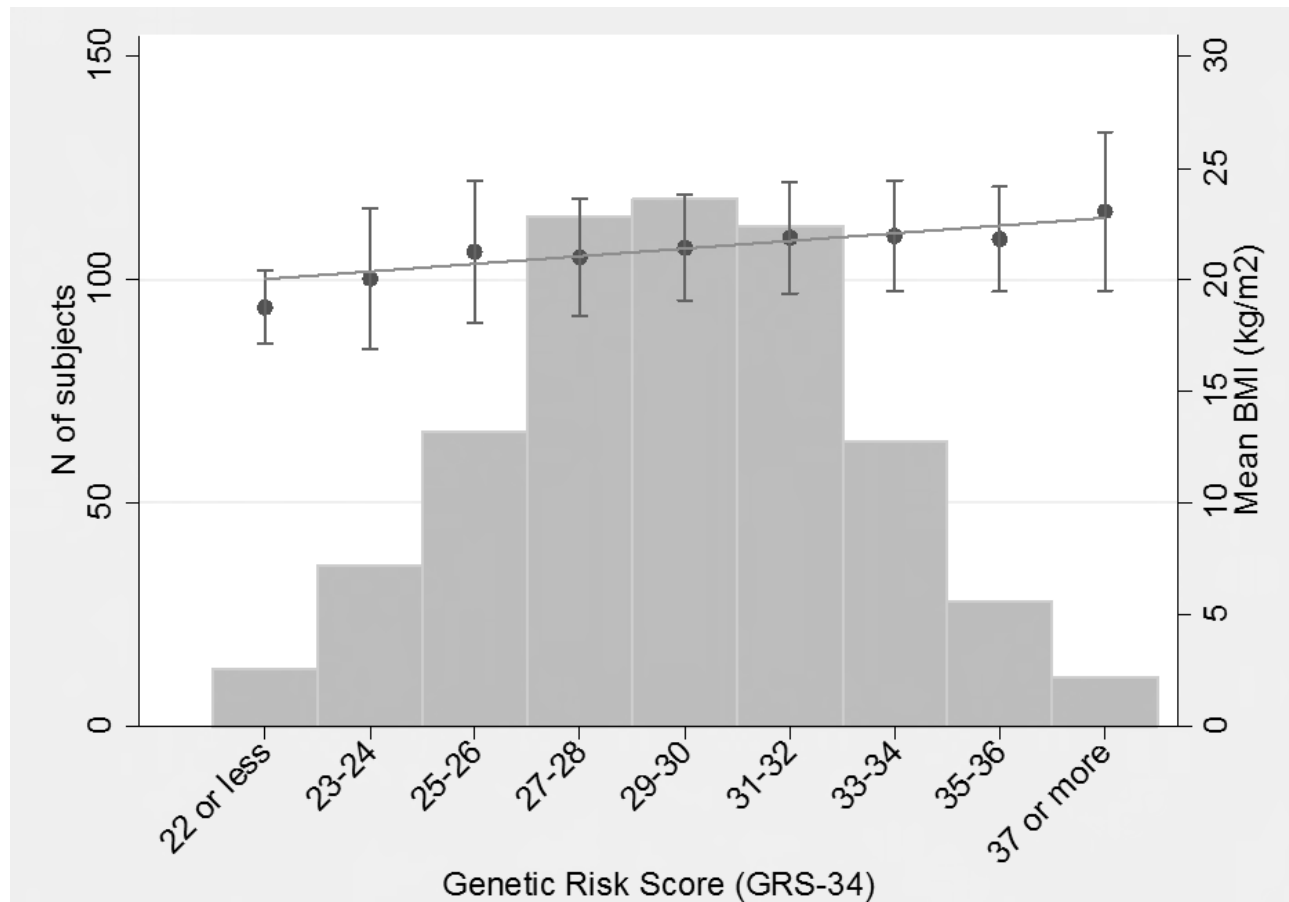
Ioanna Ntalla<sup>1</sup>, Margarita Giannakopoulou<sup>2</sup>, Panagiota Vlachou<sup>1</sup>, Kalliope Giannitsopoulou<sup>1</sup>, Vasiliki Gkesou<sup>1</sup>, Chrysoula Makridi<sup>1</sup>, Maria Marougka<sup>1</sup>, Georgia Mikou<sup>1</sup>, Kyriaki Ntaoutidou<sup>1</sup>, Eirini Prountzou<sup>1</sup>, Alexandra Tsekoura<sup>1</sup> and George V Dedoussis<sup>1,\*</sup>



**Figure 1** Prevalence (%) of overweight & obesity

## Short Communication

doi: 10.1111/ahg.12012

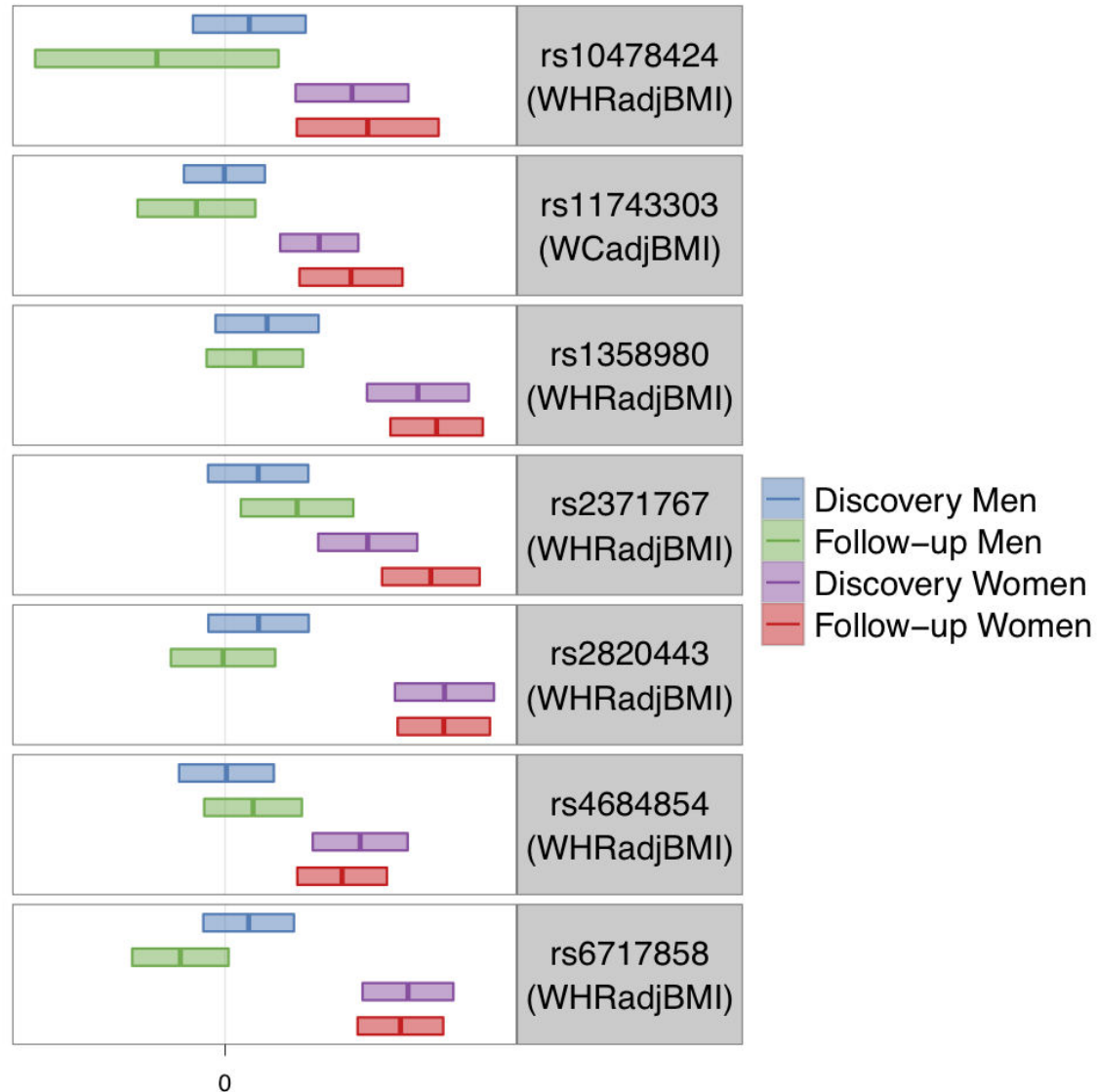
**Replication of Established Common Genetic Variants for Adult BMI and Childhood Obesity in Greek Adolescents: The TEENAGE Study**

- ❑ Δημιουργήσαμε ένα γενετικό σκορ αθροίζοντας τις αλληλεπιδράσεις των αλληλομόρφων (GRS-34) για κάθε άτομο.
- ❑ Επιβεβαιώσαμε τις επιδράσεις των γενετικών τόπων *FTO*, *TMEM18*, *FAIM2*, *RBJ*, *ZNF608* and *QPCTL* στο BMI και στον κίνδυνο για υπέρβαρο ( $p < 0.05$ ).
- ❑ Ανάλυση στρωματοποιημένη με το φύλο έδειξε για τα *TFAP2B* and *NEGR1* γενετικούς τόπους συσχέτιση με BMI και υπέρβαρο ( $p < 0.05$ ) στους άνδρες και στις γυναίκες αντίστοιχα.
- ❑ Το σκορ GRS-34 συσχετίστηκε με το BMI (**beta=0.17kg/m<sup>2</sup>/allele**;  $p < 0.001$ ) και με τον κίνδυνο για υπέρβαρο (OR=1.09/allele; 95%CI: 1.04–1.16;  $p = 0.001$ ).

# 97 Γενετικοί τόποι

- ❑ Μέχρι σήμερα έχουν δημοσιευθεί 75 γενετικοί τόποι που εξηγούν περίπου το **3%** της διακύμανσης του BMI.
- ❑ Όταν θα ανακοινωθούν περισσότεροι γενετικοί τόποι για κοινά αλληλόμορφα, θα εξηγείται μέχρι και **20%** της διακύμανσης του BMI.
- ❑ Το υπόλοιπο της μη διαγνωσμένης κληρονομικότητας μπορεί να οφείλεται είτε σε **σπάνια αλληλόμορφα**, είτε σε αλληλεπιδράσεις με παράγοντες του **τρόπου ζωής**

# Διαφορές μεταξύ φύλων



# Does a short breastfeeding period protect from *FTO*-induced adiposity in children?

Table I. Anthropometric variables and *FTO* genotyping in all children cohorts.

	GENDAI	ALSPAC	GENESIS	
<i>FTO</i> variant	rs9939609 (T>A)		rs17817449 (T>G)	
n	922	6131	394	775
Age (years)	11.2 ± 0.6	11.7 ± 0.22	2–3	3–4
Sex (m/f) (%)	46.9/53.1	51.5/48.5	54.8/45.2	52.9/47.1
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	20.0 ± 3.4	19.05 ± 3.4	16.4 ± 1.5	16.2 ± 1.6
Waist (cm)	68.7 ± 9.6	68.3 ± 9.4	49.5 ± 3.3	51.4 ± 3.9
WHR	0.8 ± 0.1	0.84 ± 0.06	0.9 ± 0.0	0.9 ± 0.0
Tricept Skinfolds (mm)	19.4 ± 7.5	NA	9.6 ± 2.5	9.5 ± 2.7
Subscapular	11.4 ± 5.3	NA	6.7 ± 2.1	6.7 ± 2.1
Genotype (%)	AA (16.1)	AA (15.50)	GG (20.7)	GG (22.1)
	TA (52.0)	TA (47.17)	TG (32.6)	TG (33.5)
	TT (32.0)	TT (37.33)	TT (46.7)	TT (44.4)
MAF	A(0.421)	A(0.39)	G(0.370)	G(0.388)

# Does a short breastfeeding period protect from *FTO*-induced adiposity in children?

Table IV. Multiple linear regression models for the *FTO* polymorphisms *rs9939609* and *rs17817449*.

Dependent variable	GENDAI		ALSPAC		GENESIS			
	Beta (SE)	<i>P</i>	Beta (SE)	<i>P</i>	2–3 years		3–4 years	
					Beta (SE)	<i>P</i>	Beta (SE)	<i>P</i>
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.430 (0.166)	<b>0.009</b>	0.542 (0.096)	<b>1.961e-08</b>	-0.046 (0.095)	0.621	0.093 (0.073)	0.203
Waist circumference (cm)	1.067 (0.456)	<b>0.019</b>	1.468 (0.263)	<b>2.803e-08</b>	0.033 (0.213)	0.876	<b>0.473 (0.181)</b>	<b>0.008</b>
WHR	0.004 (0.003)	0.061*	0.005 (0.002)	<b>0.004</b>	-0.001 (0.003)	0.625	0.000 (0.002)	0.989
Triceps skinfold (mm)	0.972 (0.367)	<b>0.003*</b>	NA	NA	-0.018 (0.163)	0.929	0.221 (0.122)	0.068
Subscapular skinfold (mm)	0.593 (0.261)	<b>0.023</b>	NA	NA	-0.099 (0.134)	0.454	0.227 (0.095)	<b>0.014</b>



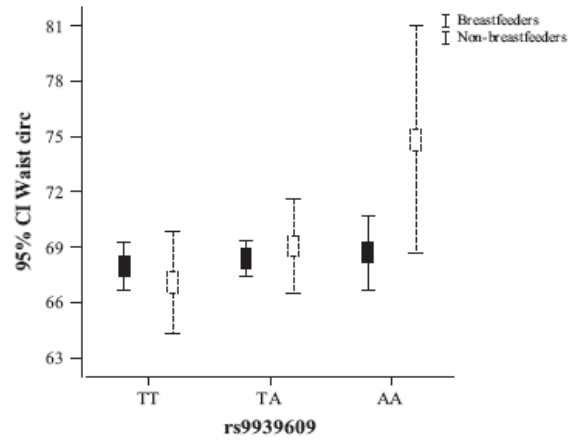
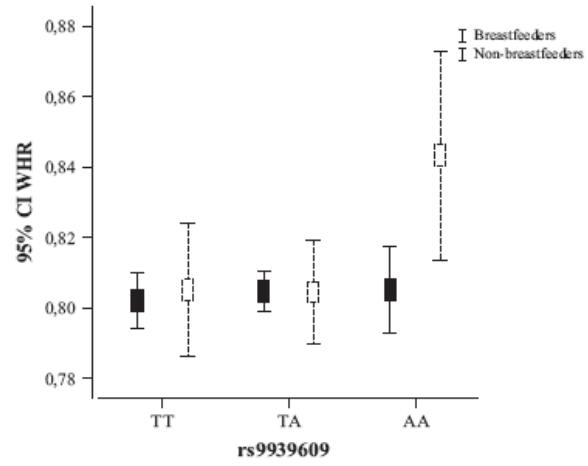
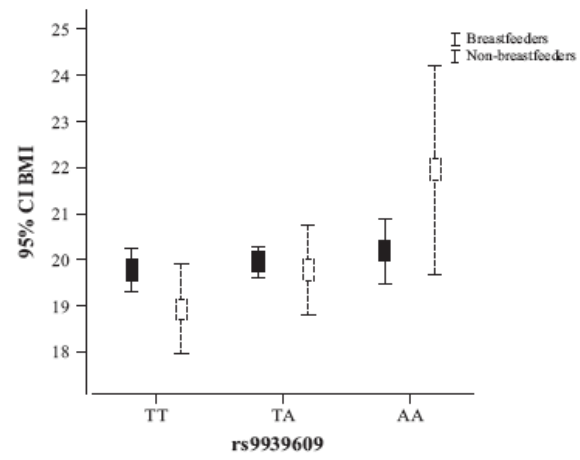
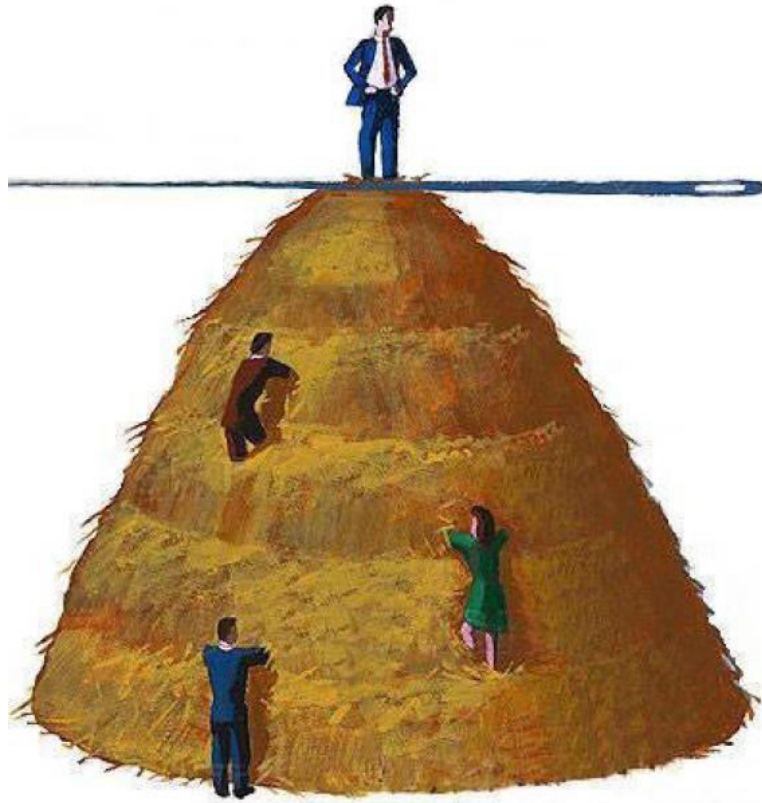


Table VI. Number of obese children included, stratified by genotype and breastfeeding category.

	GENDAI			ALSPAC			GENESIS					
	10–12 years			11–12 years			2–3 years			3–4 years		
	TT	TA	AA	TT	TA	AA	TT	TG	GG	TT	TG	GG
Breastfeeders (BF)	19	24	7	38	84	29	10	8	1	15	32	12
Non-breastfeeders (N-BF)	5	6	4	30	52	21	7	9	4	14	18	13
Ratio BF/N-BF	3.8	4	1.75	1.27	1.61	1.38	1.43	0.9	0.25	0.9	1.8	0.9

In summary, our findings indicate that breastfeeding may exert a modifying effect on the relationship between *FTO* variants and adiposity indices in Greek children from the ages of three upwards. Longitudinal data are needed in order to evaluate whether the breastfeeding protection on the *FTO*-influenced phenotype is maintained beyond adolescence and whether the breastfeeding protection is also associated with other metabolic and inflammatory markers.



**10-30 million SNPs  
believed to exist  
(4 million known)**

**How useful is data  
on 1 SNP?**

**The future relies on  
Genome Wide Association Studies (**GWAS**)  
(**+100,000 SNPs**)**

- Το μέλλον είναι η πλήρη αλληλούχιση γονιδιωμάτων και η εύρεση των σπάνιων αλληλομόρφων, η αλληλεπίδραση μεταξύ γονιδίων και περιβαλλοντικών παραγόντων



Rights Available from CartoonStock.com

Review

Cell  
PRESS

## The genetics of obesity: *FTO* leads the way

Katherine A. Fawcett<sup>1</sup> and Inês Barroso<sup>1,2</sup>

" According to the tests your obesity is genetic.  
Most people have 'XY' chromosomes...yours are 'XL' ! "



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΕΛ. ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ 70, 176 71 ΑΘΗΝΑ – ΤΗΛ. : 9549100, FAX: 9577050

## Οικογενής Υπερχολεστερολεμία



Γιώργος Δεδούσης, PhD

Καθηγητής Βιολογίας

Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής

# Οικογενής Υπερχοληστερολαιμία (Familial Hypercholesterolemia-FH)

- Ο πρώτος που προσδιόρισε τον τρόπο κληρονόμησης της FH, μελετώντας οικογένειες Λιβανικής καταγωγής ήταν ο Khachadurian το 1964
- Αυτοσωμική επικρατής νόσος
- Στην FH οφείλεται το 15% καρδιακών προσβολών
- 2 κλινικές μορφές

## ΕΤΕΡΟΖΥΓΗ

Συχνότητα: 1/500  
LDL-C ↑2-3 φορές  
Στεφανιαία νόσος (CAD) κατά την ηλικία των 30-40. Σε ηλικία 50 ετών, 50% ανδρών και 15% γυναικών θα καταλήξουν από ΜΙ

## ΟΜΟΖΥΓΗ

Συχνότητα: 1/1.000.000  
LDL-C ↑6 φορές  
CAD πριν την ηλικία των 20 ετών  
Πιθανή θνησιγενής γέννηση

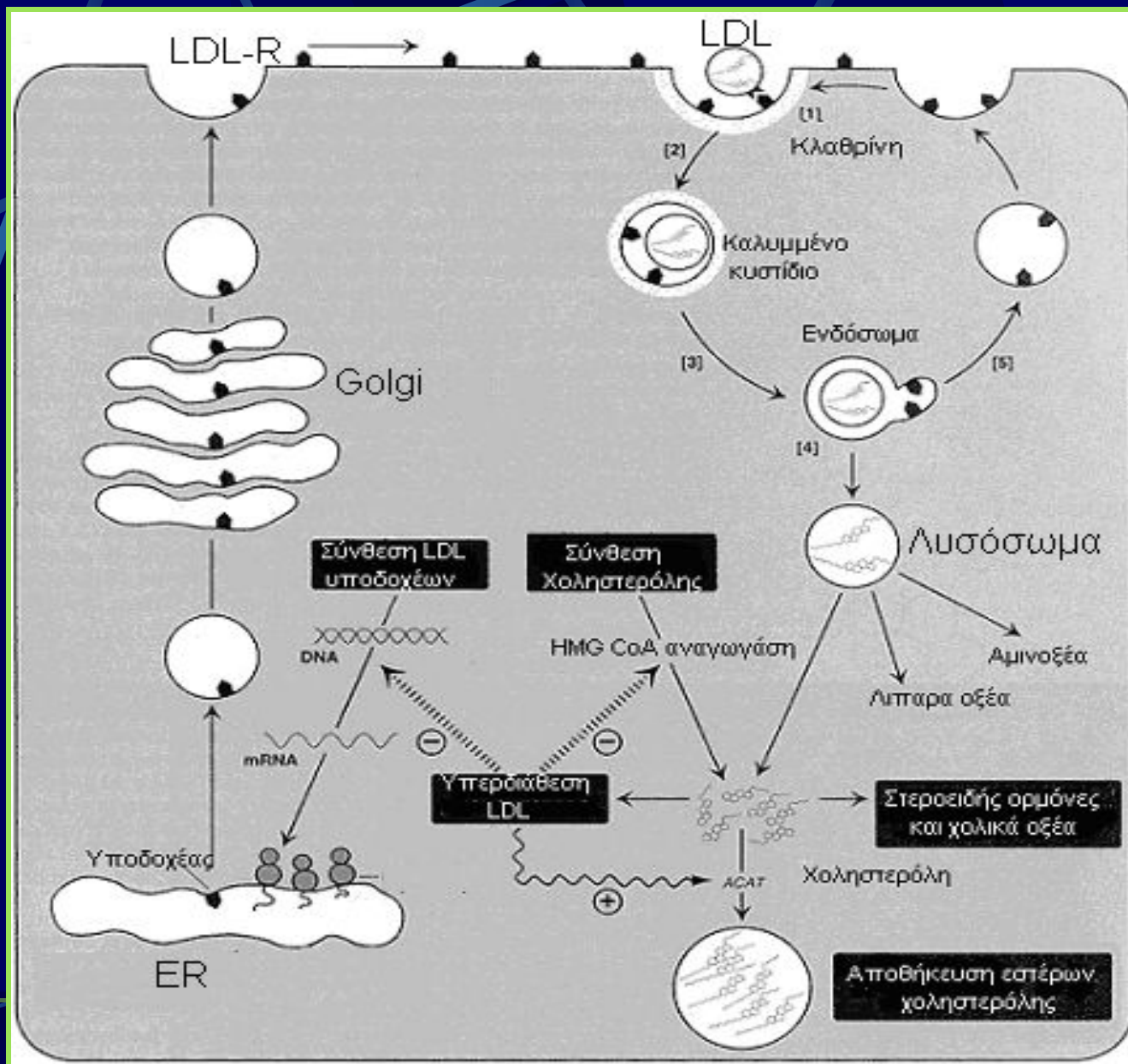
# *Nobel prize*

- Το 1973, οι Brown και Goldstein ανακάλυψαν μία πρωτεΐνη υποδοχέα σε καλλιέργειες ινοβλαστών δέρματος από ομόζυγα προσβεβλημένα άτομα με FH. Ο υποδοχέας αυτός (LDL-receptor protein) σε φυσιολογικά άτομα απομάκρυνε την LDL από την κυκλοφορία, ενώ στα ομόζυγα άτομα ο υποδοχέας λειτουργούσε μερικώς

- Όταν προσέθεταν χοληστερόλη στα FH κύτταρα παρατηρούσαν μείωση της βιοσύνθεσης (με διάχυση μέσα από τις μεμβράνες περνούσε στο κύτταρο). Με προσθήκη LDL-C δεν υπήρχε μείωση της ενδοκυτταρικής συγκέντρωσης της χοληστερόλης.



# Κύκλος του LDL-R





# Κλινική Διάγνωση FH (US MEDPED)

## A. Κριτήρια διάγνωσης ετεροζυγοτών FH

	Ηλικία			
	45	35	25	<18
1. TC (mg/dl)	>360	>340	>290	>270
2. LDL-C (mg/dl)	>260	>240	>220	>200
3. Απουσία δευτερευόντων αιτίων υπερχοληστερολαιμίας				
4. Τουλάχιστον ένας συγγενής <18 ετών, με TC>270mg/dl ή ένας ενήλικος με ξανθώματα				
5. Επικρατής έκφραση				

## B. Κριτήρια διάγνωσης συγγενών των ασθενών FH

	Ηλικία			
	45	35	25	<18
1. TC (mg/dl)	>290	>270	>240	>220
ή LDL-C (mg/dl)	>205	>190	>170	>155
2. Απουσία δευτερευόντων αιτίων υπερχοληστερολαιμίας				

**Box 1: Dutch Lipid Network clinical criteria for diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)**

Criteria	Points
1. Family history: a first-degree relative (a parent, offspring or sibling of the patient) with known	
a) Premature* coronary and vascular disease	1
b) Plasma LDL-C concentration > 95th percentile for age and sex	
I) In an adult relative	1
II) In a relative < 18 years of age	2
c) Tendon xanthomata or arcus cornealis	2
2. Clinical history: patient has premature*	
a) Coronary artery disease	2
b) Cerebral or peripheral vascular disease	1
3. Physical examination of the patient	
a) Tendon xanthomata	6
b) Arcus cornealis in a patient < 45 years of age	4
4. LDL-C levels in patient's blood, mmol/L	
a) $\geq 8.5$	8
b) 6.5-8.4	5
c) 5.0-6.4	3
d) 4.0-4.9	1
5. DNA analysis showing a functional mutation in the <i>LDLR</i> or other HeFH-related gene	8

Diagnosis	Total points
Definite HeFH	> 8
Probable HeFH	6-8
Possible HeFH	3-5

Note: LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

\*If a male relative, < 55 years of age; if a female relative, < 60 years.

**Box 2: Simon Broome Register criteria for diagnosis of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH)**

**Criteria**

- A A plasma cholesterol measurement of either:
  - \* Total cholesterol > 7.5 mmol/L (adult patient) or > 6.7 mmol/L (child aged < 16 yr)
  - \* Low-density lipoprotein > 4.9 mmol/L (adult patient) or > 4.0 mmol/L (child aged < 16 yr)
- B Tendon xanthomas in the patient or any of the patient's first- or second-degree relatives\*
- C DNA-based evidence in the patient of mutation in *LDLR* or any other HeFH-related gene
- D Family history of myocardial infarction before the age of
  - \* 50 yr, in any first- or second-degree relative\*
  - \* 60 yr, in any first-degree relative\*
- E Family history of plasma total cholesterol measurements > 7.5 mmol/L in any first- or second-degree relative\*

Diagnosis	Criteria required
Definite HeFH	A + B or C
Probable HeFH	A + D or A + E

\*First-degree relation = parent, offspring or sibling; second-degree relation = grandparent, grandchild, nephew, niece or half-sibling.

Table 1: Low-density lipoprotein (LDL) cholesterol thresholds to diagnose heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) with 98% specificity in a patient, by degree of relatedness to his or her closest relative with known HeFH

Patient's age, yr	LDL cholesterol concentration, mmol/L			Average in general population
	Degree of relatedness to patient			
	First <sup>*</sup>	Second <sup>†</sup>	Third <sup>‡</sup>	
< 18	4.0	4.3	4.4	5.2
18-29	4.4	4.6	4.8	5.7
30-39	4.9	5.2	5.4	6.2
≥ 40	5.3	5.6	5.8	6.7

<sup>\*</sup>Parent, offspring or sibling.

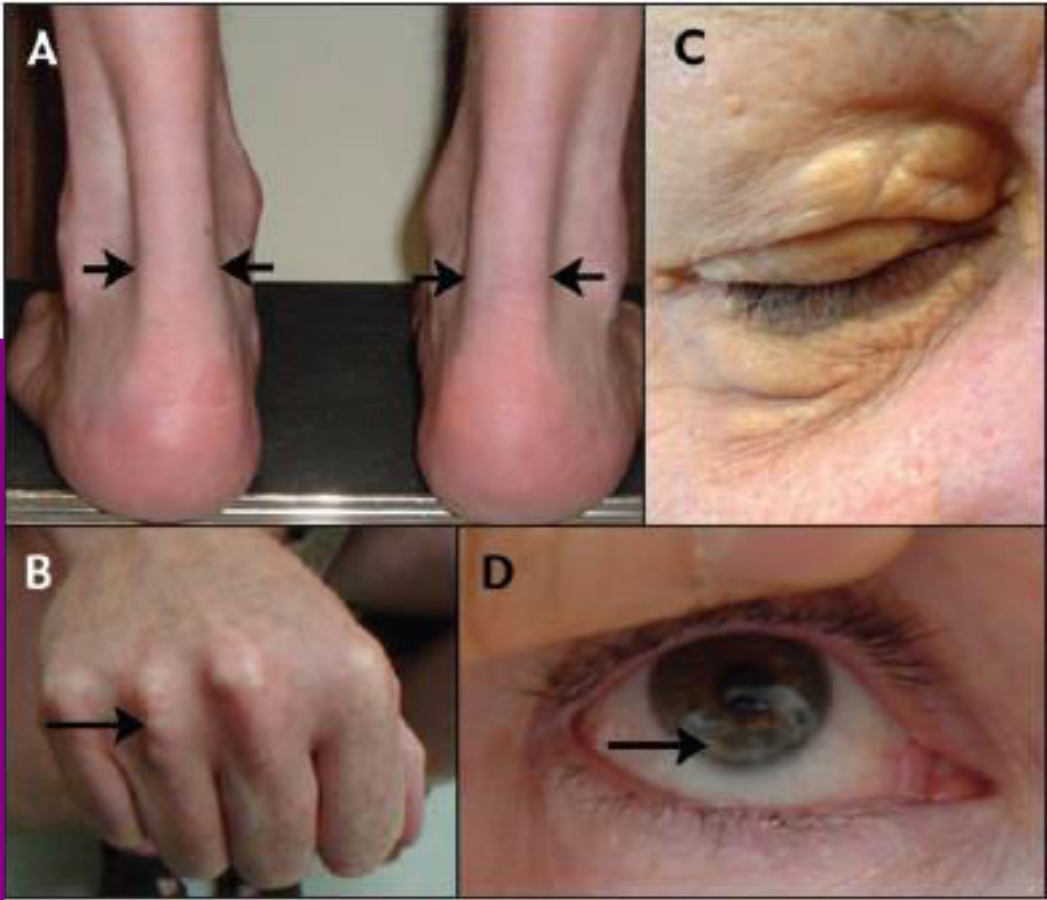
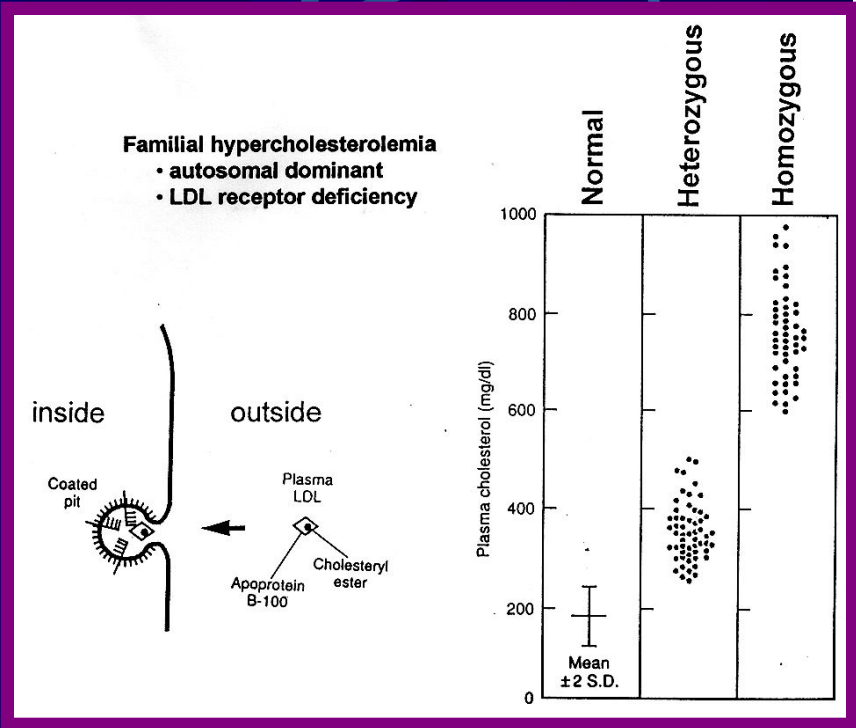
<sup>†</sup>Grandparent, grandchild, nephew, niece or half-sibling.

<sup>‡</sup>Great-grandparent, first cousin, great-grandchild.

Table 2: Performance of various diagnostic criteria in the prediction of HeFH-related DNA mutations in patients

Test	Sensitivity, %	Specificity, %
Biochemical only		
Utah MEDPED (families)		
Total cholesterol	63.4	73.4
LDL cholesterol	70.3	69.8
Clinical		
Dutch Lipid Network		
Definite	41.5	87.9
Probable	66.7	64.5
Possible	99.3	5.9
Simon Broome Register		
Definite	34.1	89.4
Possible	90.4	28.6

Note: HeFH = heterozygous familial hypercholesterolemia, MEDPED = Make Early Diagnosis to Prevent Early Deaths (Medical Pedigree project), LDL = low-density lipoprotein.



**Fig. 1:** Physical signs of heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), which result from cholesterol deposited within macrophages in specific sites. Tendinous xanthomas, for example, manifest first as thickening of, and later as deposits within, extensor tendons. A: Lateral borders of thickened Achilles' tendons are shown with arrows. B: Tendinous xanthomas can also occur in the extensor tendons of the hands (shown), feet, elbows and knees. C: Xanthelasmata are cholesterol deposits in the eyelids. D: Arcus cornealis results from cholesterol infiltration around the corneal rim (arrow). Deposits in and around the eye tend to be more specific for HeFH in people younger than 45 years; in elderly people, they are less likely to be associated with blood lipoprotein abnormalities, for instance in the case of arcus senilis.

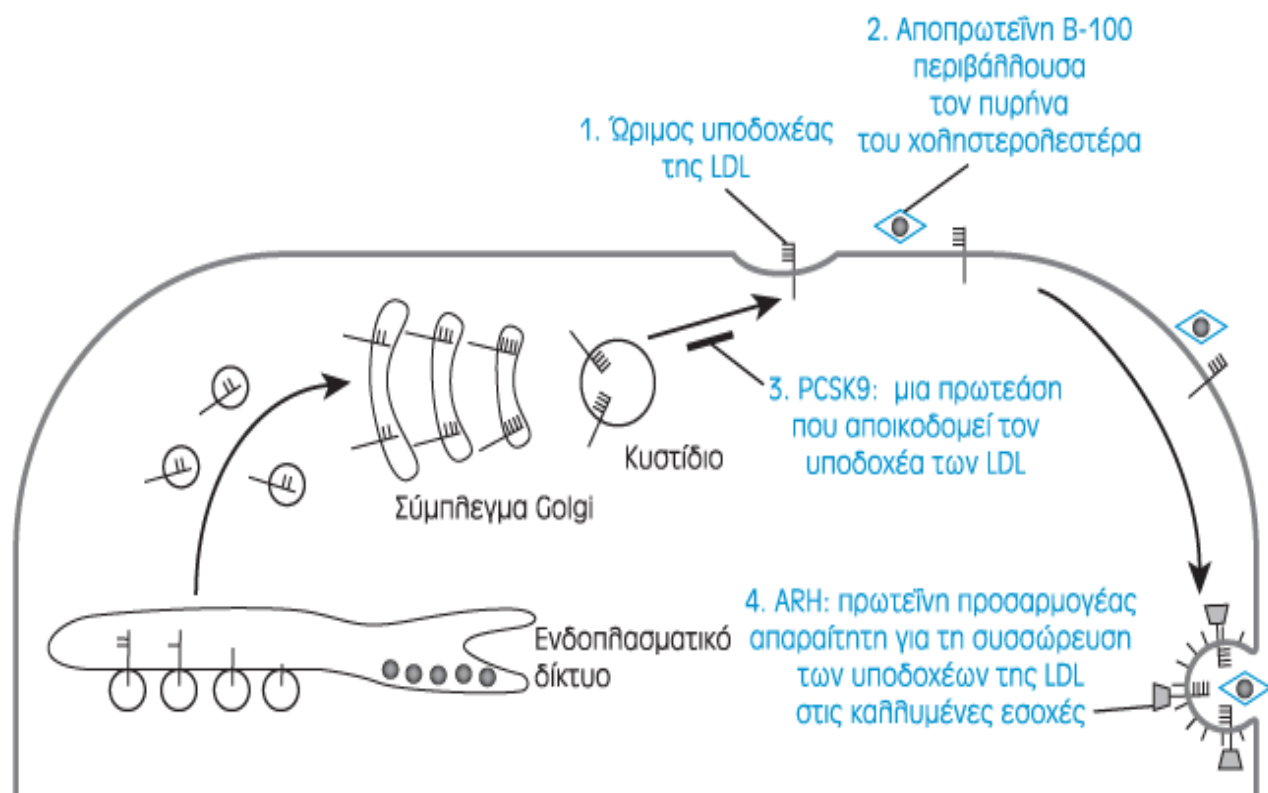
Some patients may report having observed cutaneous cholesterol deposition in response to a functional enquiry. People with HeFH have been known to undergo cosmetic eyelid surgery to remove xanthelasmata — even repeatedly, for lesions that continued to recur — without ever having had their plasma lipoprotein profiles determined.

Μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα της LDL (*LDLR*)

**Αίτια FH**

μεταλλάξεις στο γονίδιο *ApoB*

Μεταλλάξεις στο γονίδιο *PCSK9*



**Εικόνα 14** ■ Οι τέσσερις πρωτεΐνες που σχετίζονται με την οικογενή υπερκοηστερολαιμία. Ο υποδοχέας της LDL συνδέεται με την αποπρωτεΐνη B-100. Οι μεταλλάξεις στην περιοχή του υποδοχέα της LDL που συνδέεται με την αποπρωτεΐνη B-100 διαταράσσουν την πρόσδεση της LDL με τον υποδοχέα της, οδηγώντας σε μείωση της απομάκρυνσης της LDL-χοληστερόλης από το πλάσμα. Η συσσώρευση του συμπλόκου του υποδοχέα της LDL με την αποπρωτεΐνη B-100 στις καλυμμένες με κλαθρίνη εσοχές, απαιτεί την πρωτεΐνη προσαρμογέα ARH, που συνδέει τον υποδοχέα με το μηχανισμό ενδοκύττωσης των καλυμμένων εσοχών. Οι ομόζυγες μεταλλάξεις στην πρωτεΐνη ARH διαταράσσουν την ενδοκύττωση του συμπλόκου της LDL με τον υποδοχέα της με συνέπεια να μην απομακρύνεται η LDL. Η δράση της πρωτεάσης PCSK9 οδηγεί σε αποικοδόμηση του υποδοχέα της LDL (βλέπε κείμενο).

Πίνακας 5-5 ◀ Τα τέσσερα γονίδια που σχετίζονται με την οικογενή υπερκολιστερολαιμία

Μεταλλαγμένο Γονιδιακό Προϊόν	Πρότυπο Κληρονόμησης	Συχνότητα εμφάνισης	Επίπτωση της μετάλλαξης	Επίπεδα LDL-κολιστερόλης (φυσιολογικά επίπεδα ενήλικα: ~120mg/dL)
Υποδοχέας της LDL	Αυτοσωματικό επικρατές	Ετεροζυγώτες: 1/500 Ομοζυγώτες: 1/10 <sup>6</sup>	Απώλεια λειτουργίας	Ετεροζυγώτες: 350 mg/dL Ομοζυγώτες: 700 mg/dL
Αποπρωτεΐνη Β-100	Αυτοσωματικό επικρατές	Ετεροζυγώτες: 1/1000* Ομοζυγώτες: 1/10 <sup>6</sup> *	Απώλεια λειτουργίας	Ετεροζυγώτες: 270 mg/dL Ομοζυγώτες: 320 mg/dL
Πρωτεΐνη-προσαρμογέας ARH	Αυτοσωματικό υπολειπόμενο	Πολύ σπάνιο <sup>+</sup>	Απώλεια λειτουργίας	Ομοζυγώτες: 470 mg/dL
Πρωτεάση PCSK9	Αυτοσωματικό επικρατές	Πολύ σπάνιο	Ενίσχυση λειτουργίας	Ετεροζυγώτες: 225 mg/dL

\*Κυρίως σε άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής

<sup>+</sup>Κυρίως σε άτομα με καταγωγή από την Ιταλία ή τη Μέση Ανατολή

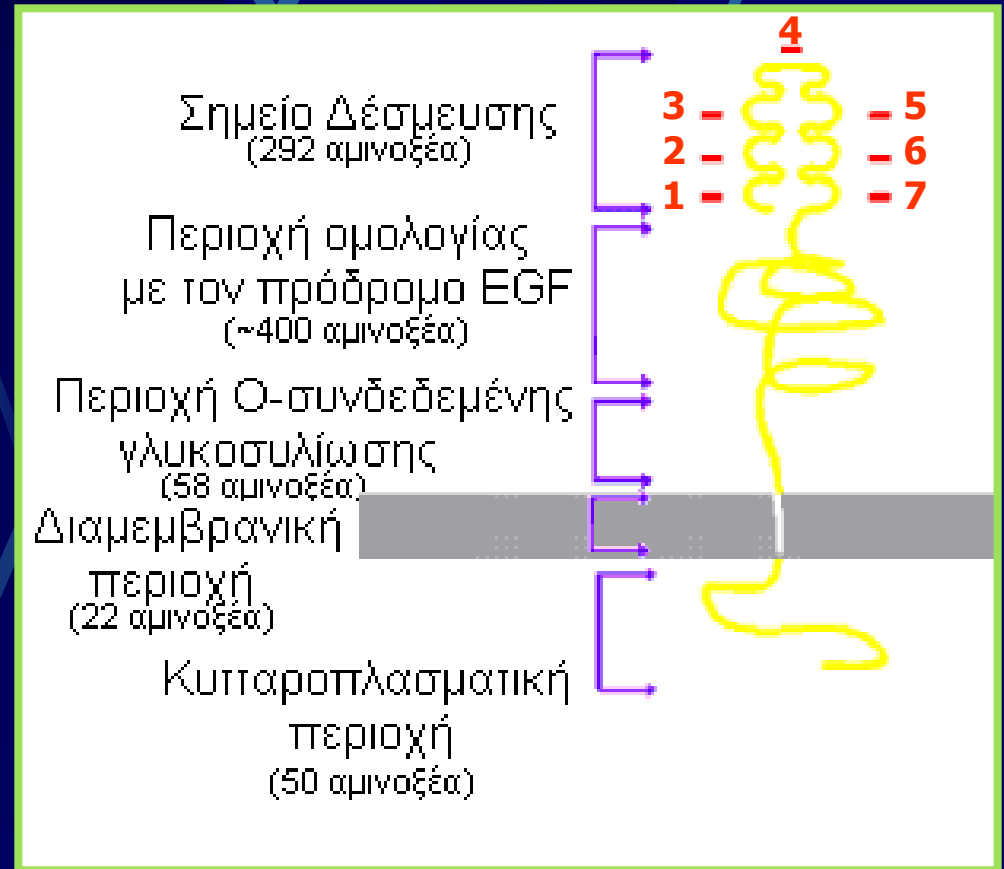
Μερικώς τροποποιημένο από: Goldstein JL, Brown MS: The cholesterol quartet. Science 292: 1310-1312, 2001.

# LDL-R

160KDa, 839 αμινοξέα

Χωρίζεται σε 5 περιοχές

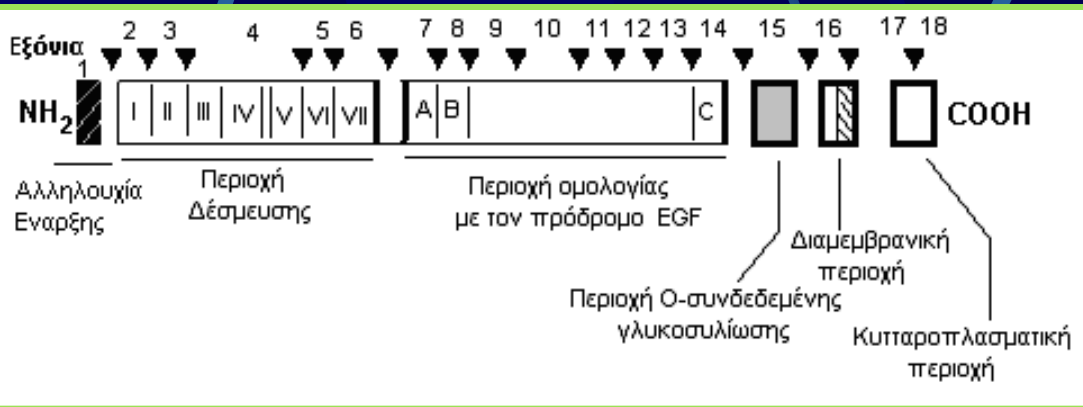
Προσλαμβάνει μόρια που φέρουν Apo-B ή Apo-E



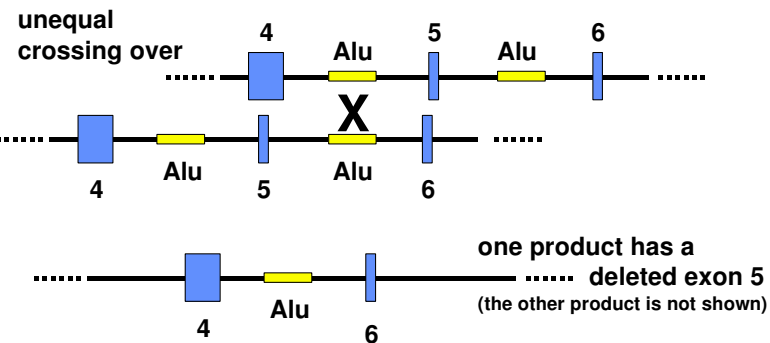
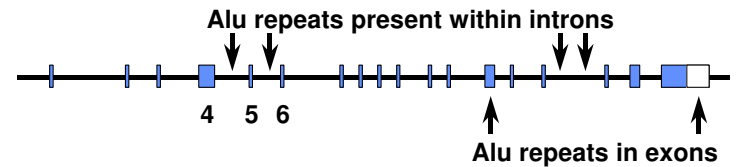


# Γονίδιο *LDLR*

19p13.1-3, 45Kb, 18 εξόνια

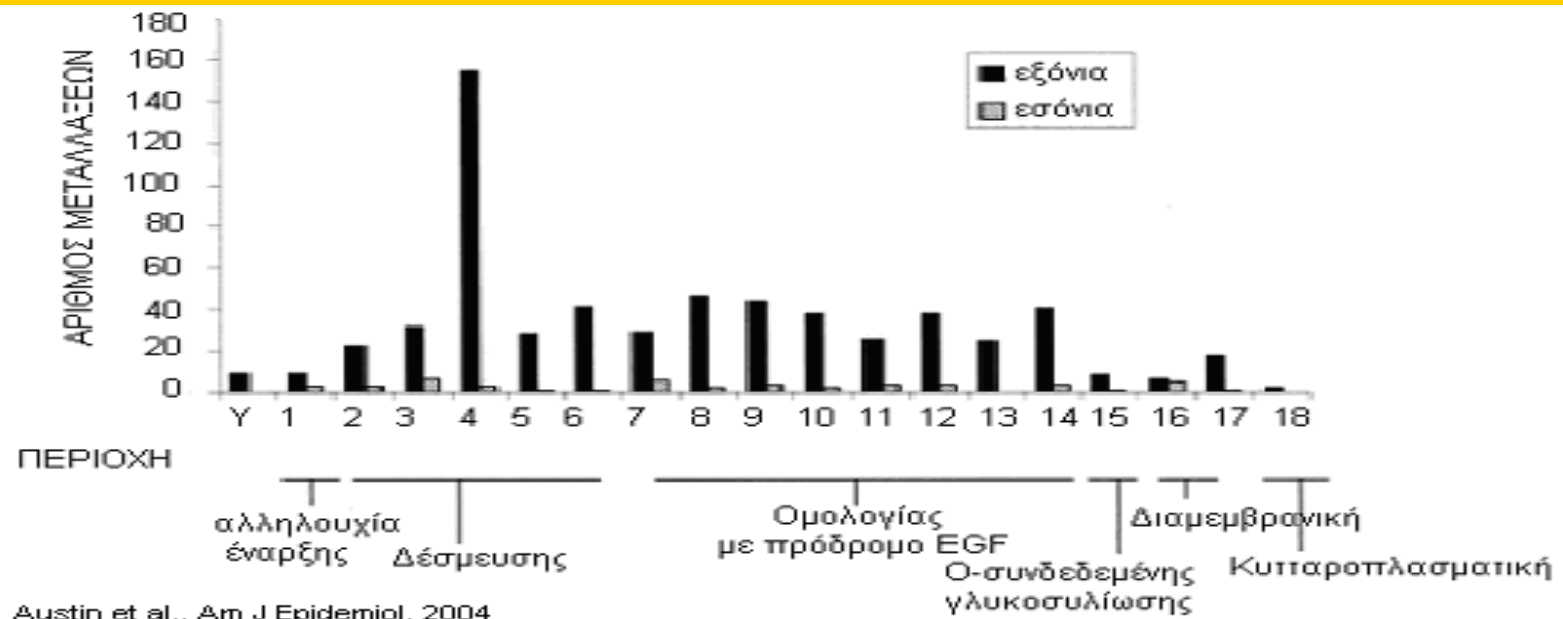


LDL receptor gene

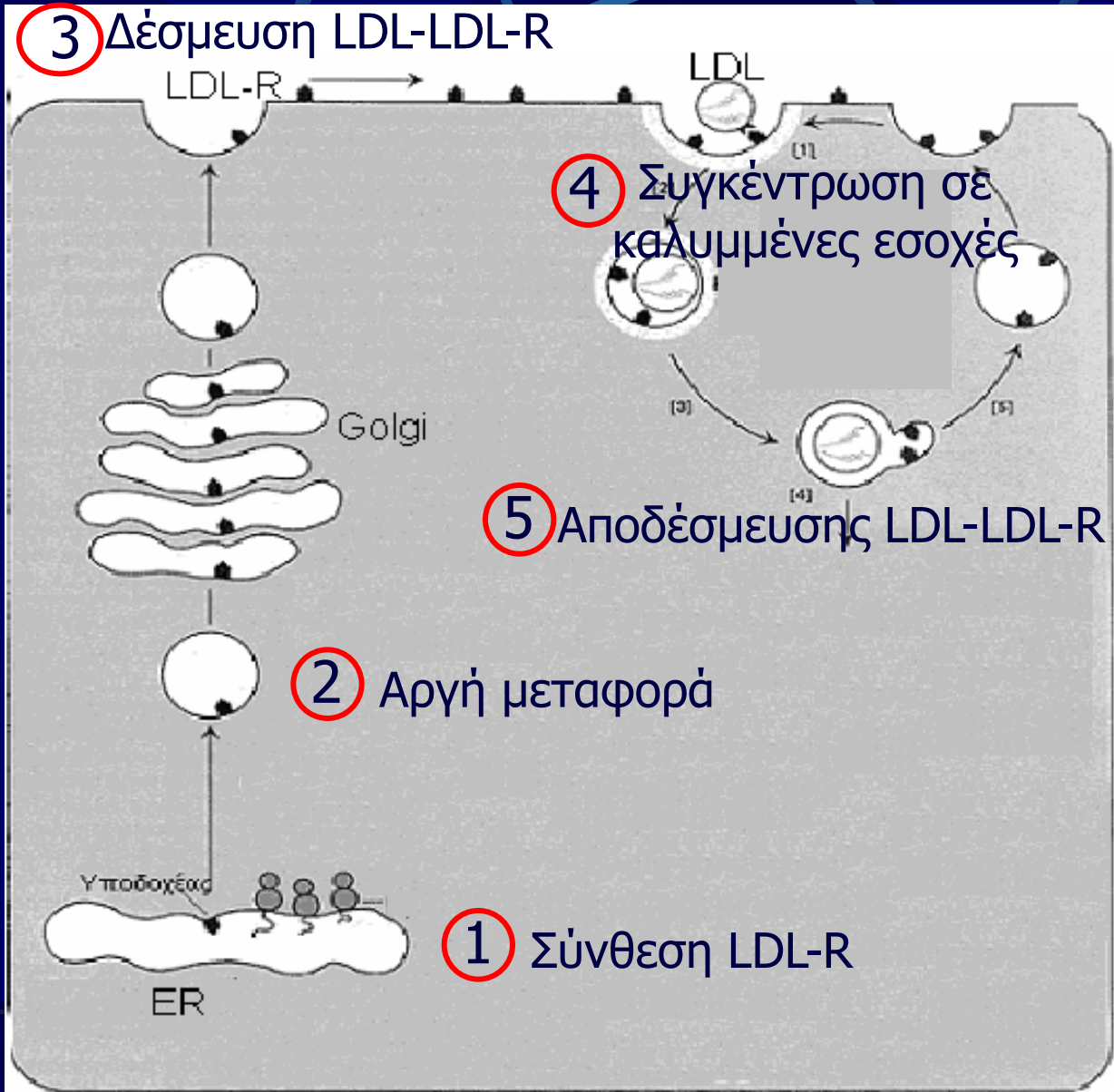


# Μεταλλάξεις στον *LDLR*

- Πάνω από 1600
- 58.9% παερμηνεύσιμες
- 11.1% ανερμηνεύσιμες
- 13% μεγάλες ανακατατάξεις
- 6.6% μεταξύ εσονίων-εξονίων

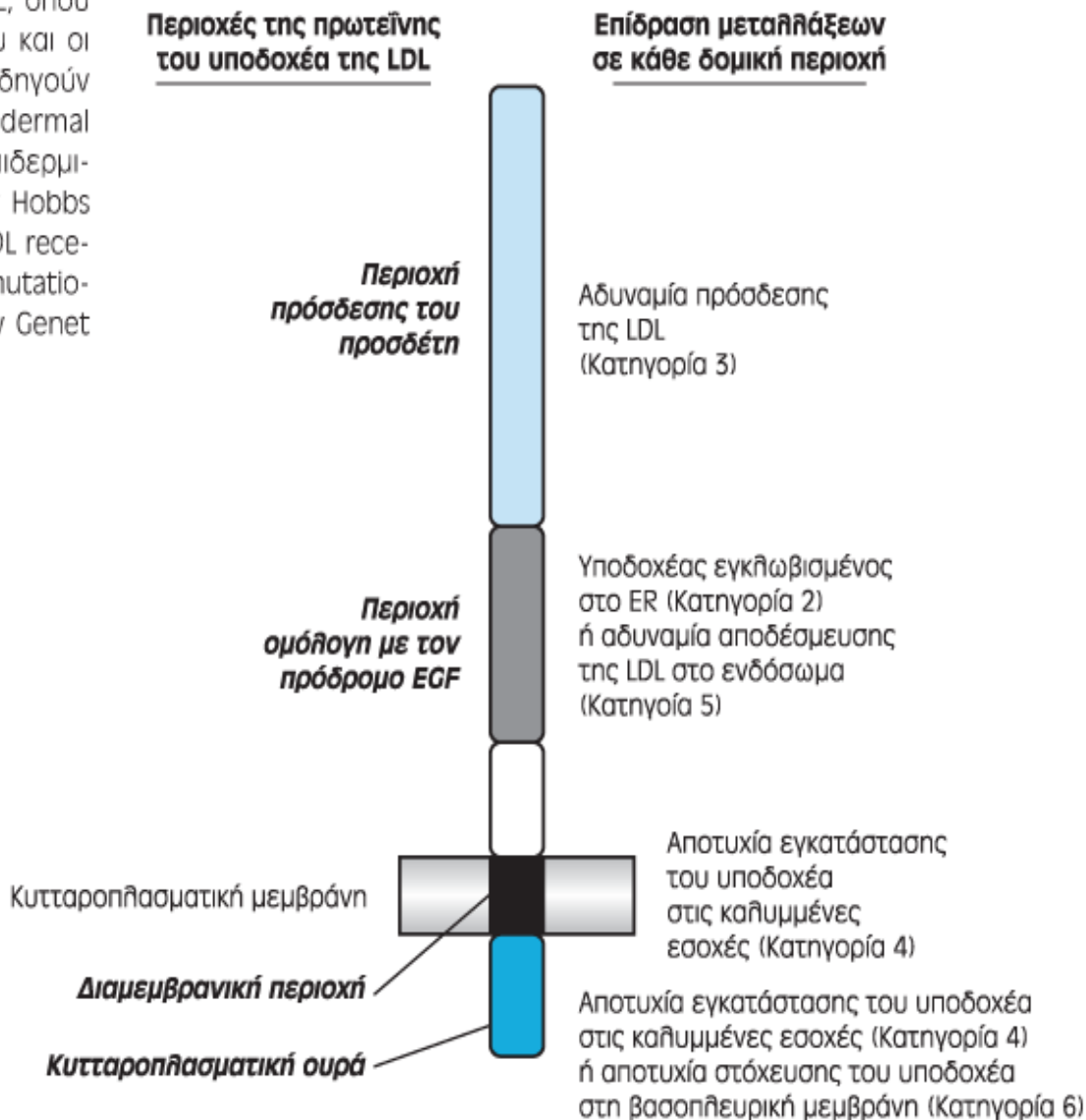


# Κατηγορίες *LDLR* Μεταλλάξεων

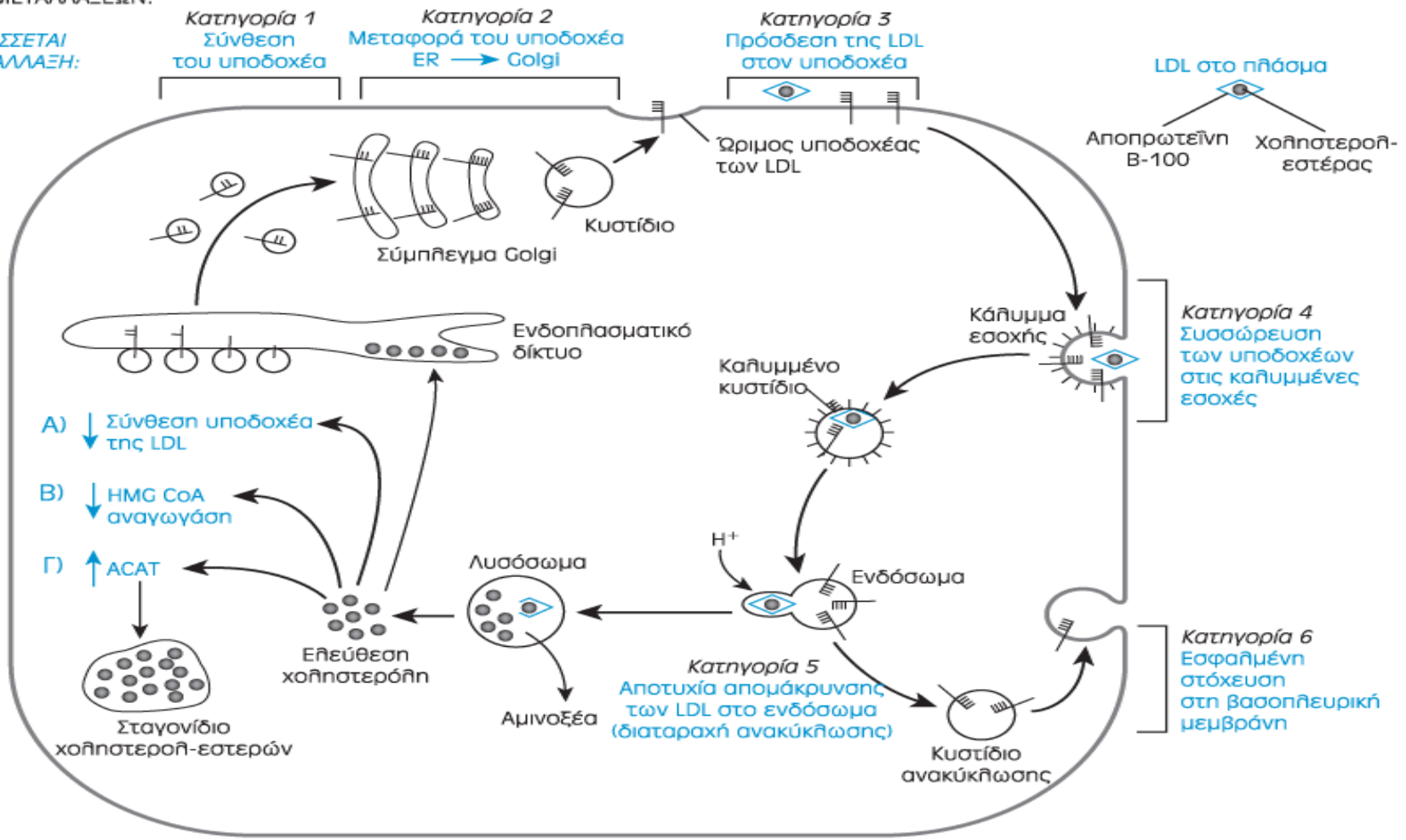


Φαινότυπος ελαττωματικού (2-30%)  
ή αρνητικού υποδοχέα (<2%)

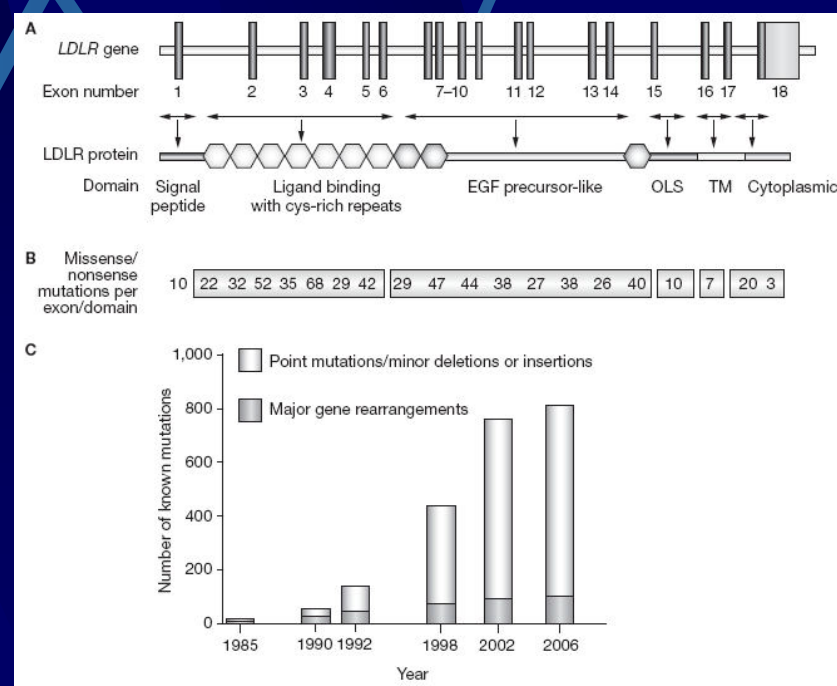
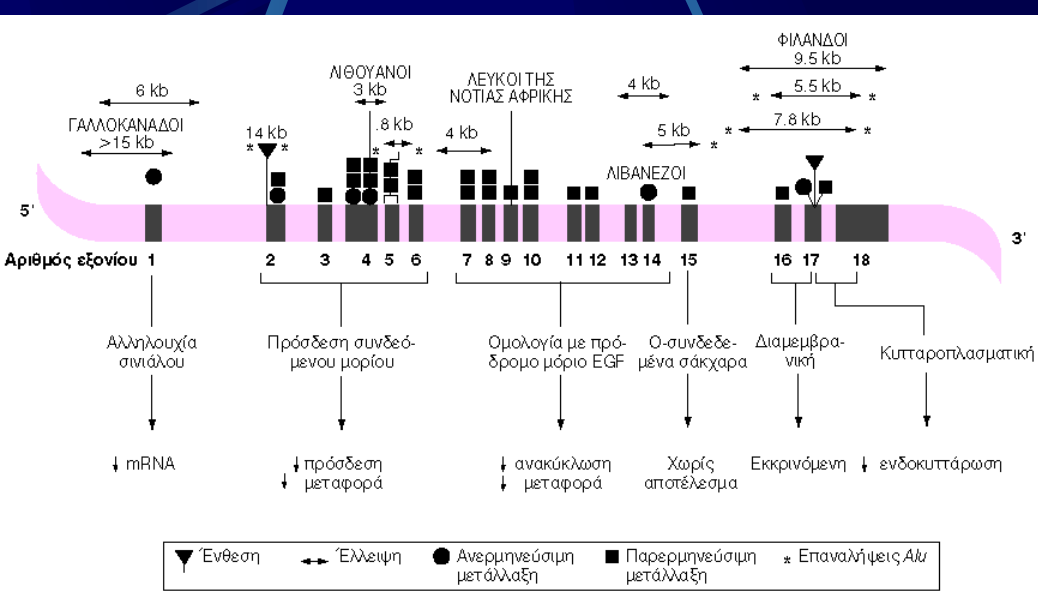
**Εικόνα 16** ■ Η δομή του υποδοχέα της LDL, όπου απεικονίζονται οι πέντε δομικές περιοχές του και οι επιπτώσεις των μεταλλάξεων σε αυτές, που οδηγούν σε οικογενή υπερκολληστερολαιμία. EGF: Epidermal growth factor, αυξητικός παράγοντας των επιδερμικών κυττάρων (Βασισμένο σε ένα σχήμα των Hobbs HH, Russell DW, Brown MS, Goldstein JL: The LDL receptor locus and familial hypercholesterolemia: mutational analysis of a membrane protein. Annu Rev Genet 24: 133-170, 1990).



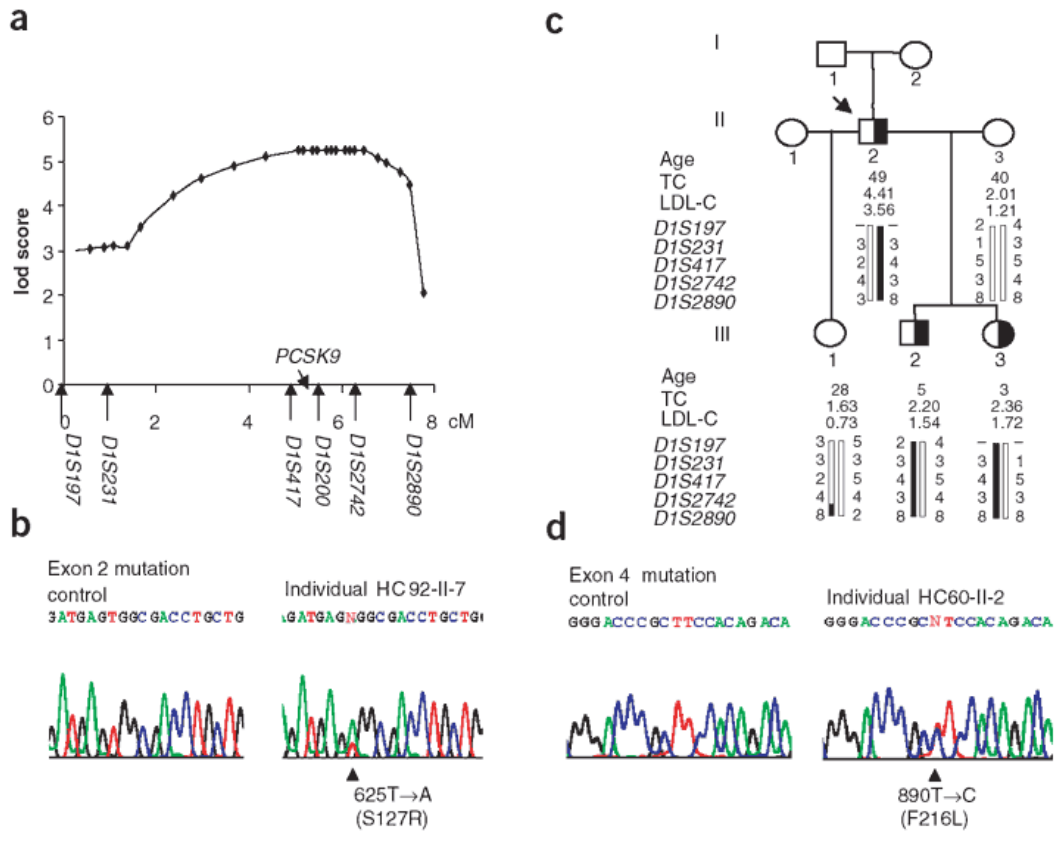
ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΕΩΝ:  
**ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΟΥ ΔΙΑΤΑΡΑΣΣΕΤΑΙ ΑΠΟ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ:**



**Εικόνα 17** Η κυτταρική βιοχημεία και ο βιοχημικός ρόλος του υποδοχέα της LDL και οι έξι κατηγορίες μεταλλάξεων που τροποποιούν τη λειτουργία του. Ο υποδοχέας της LDL, μετά τη σύνθεσή του στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER), μεταφέρεται στο σύστημα Golgi και στη συνέχεια στην κυτταρική μεμβράνη. Οι φυσιολογικοί υποδοχείς εντοπίζονται σε εσοχές καλυμμένες με κλαθρίνη, οι οποίες εγκοιλώνονται σχηματίζοντας καλυμμένα κυστίδια και, στη συνέχεια, ενδοσώματα, τις πρόδρομες μορφές των λυσοσωμάτων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η ενδοκυττάρια συσσώρευση της ελεύθερης χοληστερόλης εμποδίζεται γιατί η αύξηση της ελεύθερης χοληστερόλης (A) μειώνει το σχηματισμό υποδοχέων της LDL, (B) ελαττώνει την εκ νέου σύνθεση της χοληστερόλης και (Γ) αυξάνει την αποθήκευση εστέρων χοληστερόλης. Ο βιοχημικός φαινότυπος κάθε κατηγορίας μεταλλάξεων αναλύεται στο κείμενο. ACAT: ακυλοτρανσφεράση του ακυλο-συνενζύμου A προς χοληστερόλη, αναγωγή HMG-CoA: αναγωγή του 3-υδροξυ-3-μεθυλο-γλουτάριου-συνενζύμου A (Τροποποιημένο από: Brown MS, Goldstein JL: The LDL receptor and HMG-CoA reductase-two membrane molecules that regulate cholesterol homeostasis. Curr Top Cell Regul 26:3-15, 1985).



# Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia



•PCSK9, κωδικοποιεί μία proprotein convertase subtilisin/kexin type 9a, πρωτεΐνη που ανήκει στην υποοικογένεια των πρωτεϊνών K των subtilase. Συμμετέχουν στην ωρίμανση των SREBP.

•PCSK9 μεταλλάξεις εξηγούν το 12.5% των οικογενειών με υπερχοληστερολεμία.

•Η υπερχοληστερολεμία οφείλεται σε ένα μετα-μεταγραφικό γεγονός που προκάλεσε μείωση στον LDL-R πριν την ενδοκυττάρωση και την ανακύκλωση του υποδοχέα.

Πίνακας 6 ▲ Συχνές παραλλαγές της PCSK9 που σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα LDL-cholesterolemia

Παραλλαγή	Συχνότητα των ετεροζυγωτών στον πληθυσμό	Μέση μείωση της LDL-cholesterolemia	Επίδραση στη συχνότητα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου
Tyr124Stop ή Cys679 Stop	Αφρο-Αμερικανοί: 2,6%	28% (38mg/dL)	Μείωση 90%
Arg46Leu	Καυκάσιοι: 3,2%	15% (20mg/dL)	Μείωση 50%

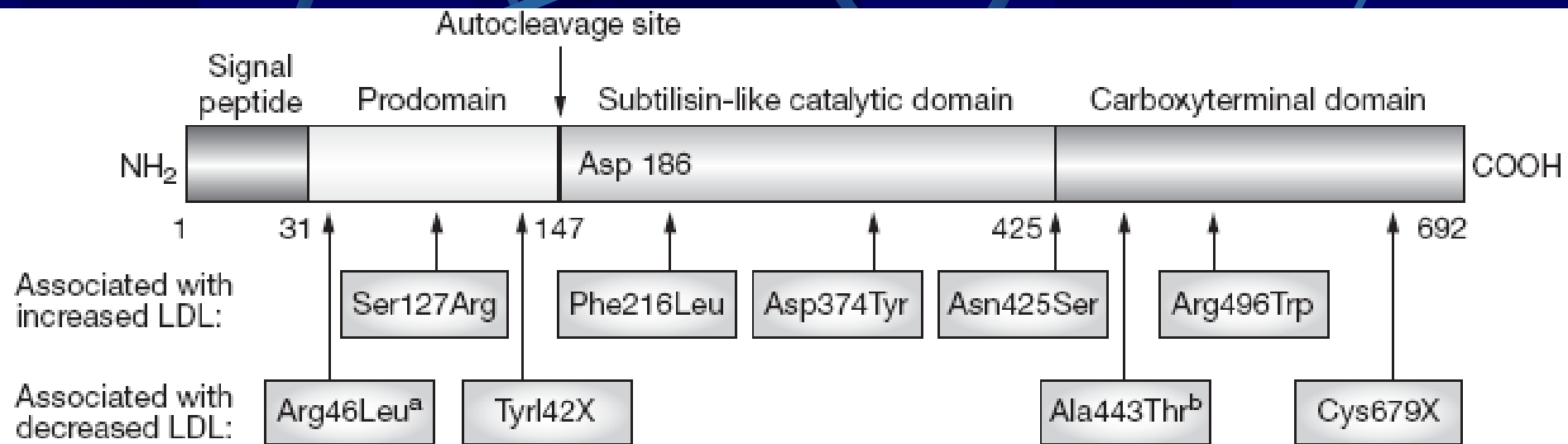
Από: Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Hobbs H: Sequence variants in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. N Eng J Med 354: 1264-1272, 2006.



# Οικογενής ΑποΒ υπερχοληστερολεμία (FDB)

- Στα μέσα της δεκαετίας του 80 οι Grundy et al., δείξαν ότι η ανακύκλωση της LDL είχε μειωθεί σε άτομα που δεν είχαν όλα τα διαγνωστικά κριτήρια της FH
- Με την ομάδα των Innerarity et al., βρέθηκε ότι η πρόσδεση της LDL στον υποδοχέα είχε μειωθεί
- Το μοριακό αίτιο ήταν μεταλλάξεις στον πρωτεϊνικό προσδέτη ΑποΒ, κατά την σύνδεση του με τον υποδοχέα
- Η πιο συχνή μετάλλαξη είναι η Arg3500Gln (2-5% στην Ευρώπη) και η Arg3500Trp στους Κινέζους
- Στους Ευρωπαίους η μετάλλαξη κληρονομήθηκε από ένα κοινό πρόγονο που έζησε 6750 χρόνια πριν.
- Τα συμπτώματα είναι πιο ήπια από την FH

# PCSK9



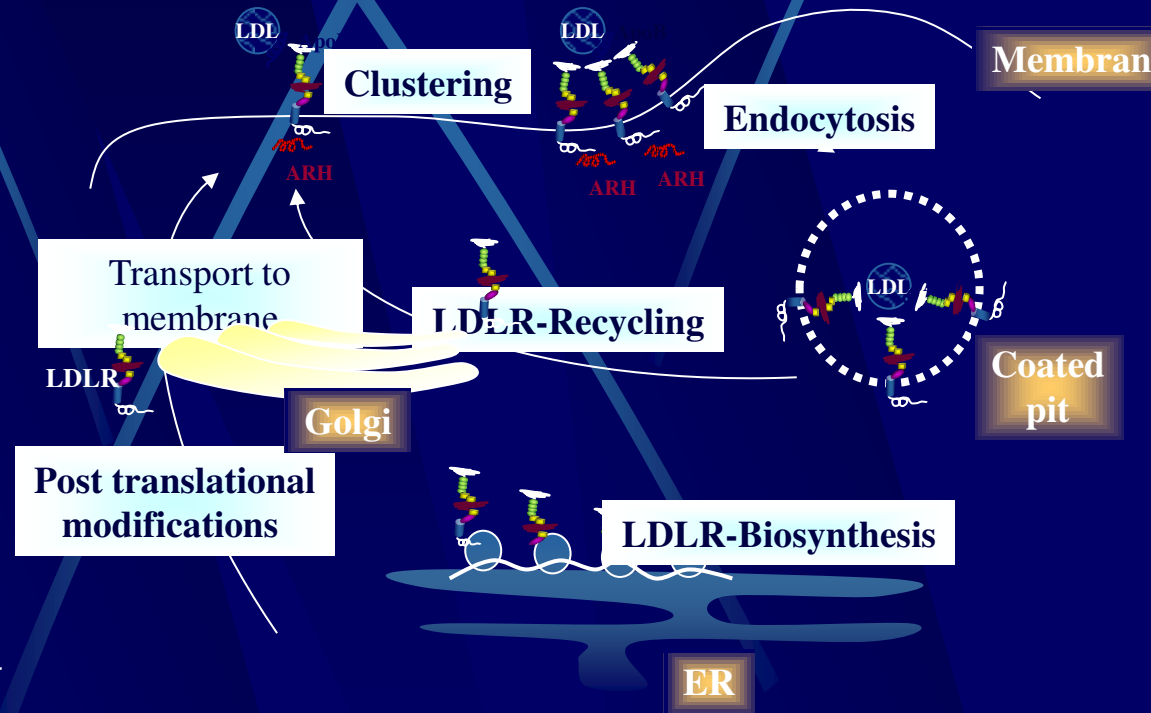
**Figure 6** PCSK9 variants associated with plasma LDL cholesterol concentration. Diagram of the PCSK9 protein, showing the position of the domains with homology to the prodomain and the catalytic domain (with the Asp–His–Ser catalytic triad) of the subtilisin family of proprotein convertases. The third domain has no known homology. Immediately below the protein are indicated the variants that cosegregate with hypercholesterolemia in familial hypercholesterolemic families; the evidence of pathogenicity is stronger for the variants in bold type. Below these are shown the variants for which there is convincing evidence that they are significantly associated with lower than normal plasma LDL cholesterol levels.<sup>59</sup> <sup>a</sup>Only associated with low cholesterol in whites. <sup>b</sup>Only associated with low cholesterol in American blacks homozygous for the variant.

# Αυτοσωμική υπολλειπόμενη υπερχοληστερολεμία (ARH)

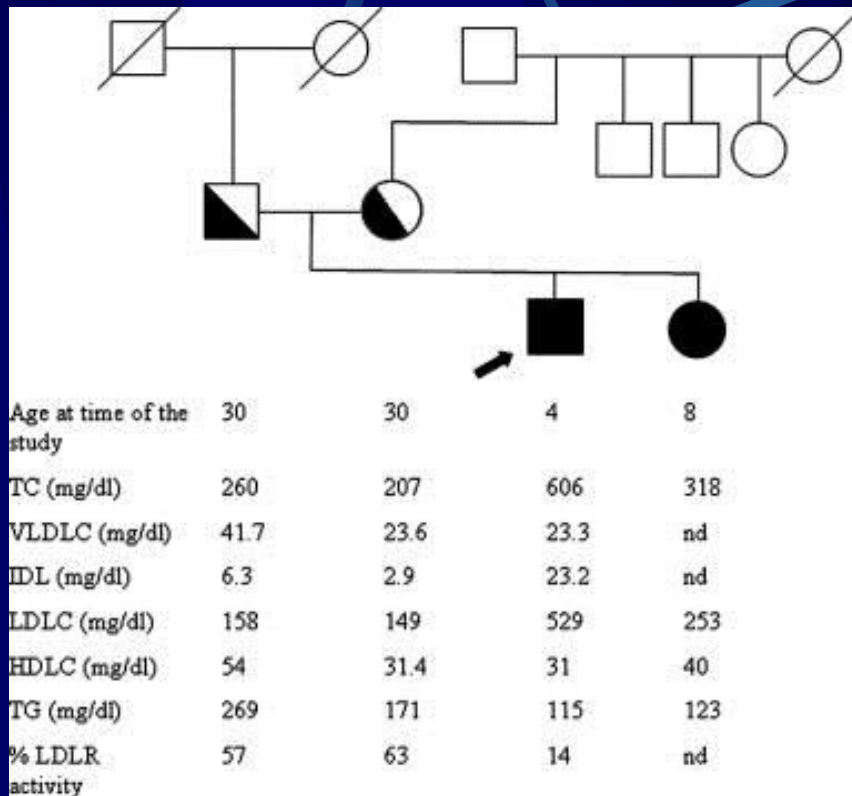
- Το γονίδιο έχει εντοπιστεί στη χρωμοσωμική περιοχή 1p36–35 και κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη προσαρμογέα 308 αμινοξέων, η οποία περιέχει μία περιοχή δέσμευσης φωσφοτυροσίνης. Τέτοιες περιοχές δεσμεύουν FXNPXY αλληλουχίες στο κυτταροπλασματικό άκρο της πρωτεΐνης του LDL-R

- Όπως και ο LDL-R, η ARH πρωτεΐνη δεσμεύεται στο σύμπλεγμα των κυστιδίων κλαθρίνης. Ελαττωματική ARH προκαλεί προβλήματα στην ενδοκυττάρωση του LDL-R

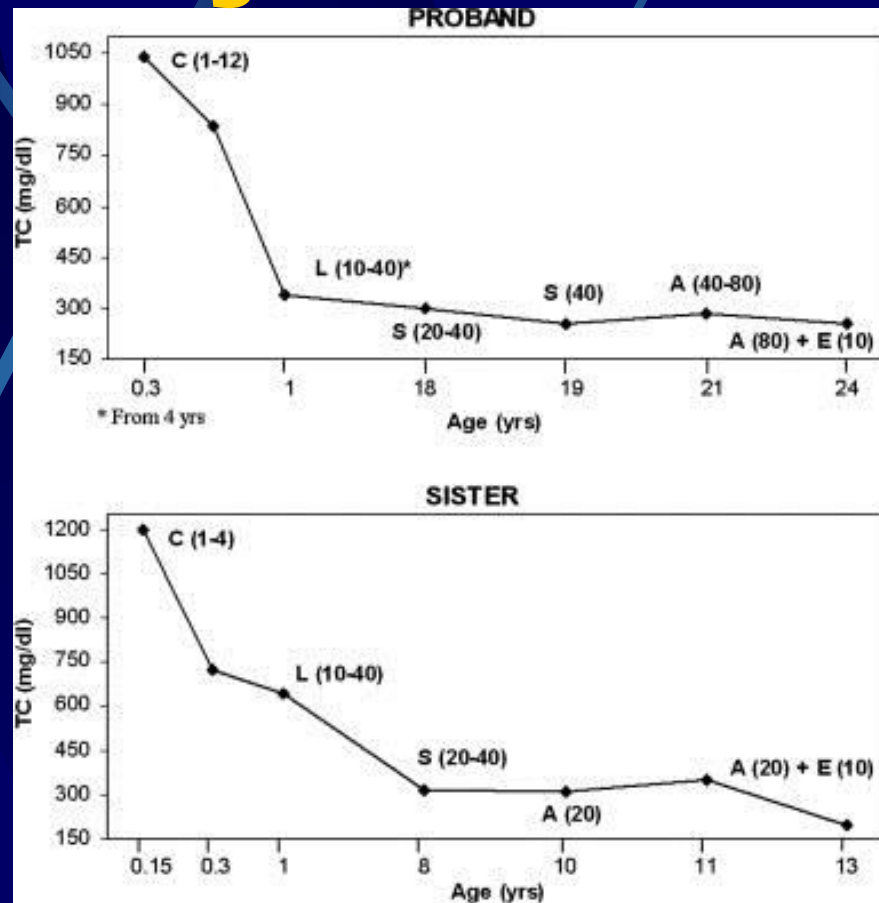
- Τα ομόζυγα ARH σε σχέση με τους ομόζυγους LDL-R παρουσιάζουν στα όρια του φυσιολογικού τα επίπεδα λιπιδίων κατά τη διάρκεια της κήσης, σε αντίθεση με τα 5-9 φορές αυξημένα στους LDL-R ομόζυγους, λιγότερα αυξημένα επίπεδα LDL-C, βραδύτερη δημιουργία αθηρωματικών πλακών, μεγαλύτερα ξανθώματα και καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με στατίνη και υψηλότερα επίπεδα HDL σε σχέση με τους LDL-R ομόζυγους



# ARH family



The proband is a 24-year-old man who was first diagnosed with severe hypercholesterolemia (1040 mg/dl) at 4 months of age. At that time, the presence of tuberous xanthomas in knees and heels was recorded.



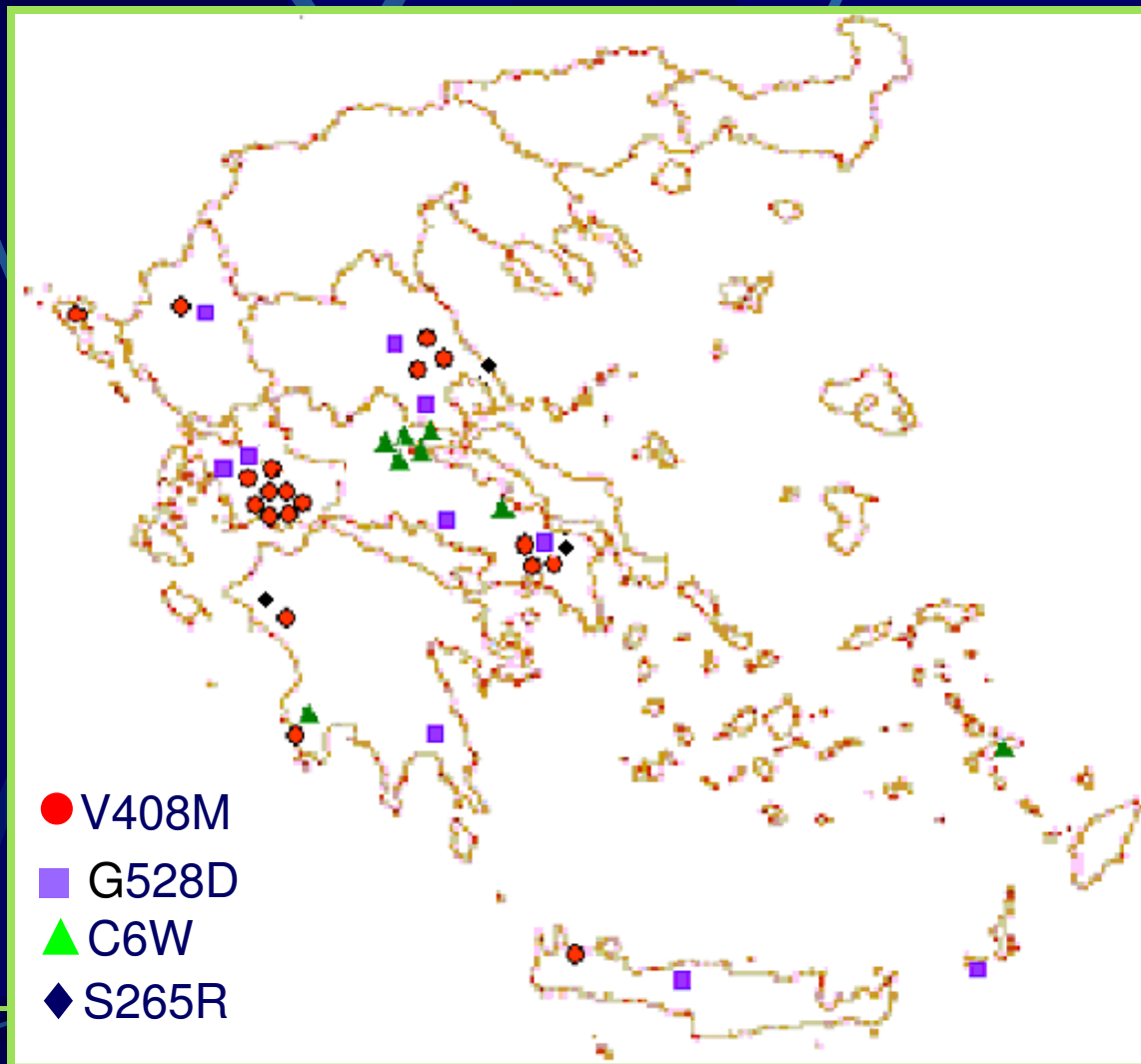
Changes of total cholesterol (TC) in the proband and his sister (proband 2) during therapy. C, cholestyramine (g/day); L, lovastatin (mg/day); S, simvastatin (mg/day); A, atorvastatin (mg/day); E, ezetimibe (mg/day).

# Γεωγραφική Κατανομή *LDLR* Μεταλλάξεων

Οι V408M, G528D, C6W, S265R έχουν μεγαλύτερη συχνότητα (73% ασθενών με μετάλλαξη ήταν φορείς για μια από αυτές) και παρουσιάζουν γεωγραφική κατανομή

Οι ίδιες μεταλλάξεις βρέθηκαν με μεγάλη συχνότητα και σε άλλες μελέτες

Η G571E είναι υπεύθυνη για όλα τα περιστατικά FH στα Ιωάννινα (founder)



# Ο τύπος της μετάλλαξης στον *LDLR* επηρεάζει τα επίπεδα λιπιδίων

Δείκτης	Ελαττωματικού Υποδοχέα	Αρνητικού Υποδοχέα	P	$\beta \pm SE^*$	P*	R <sup>2</sup> *
TC	<b>298.3±47.1</b>	<b>333.3±66.0</b>	0.08	-44.05±28.47	<b>0.044</b>	<b>0.20</b>
LDL-C (mg/dL)	<b>230.6±45.8</b>	<b>264.9±60.8</b>	0.058	-39.05±26.02	<b>0.024</b>	<b>0.23</b>
HDL-C (mg/dL)	47.7±17.2	46.3±14.7	-	-8.48±6.43	-	
TG (mg/dL)	124.6±70.4	116.5±51.6	-	8.47±15.59	-	
Apo-AI (mg/dL)	143.8±26.3	137.0±54.8	-	-2.29±8.36	-	
Apo-B (mg/dL)	181.7±28.6	195.4±52.6	-	-10.55±22.89	-	

\*Μοντέλο Πολλαπλής Παλινδρόμησης στο οποίο έχει γίνει προσαρμογή για ηλικία, φύλο και BMI

Οι τιμές λιπιδίων παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ±TA

# Ο τύπος της μετάλλαξης στον *LDLR* επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης ξανθωμάτων

Ομάδα	Παράγοντας	Συχνότητα	OR	95% CI	P
Ελαττωματικού υποδοχέα	ΞΤ+	1/15	<b>5.96</b>	<b>0.984-1.1</b>	<b>0.1</b>
	ΞΤ-	14/15			
Αρνητικού Υποδοχέα	ΞΤ+	10/36	0.11	0.335-32.35	0.307
	ΞΤ-	26/36			
Ελαττωματικού υποδοχέα	CAD+	2/15	2.6	0.439-15.407	0.293
	CAD-	13/15			
Αρνητικού Υποδοχέα	CAD+	9/36			
	CAD-	27/36			
Ελαττωματικού υποδοχέα	ΓΕ+	2/15			
	ΓΕ-	13/15			
Αρνητικού Υποδοχέα	ΓΕ+	9/36			
	ΓΕ-	26/36			

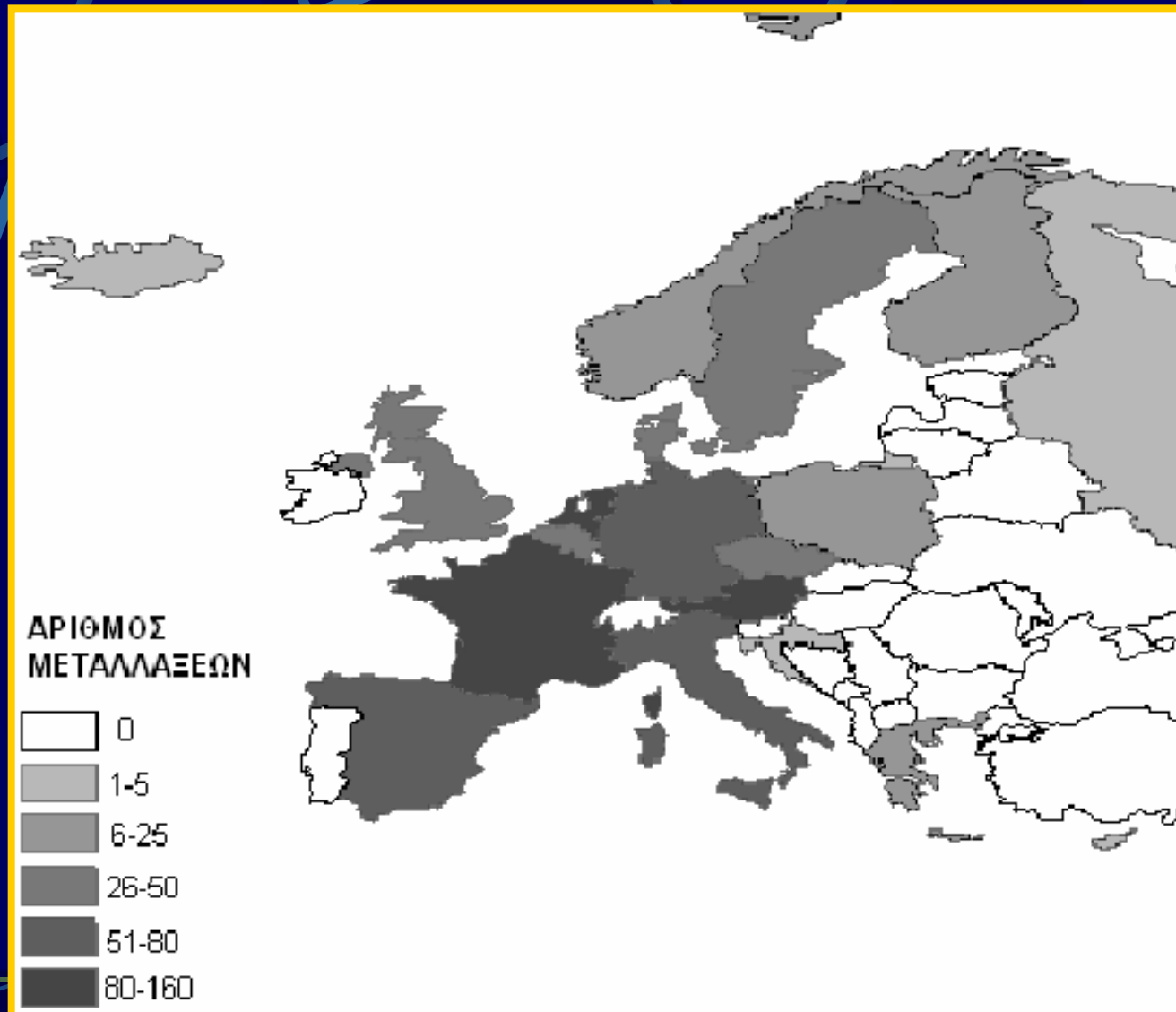
Μοντέλο Λογιστικής Παλινδρόμησης στο οποίο έχει γίνει προσαρμογή για \*ηλικία, \*\*ηλικία, φύλο και BMI.

# Η παρουσία μετάλλαξης στον *LDLR* επηρεάζει τη συχνότητα εμφάνισης CAD

Ομάδα	Παράγοντας	Συχνότητα	OR	95% CI	P
ΑΠΟΥΣΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ Σ	ΞΤ+	19/80	1.13	0.51-2.51	0.75*
	ΞΤ-	71/80			
ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ Σ	ΞΤ+	13/62			
	ΞΤ-	49/62			
ΑΠΟΥΣΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ Σ	CAD+	12/94	2.03	0.78-5.25	0.14**
	CAD-	82/94			
ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ Σ	CAD+	13/62			
	CAD-	49/62			
ΑΠΟΥΣΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ	ΓΕ+	16/75	0.93	0.40-2.15	0.88*
	ΓΕ-	59/75			
Συρροσαρμολή για *ηλικία, **ηλικία, φύλο και ΒΜΙ.					
ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ Σ	ΓΕ+	13/65			
	ΓΕ-	49/65			



# Επίπεδα ετερογένειας ως προς τις μεταλλάξεις *LDLR* στην Ευρώπη



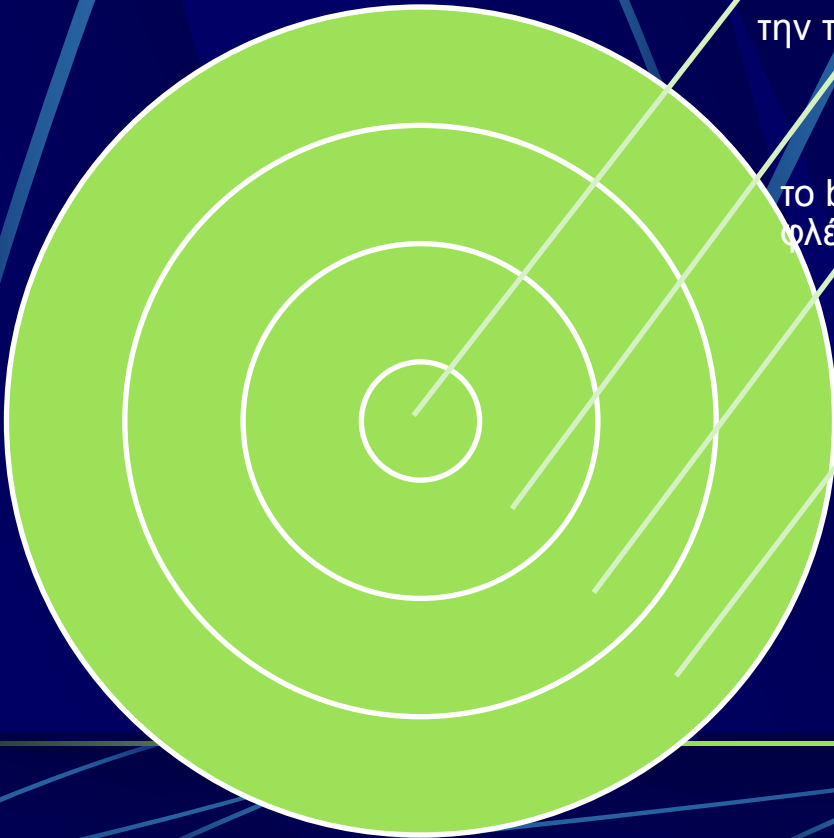
# Θεραπεία της FH

Φαρμακευτική και διαιτητική αγωγή, στις οποίες ανταποκρίνονται κυρίως οι ετεροζυγώτες

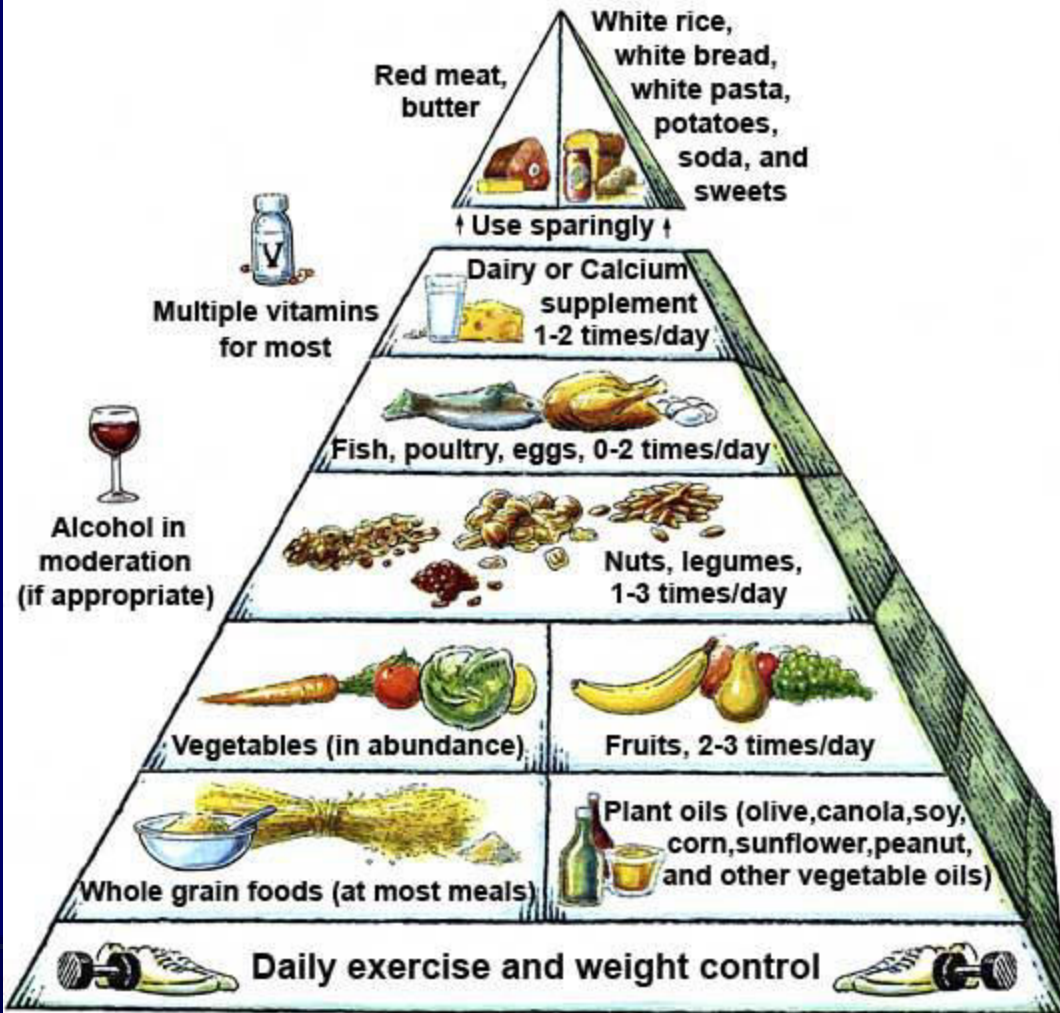
την πλασμαφαίρεση, LDL-αφαίρεση

το bypass του ειλεού την αναστόμωση της πυλαίας φλέβας,

τη μεταμόσχευση ήπατος και τη γονιδιακή θεραπεία. Τα δύο τελευταία είδη είναι ιδιαίτερα κατάλληλα για τους ομοζυγώτες.



# Δίαιτα



Ο κύριος στόχος της διαιτητικής αγωγής σε ετερόζυγα άτομα με FH είναι η μείωση της LDL-C του πλάσματος. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί αυξάνοντας τη δραστηριότητα του LDLR, καθώς και μειώνοντας την ηπατική σύνθεση χοληστερόλης. Σημαντική επίδραση στους δύο παραπάνω παράγοντες έχει η χοληστερόλη και το κορεσμένο λίπος της διαίτας, που μειώνουν τη δραστηριότητα του LDLR και εμποδίζουν την απομάκρυνση της LDL από το πλάσμα.

Περίπου το 40% της διαιτητικής χοληστερόλης απορροφάται, ενώ το υπόλοιπο 60% αποβάλλεται με τα κόπρανα. Συνεπώς η χοληστερόλη των τροφών προστίθεται σε αυτήν που συντίθεται από το σώμα. Μέρος της χοληστερόλης απεκκρίνεται στη χολή και τελικά στα κόπρανα, είτε ως αυτούσια, είτε ως συστατικό των χολικών αλάτων

Η αύξηση της ηπατικής χοληστερόλης θα μειώσει τον αριθμό των LDLRs και συνεπώς θα αυξηθούν τα επίπεδα LDL στο πλάσμα. Αντίθετα, η μείωση της διαιτητικής χοληστερόλης θα αυξήσει τον αριθμό των LDLRs στο ήπαρ, θα αυξήσει τη δέσμευση της LDL στους υποδοχείς της και συνεπώς θα μειώσει τα επίπεδα της στο πλάσμα.

# Φαρμακευτική αγωγή

Το επιθυμητό αποτέλεσμα της θεραπείας είναι η μείωση της LDL-C σε <math><130-160\text{mg/dl}</math> σε άτομα που δεν έχουν εμφανίσει ακόμα καρδιαγγειακά προβλήματα και σε <math><100\text{mg/dl}</math> σε άτομα που έχουν εμφανίσει. Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται κυρίως είναι οι στατίνες (αναστολείς της HMG-CoA αναγωγάσης), οι ρητίνες (χολεστυραμίνη, κολεστιπόλη) και το νικοτινικό οξύ.

Από τα παραπάνω φάρμακα τα πιο αποτελεσματικά είναι οι στατίνες. Συγκεκριμένα σε μία έρευνα που έγινε για να συγκριθεί η αποτελεσματικότητά τους βρέθηκε ότι οι ρητίνες μείωσαν την LDL-C κατά 23-36% σε δόσεις 4-6 κουταλιές/ημέρα, αλλά μόνο στο 10-15% των ασθενών. Το νικοτινικό οξύ σε δόσεις 3-6gr/ημέρα προκάλεσε μείωση μέχρι και 30%, αλλά η πλειονότητα των ασθενών παρέμειναν υπερχοληστερολαιμικοί. Τέλος για τις στατίνες στις οποίες η αποτελεσματικότητα μπορεί να μεταβάλλεται με τη δόση παρατηρήθηκε μείωση της LDL-C κατά 20-45%.

# Φαρμακευτική αγωγή

Πρόσφατες δημοσιευμένες κλινικές δοκιμές φάσης I και II, με την εφαρμογή ανθρώπινων μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης PCSK9, έδωσαν ξεκάθαρα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, δείχνοντας ότι αναστέλλοντας την PCSK9, είναι μία πολύ αποτελεσματική μέθοδος για την μείωση των επιπέδων της LDL-χοληστερόλης (Stein and Raal, 2014).

Ένα άλλο καινούργιο φάρμακο, το οποίο πρόσφατα πήρε έγκριση από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων της Αμερικής (Food and Drug Administration:FDA) για την θεραπεία της ομόζυγης FH, είναι το Mipomersen, ένα ολιγονουκλεοτίδιο αντίστροφης συμπληρωματικότητας (antisense). Η αλληλουχία του είναι συμπληρωματική με την αλληλουχία ενός τμήματος του m-RNA του γονιδίου της (Apo) B-100 με αποτέλεσμα να δεσμεύεται ειδικά σε αυτό και να αναστέλλει την μετάφραση σε πρωτεΐνη (Toth, 2013).

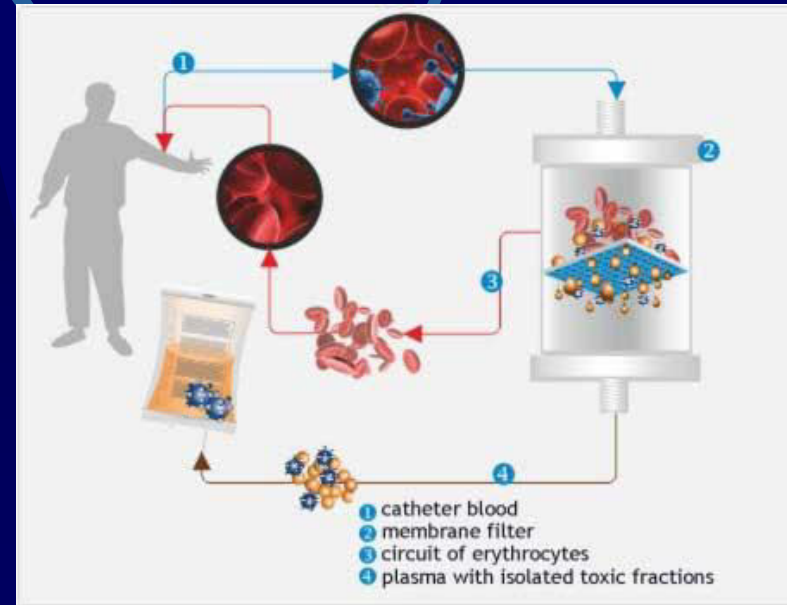
# Πλασμαφαίρεση και LDL αφαίρεση

- Η πλασμαφαίρεση εφαρμόζεται σε FH ομοζυγώτες (ανήλικους και ενήλικες) που δεν ανταποκρίνονται σε θεραπεία με φάρμακα ή/και δίαιτα (συνήθως ομοζυγώτες που δεν παράγουν καθόλου LDLRs-receptor negative).

- Εφαρμόζεται δύο φορές την εβδομάδα και περιλαμβάνει μία διαδικασία κατά την οποία το πλάσμα του ασθενούς (μαζί με το υπόλοιπο αίμα) εξέρχεται από το σώμα του με συνεχόμενη ροή και ξανα-εισέρχεται, αφού έχουν αφαιρεθεί: LDL, IDL, VLDL, HDL, ινωδογόνο και αιμοπετάλια.

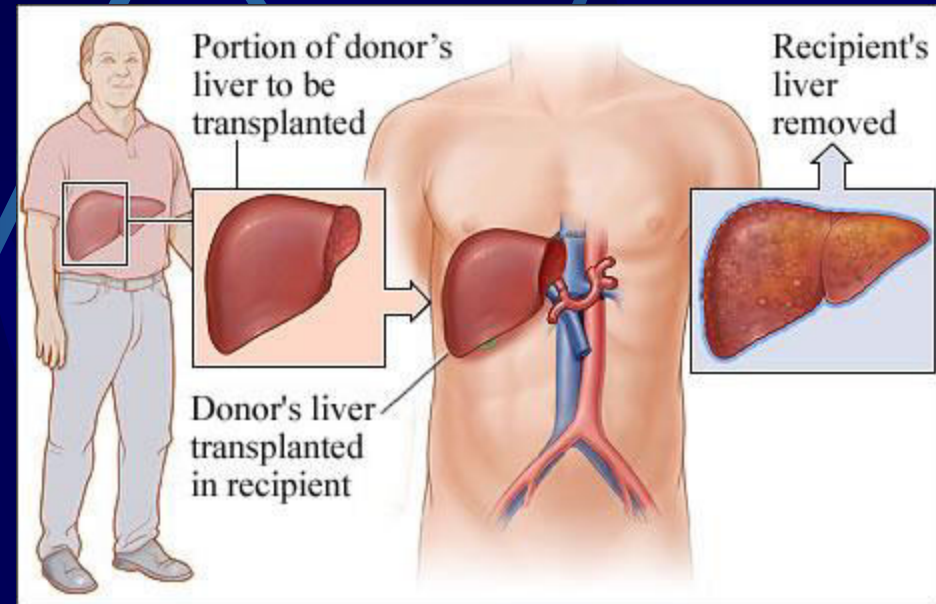
- Με τη μέθοδο αυτή έχουν σημειωθεί θετικά αποτελέσματα. Παρατηρήθηκε 50% μείωση της TC σε άτομα που έπαιρναν συγχρόνως και φάρμακα (νικοτινοκό οξύ). Επίσης, σημειώνεται ότι το προσδόκιμο ζωής των ομοζυγωτών αυξήθηκε κατά 5,5 χρόνια.

- Το μειονέκτημα της πλασμαφαίρεσης είναι ότι μειώνει και τα επίπεδα της HDL-C. Αναφέρεται όμως ότι επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα σε μία εβδομάδα.



# Μεταμόσχευση ήπατος

● Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη θεραπεία επιλογής σε FH ομοζυγώτες που δεν παράγουν καθόλου λειτουργικούς υποδοχείς και δεν ανταποκρίνονται σε άλλα είδη θεραπείας. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι περίπου τα 2/3 των LDLRs στο σώμα βρίσκονται στο ήπαρ, καθώς και στην πρόοδο που έχει επιτελεστεί τα τελευταία χρόνια στις χειρουργικές και ανοσολογικές τεχνικές για τη μεταμόσχευση ήπατος.

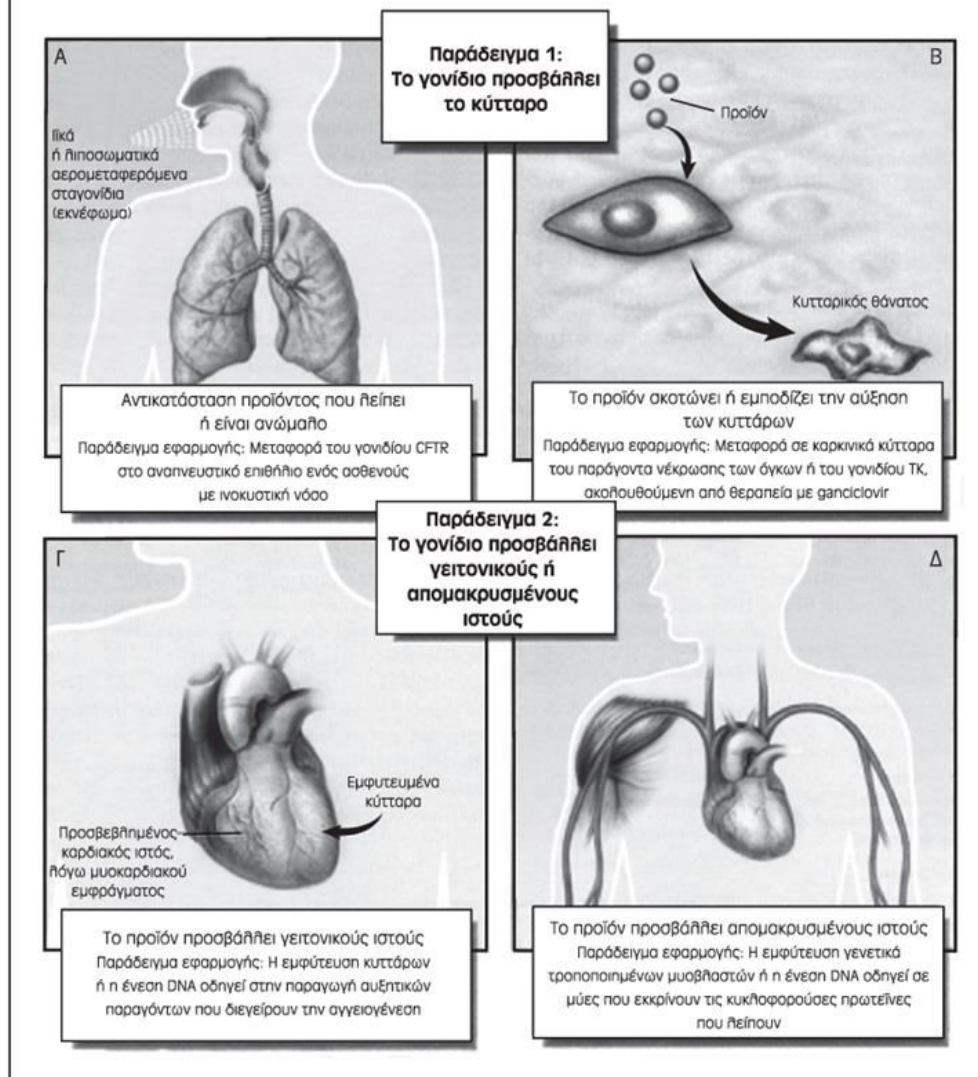


# Γονιδιακή Θεραπεία

- Η FH είναι ένα καλό μοντέλο για την ανάπτυξη και εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας, για τους παρακάτω λόγους:
- -Το φυσιολογικό γονίδιο έχει απομονωθεί (Yamamoto et al, 1984)
- -Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας μπορεί να ελεγχθεί με μετρήσεις των λιπιδίων στο αίμα
- -Η σοβαρή μορφή της ασθένειας δεν ανταποκρίνεται σε συμβατικές θεραπείες και σχετίζεται με μεγάλη θνησιμότητα κατά την παιδική και εφηβική ηλικία
- -Είναι διαθέσιμο ένα μοντέλο, το WHHL (Watanabe Heritable Hyperlipidemic rabbit), που βοηθάει σημαντικά στις μελέτες για τη γονιδιακή θεραπεία στην FH. Το WHHL κουνέλι έχει μία μετάλλαξη στο γονίδιο του LDLR, που τον καθιστά εντελώς ανενεργό, οδηγώντας σε σοβαρή υπερχοληστερολαιμία, αθηροσκλήρυνση και πρόωπο θάνατο (Watanabe et al., 1985).



## Σκοπί της Γονιδιακής Θεραπείας



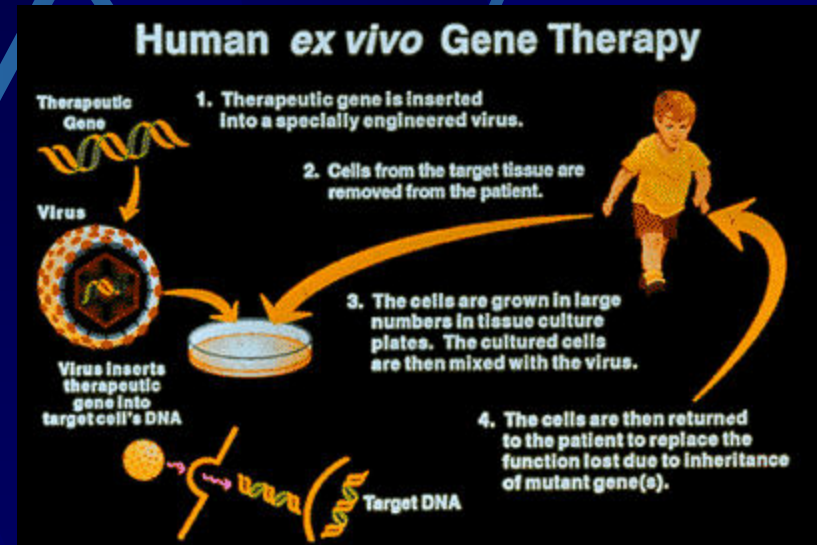
**Εικόνα 22** ■ Τέσσερις τύποι γονιδιακής θεραπείας. Οι εφαρμογές που παρουσιάζονται στην εικόνα είναι θεωρητικές. Οι μόνες έως σήμερα περιπτώσεις επιδιόρθωσης μιας κληρονομικής διαταραχής με γονιδιακή θεραπεία είναι αυτές για τις δύο μορφές βαριάς συνδυασμένης ανοσοανεπάρκειας, τη συνδεδεμένη με το χρωμόσωμα X και αυτήν που οφείλεται σε ανεπάρκεια της απαιινάσης της αδενοσίνης. Και οι δύο αυτές περιπτώσεις αποτελούν παράδειγμα της περίπτωσης Α, της αντικατάστασης ενός προϊόντος που λείπει ή είναι ελαττωματικό (βλ. κείμενο). *CFTR*: γονίδιο του ρυθμιστή διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της νοκυστικής νόσου, *TK*: κινάση της θυμιδίνης του απλού έριππα η οποία προσδίδει στα κύτταρα ευαισθησία στο ganciclovir (Από: Blau HM, Springer ML: Gene therapy-a novel form of drug delivery. N Engl J Med 333: 1204-1207, 1995).

# Ex vivo γονιδιακή θεραπεία

- Η ex vivo γονιδιακή θεραπεία που εφαρμόστηκε αρχικά στα WHHL κουνέλια έχει ως εξής: Μετά από ηπατεκτομή απομονώνονται τα ηπατοκύτταρα τα οποία χρησιμοποιούνται για καλλιέργειες.

- Οι καλλιέργειες των ηπατοκυττάρων εκτίθενται στη συνέχεια σε έναν γενετικά ανασυνδισμένο ρετροϊό που εκφράζει το φυσιολογικό γονίδιο του LDLR. Τέλος τα ηπατοκύτταρα εισάγονται στην πυλαία κυκλοφορία των κουνελιών από τα οποία απομονώθηκαν.

- Η εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας στο WHHL μοντέλο οδήγησε σε μείωση της TC του ορού κατά 30-50%, που παρέμεινε σταθερή καθόλη τη διάρκεια του πειράματος (4 μήνες).



# Εφαρμογή στον άνθρωπο

Γίνεται εκτομή και λαμβάνεται το αριστερό πλαϊνό κομμάτι του ήπατος (10-15% του ήπατος), ενώ τοποθετείται ένας καθετήρας στη μεσεντέρια φλέβα.

Από το κομμάτι του ήπατος που απομονώθηκε ελευθερώνονται τα ηπατοκύτταρα με τη δράση της κολλαγονάσης και δημιουργούνται καλλιέργειες.

Μετά από 2 ημέρες εκτίθενται σε έναν ανασυνδισμένο ρετροϊό για 12-16 ώρες. Στη συνέχεια τα κύτταρα αποδεσμεύονται με τη δράση της θρυψίνης και τοποθετούνται στον καθετήρα, ο οποίος απομακρύνεται μετά από 2 ημέρες.

Οι ασθενείς που μπορούν να ωφεληθούν περισσότερο από αυτή τη θεραπεία είναι αυτοί που δεν παράγουν καθόλου υποδοχείς.

Η γονιδιακή θεραπεία εφαρμόστηκε για πρώτη φορά σε ασθενή στις 5 Ιουνίου του 1992, χωρίς επιπλοκές.

# Ασφάλεια της γονιδιακής θεραπείας

Σχετικά με την ασφάλεια της γονιδιακής θεραπείας αναφέρεται ότι προκαλεί

**Αύξηση** των ηπατικών τρανσαμινασών και των λευκοκυττάρων στο αίμα και

**Μείωση** του αιματοκρίτη

**Αύξηση** της πίεσης στην πυλαία φλέβα κατά την έγχυση των κυττάρων

**Δεν** παρατηρείται περιεγχειρητική θνησιμότητα, κυρίως από έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιμορραγία και θρόμβωση στην πυλαία φλέβα.

# In-Vivo

