

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.02.14-30>

## Моногенное ожирение: современные возможности таргетной терапии

Хубаева Д.Г.<sup>1</sup>, Золина А.А.<sup>2</sup>, Юровских З.Г.<sup>3</sup>, Дрождин М.А.<sup>4</sup>, Хакова С.Р.<sup>5</sup>, Качикеева Е.А.<sup>6</sup>, Хуснуллина А.Р.<sup>7</sup>, Ермаков И.С.<sup>3</sup>, Кулаков А.А.<sup>8</sup>, Колесников М.А.<sup>9</sup>, Васильева Д.В.<sup>3</sup>, Петров Д.А.<sup>10</sup>, Юсупова А.Ф.<sup>11</sup>

- 1 – Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) 119048, г. Москва, Россия, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
- 2 – Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова 390026 г. Рязань, Россия, ул. Высоковольтная, д. 9
- 3 – Ивановский государственный медицинский университет 53012, г. Иваново, Россия, Шереметевский проспект, д. 8
- 4 – Южно-Уральский государственный медицинский университет 454141, г. Челябинск, Россия, ул. Воровского, д. 64
- 5 – Ижевская государственная медицинская академия 426034, г. Ижевск, Россия, ул. Коммунаров, д. 281
- 6 – Сибирский государственный медицинский университет 634050, г.Томск, Россия, Московский тракт, д. 2
- 7 – Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова 197022, г. Санкт-Петербург, Россия, ул. Льва Толстого, д. 6-8
- 8 – Российский университет медицины 127006, г. Москва, Россия, ул. Долгоруковская, д.4
- 9 – Ярославский государственный медицинский университет 150000, г. Ярославль, Россия, ул. Революционная, д. 5
- 10 – Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет) 117513, г. Москва, Россия, ул. Островитянова, д.1
- 11 – ФГБОУ ВО Башкирский Государственный Медицинский Университет Министерства здравоохранения Российской Федерации 450008, г. Уфа, Россия, ул. Ленина, д. 3

Распространенность ожирения в Российской Федерации продолжает увеличиваться. Так, среди мужчин распространенность ожирения возросла с 10,8% в 1993 г. до 27,9% в 2017 г., среди женщин – с 26,4 до 31,8% соответственно. Крупномасштабные ресурсы генетических/геномных данных, а также объективные обзоры генетических/геномных вариантов в когортах людей с ранним развитием ожирения, особенно в инбредных популяциях, привели к выявлению и характеристике редких и распространенных генетических вариантов, ассоциированных с этим состоянием. Возрастающее понимание распространенности ожирения, вызванного редкими вариантами нуклеотидной последовательности, а также выявление новых генов, ассоциированных с моногенным ожирением, подчеркивают важность генетического анализа в оценке причины развития заболевания. Большинство из обсуждаемых в обзоре генов задействованы в системе выработки лептина и меланокортина, однако и гены, регулирующие адипогенез, могут оказать влияние на развитие ожирения. Особое внимание должно быть уделено генетическому тестированию людей с рано развившимся тяжелым ожирением, особенно когда оно сопровождается дисморфизмом, нарушениями развития нервной системы или другими системными отклонениями. В этих случаях тестирование может помочь в точной диагностике и понимании причин ожирения, что, в свою очередь, позволит разрабатывать более индивидуализированные стратегии лечения. Использование таких методов, как бессмысловые олигонуклеотиды и технологии редактирования генов, может значительно изменить подходы к лечению, сделав их более эффективными.

**Ключевые слова:** ожирение, генетика, таргетная терапия, терапия, геном.

**Для цитирования:** Хубаева Д.Г., Золина А.А., Юровских З.Г., Дрождин М.А., Хакова С.Р., Качикеева Е.А., Хуснуллина А.Р., Ермаков И.С., Кулаков А.А., Колесников М.А., Васильева Д.В., Петров Д.А., Юсупова А.Ф. Моногенное ожирение: современные возможности таргетной терапии. *Медицинская генетика*. 2025; 24(2): 14-30.

**Автор для корреспонденции:** Хубаева Д.Г.; e-mail: olofb@list.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Поисково-аналитическая работа выполнена в рамках межвузовского взаимодействия по научному кружку «Медицинская генетика».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила:** 22.01.2025

**Принята:** 10.02.2025

## Monogenic obesity: modern possibilities of targeted therapy

Khubaeva D.G.<sup>1</sup>, Zolina A.A.<sup>2</sup>, Yurovskih Z.G.<sup>3</sup>, Drozhdin M.A.<sup>4</sup>, Khakova S.R.<sup>5</sup>, Kachikeeva E.A.<sup>6</sup>, Khusnullina A.R.<sup>7</sup>, Ermakov I.S.<sup>3</sup>, Kulakov A.A.<sup>8</sup>, Kolesnikov M.A.<sup>9</sup>, Vasileva D.V.<sup>3</sup>, Petrov D.A.<sup>10</sup>, Yusupova A.F.<sup>11</sup>

- 1 – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
8-2, Trubetskaya st., Moscow, 119991, Russian Federation
- 2 – Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov  
9, Vysokovol'tnaya street, Ryazan, 390026, Russian Federation
- 3 – Ivanovo State Medical University  
8, Sheremetev avenue, Ivanovo, 153012, Russian Federation
- 4 – South-Ural State Medical University  
64, Vorovskogo st., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation
- 5 – Izhevsk State Medical Academy  
281, Kommunarov st., Izhevsk, 426056, Russian Federation
- 6 – Siberian State Medical University  
2, Moskovsky trakt, 634050, Tomsk, Russian Federation
- 7 – I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University  
6-8, L'va Tolstogo st., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation
- 8 – The Russian University of Medicine  
4, Dolgorukovskaya st., Moscow, 127006, Russian Federation
- 9 – Yaroslavl State Medical University  
5, Revolutionary st., Yaroslavl, 150000, Russian Federation
- 10 – N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov university)  
1 bldg. 6, Ostrovityanova st., Moscow 117513 Russian Federation
- 11 – Bashkir state medical university  
3, Lenina st., Ufa, 450008, Russian Federation

The prevalence of obesity in the Russian Federation continues to increase. Thus, among men, the prevalence increased from 10.8% in 1993 to 27.9% in 2017, among women – from 26.4% to 31.8%, respectively. Large-scale resources of genetic/genomic data, as well as objective reviews of genetic/genomic variants in cohorts of people with early development of obesity, especially in inbred populations, have led to the identification and characterization of rare and common genetic variants associated with the development of obesity. The increasing understanding of the prevalence of obesity caused by rare variants of the nucleotide sequence, as well as the identification of new genes associated with monogenic obesity, emphasize the importance of genetic analysis in assessing the cause of the disease. Most of the genes discussed in the review are involved in the leptin and melanocortin production system, however, genes regulating adipogenesis can also influence the development of obesity. Special attention should be paid to genetic testing of people with early-onset severe obesity, especially in cases where it is accompanied by dysmorphic disorder, disorders of the nervous system or other systemic abnormalities. This testing can help in the accurate diagnosis and understanding of the causes of obesity, which, in turn, will allow the development of more individualized treatment strategies. The use of methods such as antisense oligonucleotides and gene editing technologies can significantly change treatment approaches, making them more effective.

**Keywords:** obesity, genetics, targeted therapy, therapy, genome.

**For citation:** Khubaeva D.G., Zolina A.A., Yurovskih Z.G., Drozhdin M.A., Khakova S.R., Kachikeeva E.A., Khusnullina A.R., Ermakov I.S., Kulakov A.A., Kolesnikov M.A., Vasileva D.V., Petrov D.A., Yusupova A.F. Monogenic obesity: modern possibilities of targeted therapy. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(2): 14-30. (In Russian).

**Corresponding author:** Khubaeva D.G.; e-mail: olofb@list.ru

**Funding.** The study had no sponsorship. The search and analytical work was carried out within the framework of interuniversity cooperation in the scientific community «Medical Genetics».

**Conflict of Interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received:** 22.01.2025

**Accepted:** 10.02.2025

## Введение

Распространенность ожирения в Российской Федерации продолжает увеличиваться. Так, распространенность ожирения в период с 1993 – 2017 гг. среди мужчин возросла с 10,8% до 27,9% среди женщин – с 26,4 до 31,8% соответственно [1]. Одной из самых негативных тенденций можно назвать увеличение числа случаев избыточной массы тела у детей младшего возраста [2]. При сохранении нынешней тенденции к следующему десятилетию более 1,5 миллиардов взрослых и почти 400 миллионов детей будут страдать от ожирения [3]. За последнее десятилетие были достигнуты значительные успехи в понимании физиологических основ ожирения, а также в разработке таргетных и общих стратегий лечения [4,5]. Эффективные хирургические и медикаментозные методы лечения обладают высоким потенциалом для снижения прогнозируемых проблем со здоровьем, связанных с ожирением [6]. Клинические исследования медикаментозной терапии ожирения (МТО) демонстрируют широкий спектр их эффективности от полного отсутствия эффекта до снижения веса на 15-40%. Возможно, что этот неоднородный ответ на МТО или бариатрическую хирургию (БХ) зависит от генетической предрасположенности, и некоторым пациентам может потребоваться таргетная терапия [4-6].

За последние пять лет использование генетических и геномных технологий в клинической практике и научных исследованиях стремительно возросло. Крупномасштабные ресурсы генетических/геномных данных, такие как UK Biobank (UKBB) [7, 8] и All of Us [9], а также объективные обзоры генетических/геномных вариантов в когортах людей с ранним развитием ожирения, особенно у потомков кровнородственных браков, привели к выявлению и характеристике редких и распространенных генетических вариантов, ассоциированных с ожирением. Также увеличилось количество тестов для диагностики моногенных форм ожирения в клинических условиях [10,11]. Количество вариантов в гетерозиготном состоянии и неопределенной клинической значимости (ВНЗ), выявленных в ходе такого тестирования, еще предстоит определить. Недавний опрос врачей, использующих генетическое тестирование для диагностики моногенных форм ожирения, выявил трудности, связанные с интерпретацией результатов генетического тестирования в клинической практике [12]. Параллельно с этим стремительно развивается таргетная терапия ожирения. Генная терапия, включающая использование CRISPR/Cas9

(Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats/CRISPR associated protein 9) или вирусного вектора, представляет собой наивысшую ступень развития таргетного лечения [13]. Антисмысловые олигонуклеотиды (АСО), которые изменяют экспрессию белков при тяжелых заболеваниях, и терапия лептином также являются многообещающими методами таргетной терапии [14,15]. Недавно Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило использование сетмеланотида, агониста рецептора меланокортина-4 (MC4R, Melanocortin 4 receptor) для лечения некоторых генетических форм ожирения [16, 17].

**Цель обзора** – обобщить современные литературные данные в области генетических детерминант моногенного ожирения и достижения в области его таргетной терапии, а также описать рекомендации по генетическому тестированию в клинической практике.

## Факторы, способствующие развитию моногенных форм ожирения

Моногенное ожирение – ожирение, развивающееся в результате патогенных вариантов нуклеотидной последовательности в одиночных генах. На сегодняшний день описано 8 форм, обусловленных нарушениями нуклеотидной последовательности в генах «лептин-меланокортинового пути» – *LEP* (лептин), *LEPR* (рецептор лептина), *MCR3* и *MC4R* (рецепторы меланокортина 3 и 4 типов), *POMC* (проопиомеланокортин), *PCSK1* (проконвертаза типа 1), *NTRK2* (рецептор нейротрофического фактора – тропомиозин-связанной киназы В), *SIMI* (фактор транскрипции, участвующий в развитии и функционировании вентромедиальных ядер гипоталамуса) [18]. Морбидное ожирение, прогрессирующее с первых месяцев жизни на фоне выраженной полифагии, – наиболее общий признак всех моногенных форм ожирения [18].

## Известные гены, ассоциированные с моногенным ожирением

С момента открытия в конце 1990-х годов лептина и его рецептора [19] (гены *LEP* и *LEPR* соответственно), а также определения генов, продукты которых участвуют во взаимодействии лептина с меланокортином (*PCSK1*, *POMC*, *MC4R*), было изучено несколько генов (*SIMI*, *NTRK2*, *BDNF*, *SH2B1*, *MRAP2*, *ADCY*, *GNAS*)

и подтверждена критическая роль гипоталамуса в энергетическом гомеостазе. Развитие технологий секвенирования увеличило число генетических вариантов, ассоциированных с ожирением, и сделало доступным их выявление для клинической практики [20]. Многие моногенные нарушения, связанные с ожирением, наследуются рецессивно и чаще встречаются в популяциях с частыми кровнородственными браками [21]. Моногенные формы ожирения классифицируют на синдромальные, сопровождающиеся задержкой психического развития, умственной отсталостью, а также поведенческой нестабильностью, и несиндромальные.

#### Гены *BDNF* и *NTRK2*

Продуктом гена *BDNF*, который ранее ассоциировался с ожирением у лиц с синдромом WAGR (опухоль Вильмса; аниридия; урогенитальные аномалии; задержка психомоторного развития), возникающим в результате микроделеции 11p13-14, является нейротрофин [22]. Sonoyama с соавт. сообщили, что редкие варианты в генах *BDNF* и рецептора нейротрофина *NTRK2* приводят к тяжелому ожирению, трудностям в обучении, нарушению памяти, гиперактивности, а иногда и к нарушению поведения [23]. На клеточных моделях с редким миссенс-вариантом *BDNF* (*BDNF*:NM\_001709.4:c.547G>A:p.(Glu183Lys)) было продемонстрировано нарушение процессов обработки, транспортировки и секреции pro-BDNF. Редкие гетерозиготные варианты в гене *NTRK2* нарушают рост аксонов и передачу сигналов, а также синаптогенез в глутаматергических нейронах.

#### Локус гена *GNAS*

Локус гена *GNAS* обладает очень сложным импринтированным паттерном экспрессии с дифференцированно метилированными участками, которые могут приводить к вариабельным материнским, отцовским и двухаллельным транскриптам. Гетерозиготная потеря функциональных параметров в *GNAS*, гене, кодирующем альфа-субъединицу стимулирующего G-белка (Gas) по материнскому аллелю, приводит к наследственной остеодистрофии Олбрайта (НОО) с задержкой развития, брахидактилией, подкожными разрастаниями, низкорослостью, ожирением и гормональной резистентностью (псевдогипопаратиреоз 1a типа), в то время как при наследовании по отцовской линии гормональной резистентности не наблюдается (псевдопсевдогипопаратиреоз) [24]. Mendes de Oliveira с соавт. сообщили о 22 пациентах с гетерозиготными вариантами в гене *GNAS* (унаследован-

ными по материнской линии или впервые возникшие) в когорте из 2548 детей с тяжелой формой ожирения [25]. Интересно, что у описанных пациентов отсутствовали признаки псевдогипопаратиреоза или НОО. На клеточных моделях 14 мутантных белков нарушали взаимодействие между Gas и MC4R. Авторы предположили, что влияние нарушений нуклеотидной последовательности *GNAS* на передачу сигналов MC4R является достаточным для объяснения гиперфагии и раннего развития ожирения у пациентов [25]. Это наблюдение противоречит предыдущим сообщениям о снижении энергозатрат без заметных изменений в рационе питания у лиц с псевдогипопаратиреозом 1a типа [26-28] и требует дальнейшего изучения.

#### Ген *MRAP2*

*MRAP2* является рецептором, связанным с G-белком (GPR, G-protein coupled receptor). Как у людей, так и у мышей потеря функции *MRAP2* играет определенную роль в развитии ожирения [29]. В исследовании Baron M. с соавт., в котором приняли участие 9418 пациентов с ожирением (7239 взрослых и 2179 детей или подростков), авторы выявили 23 редких варианта нуклеотидной последовательности в гетерозиготном состоянии [30]. Несмотря на отсутствие нарушения аппетита при ожирении, авторы отметили гораздо большую распространенность гипергликемии и артериальной гипертензии у носителей (особенно с прогнозируемыми вариантами потери функции, LoF), чем у лиц с другими генетическими формами ожирения. Авторы продемонстрировали снижение сигнальной активности сАМР-РКА (цАМФ-зависимая протеинкиназа) в ответ на  $\alpha$ -MSH (альфа-меланоцитстимулирующий гормон) и АКТГ на клеточных моделях и потерю стимулируемой глюкозой секреции инсулина на моделях  $\beta$ -клеток поджелудочной железы с индуцированным миРНК снижением экспрессии гена *MRAP2* [30]. Исследование на мышцах с нокаутом *MRAP2* в клетках, экспрессирующих MC4R, показало, что *MRAP2* имеет решающее значение для локализации белка MC4R в ресничках эпителиоцитов кишечника, что, как предполагалось, является механизмом, лежащим в основе его роли в регуляции массы тела [31].

#### Ген *DYRK1B*

*DYRK1B* – локализованная в ядре протеинкиназа с потенциальной ролью в регуляции клеточного цикла, которая была ассоциирована с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом [32]. В исследовании 509 неродственных людей с сахарным ди-

абетом 2 типа (СД2) Mendoza-Saamal с соавт. описали зависящий от возраста фенотип заболевания, связанный с нарушением функционирования *DYRK1B*, характеризующийся центральным ожирением и резистентностью к инсулину в детском возрасте и нарушениями липидного обмена, СД2 и артериальной гипертензией во взрослом возрасте [33]. В недавнем исследовании типа «случай–контроль», в котором приняли участие 9353 человека с ожирением и СД2, выявлено 65 редких вариантов нуклеотидной последовательности гена *DYRK1B* (1 нонсенс и 64 миссенс) в гетерозиготном состоянии с неполной фенотипической пенетрантностью. Двадцать из этих вариантов были признаны патогенными/вероятно патогенными, а шесть подавляли функцию белка *in vitro*, что противоречило результатам, полученным при первоначальном исследовании этого гена [34].

#### Ген *MC4R*

Механизмы, лежащие в основе нарушения функционирования гена *MC4R*, приводящие к моногенному ожирению, все еще являются предметом исследований. Brouwers В. с соавт. продемонстрировали новые механизмы, лежащие в основе потери функции гена *MC4R* (рекрутирование  $\beta$ -аррестина, фосфорилирование ERK1/2, эндоцитоз, связывание Gas и димеризация), которые могут объяснить патогенность вариантов, ранее считавшихся непатогенными, поскольку они не влияли на выработку или экспрессию цАМФ на плазматической мембране [35]. Калиевый канал внутреннего выпрямления Kir7.1 – IRK, кодируемый геном *KCNJ13*, непосредственно взаимодействует с *MC4R* в гипоталамусе [36,37]. Этот канал участвует в гомеостазе калия и возбудимости нейронов и, как предполагается, в будущем может стать лекарственной мишенью для подавления чувства голода [38].

В двух публикациях сообщалось о вариантах нуклеотидной последовательности в гене *MC4R* в популяционной когорте лиц европейского происхождения с ожирением, обнаруженных с использованием данных генотипирования > 500 000 человек [39, 40]. Результаты обоих исследований продемонстрировали различную распространенность ожирения у лиц с нарушениями в известных генах, ассоциированных с ожирением. L.A. Lotta с соавт. описали 61 несинонимичный вариант (12 нонсенс и 49 миссенс вариантов) в гетерозиготном состоянии у 452 300 человек. Изучая на клеточных моделях связывание лиганда и изменения в выработке цАМФ и переносе  $\beta$ -аррестина-2, авторы продемонстрировали, что 9 вариантов приводили к приобрете-

нию функции (Gain of Function, GoF), 5 были схожи с вариантом дикого типа, а все остальные были LoF вариантами. Вероятность ожирения тяжелой степени или кардиометаболический риск были ниже у пациентов с GoF вариантами, чем у пациентов с LoF [39].

N. Chami с соавт. описали 59 вариантов *MC4R*, 11 из которых имели высокую пенетрантность (> 30%) и повышенный риск развития ожирения (OR > 2,0); однако не у всех людей с этими вариантами клинически проявлялось ожирение [40].

К.Н. Wade с соавт. сообщили о распространенности приблизительно 1:337 (0,30%) гетерозиготных LoF вариантов гена *MC4R* у 5724 участников исследования «Avon Longitudinal Study of Parents and Children», родившихся в районе Большого Бристоля в Великобритании в период с 1990 по 1992 гг. [41]. Результаты лечения были неодинаковыми в разных группах: подростки с вариантами *MC4R* давали неудовлетворительный ответ на изменение образа жизни [42], у взрослых пациентов БХ демонстрировала высокую эффективность [43-45].

#### Определение патогенности вариантов неопределенной значимости в генах *LEPR*, *PCSK1* и *POMC*

Почти 50% выявленных миссенс-вариантов классифицируются как ВНЗ по критериям Американской коллегии медицинской генетики и геномики (ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics) [46] из-за отсутствия экспериментальных доказательств их патогенности. В.Р. Shah с соавт. оценили патогенность вариантов в генах *LEPR*, *PCSK1* и *POMC* на клеточных линиях и сообщили о потере функции 13,9% вариантов в гене *LEPR*, 58,9% вариантов в гене *PCSK1* и 10,8% вариантов в гене *POMC* [47]. Полученные результаты помогут в будущем интерпретировать клинические данные.

#### Новые гены, ассоциированные с моногенным ожирением

##### Ген фактора транскрипции *T-box 3 TBX3*

Ген *TBX3* обычно ассоциируется с ультрано-маммологическим синдромом, аутосомно-доминантным заболеванием, характеризующимся дефектами верхних конечностей, гипоплазией и/или дисфункцией молочной железы, аномалиями зрения, задержкой роста/полового созревания и генитальными аномалиями [48]. *TBX3* активно экспрессируется в нейронах гипоталамуса, связанных с энергетическим гомеостазом; га-

плонедостаточность *TBX3* у человека связана с ожирением [49]. С. Quarta с соавт. продемонстрировали, что ген *TBX3* экспрессируется в дугообразном ядре и ядре одиночного тракта в POMC-нейронах, а также в других клетках эмбрионов и взрослых мышей [49]. Селективное удаление *TBX3* в зрелых клетках, экспрессирующих POMC, приводило к выраженному ожирению. *TBX3* участвует в экспрессии POMC нейронами в ответ на прием пищи; добавление  $\alpha$ -MSH устраняет гиперфагию, вызванную удалением *TBX3*, что позволяет предположить, что новые аналоги  $\alpha$ -MSH могут быть полезны для лечения дефицита *TBX3*. Моделирование нокаута *TBX3* в нейрональных моделях, полученных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека, подтвердило критическую роль *TBX3* в терминальной нейрональной спецификации и поддержании идентичности клеток [49].

#### Гены семафоринов *SEMA3A-G* и их рецепторов

Семафорины *SEMA3A-G* регулируют множество клеточных процессов, включая миграцию нейронов и формирование синапсов в центральной нервной системе [50]. А.А. van der Klaauw с соавт. идентифицировали 40 редких вариантов в гетерозиготном состоянии в 13 генах, кодирующих семафорины *SEMA3A-G*, их рецепторные плексины *PLXNA1-4* и нейропилины *NRP1-2*, у 573 индивидуумов с ранним морбидным ожирением. Полученные результаты дополнительно подтверждаются обогащением редкими вариантами в неродственной группе из 982 индивидуумов, также страдающих морбидным ожирением. Нарушение функционирования семафоринов и/или их рецепторов влияет на клеточный транспорт и/или функцию. В этом же исследовании были продемонстрированы фенотипы, связанные с ожирением, полученные посредством нокаута ортологического гена с использованием технологии CRISPR/Cas9 у рыбок данио-рерио. Этот подход позволил исследовать изменения в метаболических процессах и развитии, связанные с ожирением. В дополнение показано замедление пролиферации POMC-нейронов у мышей, что также повлияло на регуляцию массы тела, хотя выявлено лишь незначительное ее увеличение [51].

#### Ген *NCOA1*, также известный как *SRC1*

Блок, кодируемый геном *NCOA1*, действует как активатор транскрипции стероидных и ядерных гормональных рецепторов. Он высоко экспрессируется в гипоталамусе, особенно в дугообразном ядре. Y. Yang с соавт. продемонстрировали, что селективный нока-

ут гена *SRC1* в клетках, синтезирующих POMC, приводил к ожирению у самок мышей. *SRC1* необходим для опосредования аноректических эффектов лептина, а также независимых от лептина гамкергических воздействий [52]. Редкие варианты последовательности гена *SRC1* чаще встречались у людей с ожирением, чем в контрольной группе (19/2548 против 4/1117); при наличии этих вариантов нарушалась передача сигнала pSTAT3 в обработанных лептином модифицированных клетках линии HEK293 [52]. В последующем исследовании на людях сообщалось о неполной пене-трантности, возможно, из-за остаточной активности белка. У пациентов с тяжелым ожирением и редкими вариантами *SRC1* (n= 47) в детстве наблюдались гиперфагия при нормальном обмене веществ, множественные переломы при минимальной травматизации, диарея, частичная резистентность к тиреоидным гормонам и меноррагия [53].

#### Ген рецептора серотонина 2C *HTR2C*

У мышей, у которых отсутствуют *HTR2C* на поверхности POMC-нейронов, наблюдаются нарушения метаболизма инсулина и глюкозы, гиперфагия и ожирение [54]. Y. He с соавт. выявили 13 редких вариантов в гене *HTR2C* у 19 неродственных индивидуумов с ожирением, гиперфагией и нейроповеденческими расстройствами [55]. Эксперименты *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали значимую роль *HTR2C* в оптимальном функционировании POMC-нейронов. Данное исследование подтвердило, что нарушение функции *HTR2C* может влиять на метаболические процессы и аппетит. В связи с этим, нарушения в гене *HTR2C* были добавлены к растущему списку генетических заболеваний, которые потенциально можно лечить с использованием новых агонистов MC4R [55]. Это открытие подчеркивает важность взаимодействия между серотонинергическими путями и регуляцией нейронов, отвечающих за контроль массы тела, и может привести к разработке более эффективных подходов к терапии ожирения и связанных с ним состояний.

#### Ген *GPR10*

*GPR10* является родственным рецептором пептида, высвобождающего пролактин (PrRP), который представляет собой эволюционно консервативный RFAMID-пептид. Известно, что PrRP снижает потребление пищи и увеличивает расход энергии у грызунов [56]. Проведя секвенирование экзома 2548 лиц европейского происхождения и соответствующих контрольных групп, F. Talbot с соавт. выявили 15 редких

вариантов нуклеотидной последовательности pLoF в гетерозиготном состоянии в гене *GPR10* у 17 неродственных индивидуумов с ожирением и у 5 в контрольной группе (ОР 1,5 [95% ДИ 0,5–5,2]). Помимо выраженного ожирения, авторы отметили у пробандов наличие тревоги, депрессии, нарушения памяти и болевых ощущений; механизм наследования установить не удалось из-за отсутствия образцов крови от членов семьи [57]. Некоторые варианты имели нормальную экспрессию на клеточной поверхности, но в других экспериментах сообщалось о снижении связывания радиолигандов и экспрессии цАМФ. Нокаут гена у экспериментальных животных приводил к увеличению массы тела в результате снижения энергетических затрат без различий в потреблении пищи. Ген *GPR10* может быть потенциальной терапевтической мишенью для лечения ожирения, однако его варианты могут иметь различную пенетрантность, и их тип наследования остается неизвестным.

#### Ген *BSN*

*BSN* – это гетеродимерный пресинаптический каркасный белок, который, в основном, экспрессируется в нейронах и необходим для высвобождения нейромедиаторов. В исследовании, охватывающем около 145 000 европейцев, не страдающих ожирением, N. Zhu с соавт. сообщили о связи более высокого индекса массы тела (ИМТ) с вариантами pLoF в гене *BSN* в гетерозиготном состоянии ( $p$ -значение =  $3,6 \times 10^{-12}$ ). Эти результаты были воспроизведены в когорте All of Us и также наблюдались у двух человек с несиндромальным ожирением на ранних стадиях [58]. Ранее считалось, что ген *BSN* ассоциирован с нарушением развития нервной системы и нейродегенеративными расстройствами, однако функциональная взаимосвязь между гиперфагией и ожирением требует дальнейшего изучения.

#### Ген *PHIP*

Сообщалось о вариантах нуклеотидной последовательности pLoF (в основном, *de novo*) в гетерозиготном состоянии в гене *PHIP* у лиц с задержкой развития, умственной отсталостью, дисморфизмом и избыточным весом/ожирением [59–60]. Согласно статистическим сравнениям данных полногеномного секвенирования 927 индивидуумов европейского происхождения с морбидным ранним ожирением и 4057 здоровых участников контрольной группы, G. Marenne с соавт. выделили три приоритетных гена: *PHIP* (17 редких вариантов,  $p$ -значение  $1,23 \times 10^{-5}$ ), *DGKI* (4 редких варианта,  $p$ -значение  $3,19 \times 10^{-7}$ ) и *ZMYM4* (4 редких вари-

анта,  $p$ -значение  $3,19 \times 10^{-7}$ ). В экспериментах с клеточными линиями авторы продемонстрировали, что нарушения в гене *PHIP* приводят к снижению транскрипции РОМС в результате доминантно-негативного дозозависимого эффекта, что, вероятно, объясняет развитие ожирения. В некоторых случаях потеря функции была вызвана стимуляцией лептином [61]. Дополнительные сообщения о людях с вариантами в гене *PHIP* указали на преобладание вариантов *de novo* и спектр расстройств нервного развития и поведения, включая синдром дефицита внимания/гиперактивности, тревогу, депрессию и проблемы со сном при низком адаптивном функционировании [62–64]. Ожирение было более выражено у пожилых людей и характеризовалось хорошим ответом на лечение сетмеланотидом.

#### Ген *GPR75*

Результаты метаанализа, охватывающего 645 626 человек из разных когорт из Великобритании, США и Мексики, продемонстрировали, что вероятность ожирения у носителей редких вариантов нуклеотидной последовательности в гетерозиготном состоянии гена *GPR75* (~ 4 из каждых 10 000) была на 54% ниже. Мышиные модели с нокаутом *GPR75* демонстрируют дозозависимую устойчивость к увеличению веса и улучшенный гликемический контроль в ответ на диету с высоким содержанием жиров [65]. Это позволяет предположить, что воздействие на ген *GPR75* может стать будущей терапевтической стратегией.

### Генетическое тестирование при ожирении

Клинические рекомендации Эндокринологического общества [73], Американской ассоциации клинических эндокринологов [74] и Медицинской ассоциации по борьбе с ожирением [75] рекомендуют проведение генетического тестирования при тяжелом раннем ожирении, особенно когда наблюдаются гиперфагия и признаки, указывающие на генетическую предрасположенность к ожирению. Подход к обследованию может быть аналогичен таковому при других заболеваниях: сначала проводится сбор подробного анамнеза, за которым следуют физикальное обследование и генетическое тестирование.

#### Анамнез заболевания

Раннее развитие ожирения в анамнезе (по разным оценкам, в возрасте до 5–10 лет) может привести к необходимости обследования, особенно в случае тяжелого ожирения (ИМТ >3 SD). Необходимо установить наличие в анамнезе гиперфагии или крайне неудов-

летворенной потребности в еде, хотя данный параметр является субъективным. Гиперфагия может быть выявлена с помощью вопросов о «гиперфагическом влечении» и при наличии нарушений пищевого поведения (например, ночные перекусы, прятание пищи и т.д.) [76].

К стандартным инструментам для выявления гиперфагии относят опросник Дайкенса для синдрома Прадера–Вилли (заполняется врачом) [77], трехфакторный опросник питания [78], шкалу питания «Power of Food» [79] и голландский опросник пищевого поведения [80]. В настоящее время не существует четких стандартов или конкретных ограничений на использование этих инструментов для назначения генетического тестирования, но они могут со временем помочь в выборе правильной тактики ведения пациентов. Ожирение часто приводит к физиологической потребности в потреблении энергии для поддержания массы тела. Следовательно, у пожилых людей трудно определить, является ли гиперфагия причиной или следствием ожирения.

#### *Семейный анамнез*

Родословная в трех поколениях необходима для определения типа наследования и интерпретации результатов генетического тестирования. Наличие ожирения и связанных с ним признаков только у пробанда может свидетельствовать о структурной перестройке, делеции или дупликации, а также о биаллельных (компаунд-гетерозиготных) нарушениях нуклеотидной последовательности. Кроме того, родословная также может свидетельствовать о наличии кровного родства, что увеличивает вероятность рецессивного заболевания. С другой стороны, наличие сходных фенотипов в семейном анамнезе, особенно если они наблюдаются только по материнской или отцовской линии, может указывать на аутосомно-доминантное заболевание (например, дефицит MC4R).

#### *Физикальное обследование*

Описаны характерные клинические признаки, связанные с конкретным генным дефектом, которые могут служить основанием для проведения целевого тестирования. Клинические особенности синдромальных форм ожирения, особенно тех, что связаны с задержками развития нервной системы, были обобщены L.M.L. Carvalho с соавт. [81], а также T.A. Kehinde с соавт. [82]. При физикальном обследовании важно обратить внимание на признаки синдромальных форм ожирения. Например, при синдроме Барде–Бидля поми-

мо ожирения пациенты могут иметь задержку развития и полидактилию, синдром Смит–Магенис сопровождается умственной отсталостью, нарушениями сна и характерными лицевыми чертами. Эти пациенты также могут страдать от избыточного веса или ожирения. Синдром Клайнфельтера характеризуется не только ожирением, но и гипогонадизмом, что может повлиять на уровень половых гормонов и общее состояние здоровья.

Выявление признаков этих и других синдромов во время физикального обследования может обеспечить своевременную диагностику и соответствующее лечение, что в свою очередь поможет улучшить качество жизни пациента.

#### *Выбор метода генетического тестирования*

Выбор метода генетического тестирования для выявления причины тяжелого ожирения на ранних стадиях основывается на характерных особенностях конкретного пациента и семейном анамнезе. Наличие дополнительных клинических признаков должно побудить к проведению генетического тестирования. Кроме того, следует исключить наличие синдрома Прадера–Вилли, если ожирение связано с выраженной гипотонией, начиная с младенчества. Пациентам с ожирением и другими клиническими проявлениями рекомендуется пройти обследование на наличие структурных изменений, включая микроделеции и дупликации, с использованием молекулярно-цитогенетических методов [83] с кариотипированием или без него.

Если результат теста на структурные изменения отрицательный или подозревается моногенное ожирение, тестирование может быть проведено методами секвенирования следующего поколения. Многочисленные лаборатории предлагают комплексное тестирование, охватывающее от 5 до 100 известных генов, связанных с ожирением, для некоторых из которых существует таргетная терапия. Если эти методы не дают результатов, можно провести дальнейшее тестирование путем секвенирования всего экзона или всего генома. В клинических исследованиях результаты WES и WGS представлены в соответствии с рекомендациями ACMG [46].

#### **Лечение генетически обусловленных форм ожирения**

Выявление генетических причин предоставляет возможность разработки таргетных подходов к лечению ожирения и его осложнений. Использование рекомбинантного лептина для лечения врожденного дефицита лептина стало первой таргетной терапией ожи-

рения [84]. С тех пор метрелептин также применяется у людей с редкими генетическими вариантами, приводящими к образованию биоактивного лептина [85], а также при наличии антагонистического эндогенного лептина [66].

Попытки применения агонистов  $\alpha$ -MSH для лечения моногенных форм ожирения предпринимались на протяжении почти двух десятилетий, однако они были ограничены либо недостаточной эффективностью, либо неприемлемыми побочными эффектами [86, 87]. Агонист  $\alpha$ -MSH второго поколения, сетмеланотид (RM-493), обладает в 20 раз большей активностью, чем эндогенный лиганд, при связывании с MC4R, благодаря своей способности связываться с дополнительными аминокислотными остатками, помимо тех, которые взаимодействуют с диким типом  $\alpha$ -MSH [88]. Сетмеланотид представляет собой агонист MC4R, который стимулирует лептин-меланокортиновый путь в гипоталамусе, регулирующий аппетит, чувство сытости, расход энергии и массу тела. Этот препарат одобрен для лечения некоторых видов моногенного ожирения у взрослых и детей старше 6 лет, связанных с нарушениями в генах *POMC*, *PCSK1* или *LEPR* [89,90]. В 2022 году FDA разрешило применение сетмеланотида для лечения синдрома Барде–Бидля, основываясь на результатах 66-недельного исследования третьей фазы, подтвердивших его безопасность и эффективность [91,92]. В настоящее время проводятся клинические испытания, изучающие безопасность и эффективность сетмеланотида в отношении специфических гетерозиготных вариантов гена *MC4R* (номера клинических исследований: NCT04963231 и NCT05093634). Согласно последним промежуточным результатам, эффективность сетмеланотида в снижении веса на  $\geq 5\%$  была продемонстрирована у лиц с ожирением, ассоциированным с гетерозиготными вариантами генов *PHIP*, *SEMA3A-G*, *PLXNA*, *TBX3*, *MAGEL2* и *SIMI* [93].

Более устоявшиеся методы лечения ожирения, такие как БХ и МТО, также применяются у людей с моногенным ожирением. Существует противоречивая информация об эффективности БХ у этой категории пациентов. В некоторых исследованиях показано, что индивидуумы с гетерозиготными вариантами в генах, связанных с лептин-меланокортиновым путем (такими как *MC4R*, *POMC*, *PCSK1* и *SIMI*) [94], реагируют на БХ так же, как и пациенты с негенетическим ожирением. В то же время другие исследования выявили, что у большинства людей наблюдается восстановление прежнего веса после операции [95]. В одном из исследований была обнаружена более вы-

сокая распространенность гетерозиготных вариантов у лиц, у которых произошло восстановление прежнего веса после БХ [96]. Однако ограничением таких исследований является отсутствие доказательств, подтверждающих причинно-следственную связь между гетерозиготными вариантами в генах, наследуемыми по рецессивному типу, и эффектом БХ. Также неясно, чаще ли встречаются эти гетерозиготные генетические варианты у людей с ожирением, чем в более широкой популяции, и играют ли они роль в развитии ожирения. Важно отметить, что если причина ожирения связана с нарушениями в работе гипоталамуса, что приводит к гиперфагии, то БХ может не всегда быть эффективным решением. Таким образом, БХ может помочь в контроле веса и снижении массы тела, но она не всегда приводит к долгосрочному улучшению симптомов, связанных с гиперфагией или другими нейробиологическими механизмами, управляющими аппетитом.

Некоторые исследования предполагают, что аналоги глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1) могут быть эффективными при лечении лиц с дефицитом MC4R [97], синдромом Альстрема [98], делецией 16p11.2 [99] и синдромом Прадера–Вилли [100]. Эта быстро развивающаяся область представляет значительный интерес и может стать основой будущей терапии ожирения.

Появление технологии редактирования генов CRISPR повысило эффективность и специфичность подходов к терапии, открыв новые потенциальные возможности, которые в настоящее время исследуются на животных моделях. В одном из экспериментов на мышцах было проведено редактирование генов, регулирующих бурю жировую ткань (БЖТ) для лечения ожирения [101]. Снизив экспрессию адипонектина, липазы жировых триглицеридов и синтазы жирных кислот более чем на 90%, исследователи изменили молекулярную адаптацию БЖТ, что способствовало увеличению выработки тепла за счет усиленного перекисного окисления липидов. Бурые адипоциты человека, модифицированные из белых адипоцитов путём редактирования для повышения экспрессии *PCG1a* и *NRF1*, оказали протективное действие на мышечной с ожирением [102]. Мыши с ожирением, которым были пересажены вышеописанные адипоциты, продемонстрировали улучшенную переносимость глюкозы, чувствительность к инсулину и повышенный расход энергии. Несмотря на перспективность использования таких методов в клинической практике, необходимо проделать значительную работу по оптимизации эффективности

лечения, минимизации побочных эффектов и определению способов целевой доставки.

Другим многообещающим подходом к лечению моногенных заболеваний является использование АСО. АСО представляют собой комплементарные олигонуклеотидные последовательности — немодифицированные или химически модифицированные короткие (~20 нм) одноцепочечные молекулы ДНК, предназначенные для гибридизации с определёнными участками генома, чаще всего с целью подавления выработки мутантного белка.

У мышей резистентность к инсулину коррелирует с выработкой специфического сфинголипида церамида С16:0, продуцируемого церамидсинтазой 6 (CerS6). У мышей с ожирением как уровень CERs6, так и концентрация церамида повышаются в плазме и печени [103, 104]. Исследования S. Raichur с соавт. показали, что использование АСО для подавления экспрессии CerS6 в клетках печени примерно на 90% приводило к снижению содержания церамида С16:0 как в печени, так и в плазме на ~50%. Это способствовало уменьшению массы тела и значительному снижению содержания жира в организме, а также уровня глюкозы в крови после еды и натощак [105].

Другие гены у мышей с ожирением, на которые нацеливались исследователи, включают *MAT1A* [106], *MOGAT1* [107], *CD47* [108], *ANGPTL8* [109], *DGAT2* [110], *PSMD9* [111] и *APOCIII* [112]. Большинство потенциальных методов лечения сосредоточено на эффективности доставки АСО в печень. Важным ограничением этой терапии является неспособность АСО проникать через гематоэнцефалический барьер, что требует интратекального введения для воздействия на нейроны при состояниях, ассоциированных с моногенным ожирением.

Таким образом, до тех пор, пока молекулярные методы лечения не будут усовершенствованы, традиционные подходы, включая модификацию образа жизни и препараты, одобренные FDA для лечения ожирения, останутся основным направлением терапии.

### Заключение

Ожирение представляет собой сложное хроническое заболевание, развивающееся в результате взаимодействия генетических факторов и воздействия окружающей среды. Возрастающее понимание распространенности ожирения, вызванного редкими вариантами нуклеотидной последовательности, а также выявление новых генов, ассоциированных с моноген-

ным ожирением, подчеркивают важность генетического анализа в оценке причины развития заболевания. Большинство этих генов задействованы в системе выработки лептина и меланокортина, однако и гены, регулирующие адипогенез могут оказать влияние на развитие ожирения.

Генетическое тестирование и инновационные терапевтические методы могут существенно изменить стратегию лечения ожирения, предоставляя врачу более глубокое понимание заболевания, а пациентам — возможность получать высокоэффективное таргетное лечение.

### Литература

1. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96-105.
2. Петеркова В.А., Безлепкина О.Б., Болотова Н.В. и др. Клинические рекомендации «Ожирение у детей». *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(5):67-83.
3. World Obesity Federation. *World Obesity Atlas 2024*. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2024>.
4. Васюкова О.В., Огороков П.Л., Безлепкина О.Б. Современные стратегии лечения ожирения у детей. *Проблемы Эндокринологии*. 2022;68(6):131-136.
5. Дедов И.И., Шестакова М.В., Мельниченко Г.А. и др. Междисциплинарные клинические рекомендации «Лечение ожирения и коморбидных заболеваний». *Ожирение и метаболизм*. 2021;18(1):5-99.
6. Стрижелецкий В.В., Гомон Ю.М., Спичакова Е.А. и др. Лекарственная терапия ожирения в Российской Федерации: фармакоэпидемиологическое исследование. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2022;15(3):320-331.
7. Bycroft C., Freeman C., Petkova D., et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*. 2018;562(7726):203-209. doi: 10.1038/s41586-018-0579-z.
8. Backman J.D., Li A.H., Marcketta A., et al. Exome sequencing and analysis of 454,787 UK Biobank participants. *Nature*. 2021;599(7886):628-634. doi: 10.1038/s41586-021-04103-z.
9. Ramirez A.H., Gebo K.A., Harris P.A. Progress With the All of Us Research Program: Opening Access for Researchers. *JAMA*. 2021;325(24):2441-2442. doi: 10.1001/jama.2021.7702.
10. Tamaroff J., Williamson D., Slaughter J.C., et al. Prevalence of genetic causes of obesity in clinical practice. *Obes Sci Pract*. 2023;9(5):508-515. doi: 10.1002/osp4.671.
11. Shi P., Shi Y., Liu X., et al. Identification and Characteristics of Novel Mutations in Nonsyndromic Monogenic Obesity. *Adv Biol (Weinh)*. 2023;7(8):e2300061. doi: 10.1002/adbi.202300061.
12. Roberts K.J., Chaves E., Ariza A.J., et al. Exploring Genetic Testing for Rare Disorders of Obesity: Experience and Perspectives of Pediatric Weight Management Providers. *Child Obes*. 2024;20(7):451-458. doi: 10.1089/chi.2023.0125.
13. FDA News Release. FDA approves first gene therapies to treat patients with sickle cell disease. FDA Newsroom; 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>.

14. Петров А.А., Лебедев В.Н., Сизикова Т.Е. и др. Анализ применения антисмысловых олигонуклеотидов для профилактики и лечения опасных и особо опасных вирусных инфекционных заболеваний. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2019;64(7-8):56-62.
15. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е. и др. Лептино-резистентность, нерешенные вопросы диагностики. *Проблемы Эндокринологии*. 2018;64(1):62-66.
16. Markham A. Setmelanotide: First Approval. *Drugs*. 2021;81(3):397-403. doi: 10.1007/s40265-021-01470-9.
17. Trapp C.M., Censani M. Setmelanotide: a promising advancement for pediatric patients with rare forms of genetic obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2023;30(2):136-140. doi: 10.1097/MED.0000000000000798.
18. Петеркова В.А., Васюкова О.В. К вопросу о новой классификации ожирения у детей и подростков. *Проблемы эндокринологии*. 2015;61(2):39-44.
19. Chua S.C. Jr., Chung W.K., Wu-Peng X.S., et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science*. 1996;271(5251):994-6. doi: 10.1126/science.271.5251.994.
20. Clément K., Mosbah H., Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiol Behav*. 2020;227:113134. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113134.
21. Amaratunga S.A., Tayeb T.H., Dusatkova P., et al. Invaluable Role of Consanguinity in Providing Insight into Paediatric Endocrine Conditions: Lessons Learnt from Congenital Hyperinsulinism, Monogenic Diabetes, and Short Stature. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(1):1-11. doi: 10.1159/000521210
22. Wang Q., Zhang X., Qin T., et al. Unusual Presentation in WAGR Syndrome: Expanding the Phenotypic and Genotypic Spectrum of the Diseases. *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1431. doi: 10.3390/genes13081431
23. Sonoyama T., Stadler L.K.J., Zhu M., et al. Human BDNF/TrkB variants impair hippocampal synaptogenesis and associate with neurobehavioural abnormalities. *Sci Rep*. 2020;10(1):9028. doi: 10.1038/s41598-020-65531-x.
24. Маказан Н.В., Орлова Е.М., Тозлиян Е.В. и др. Клинический полиморфизм псевдогипопаратиреоза у детей. *Проблемы Эндокринологии*. 2017;63(3):148-161.
25. Mendes de Oliveira E., Keogh J.M., Talbot F., et al Obesity-Associated GNAS Mutations and the Melanocortin Pathway. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1581-1592. doi: 10.1056/NEJMoa2103329.
26. Perez K.M., Curley K.L., Slaughter J.C., Shoemaker A.H. Glucose Homeostasis and Energy Balance in Children With Pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4265-4274. doi: 10.1210/jc.2018-01067.
27. Roizen J.D., Danzig J., Groleau V., et al. Resting Energy Expenditure Is Decreased in Pseudohypoparathyroidism Type 1A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):880-8. doi: 10.1210/jc.2015-3895.
28. Shoemaker A.H., Lomenick J.P., Saville B.R., et al. Energy expenditure in obese children with pseudohypoparathyroidism type 1a. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(8):1147-53. doi: 10.1038/ijo.2012.200.
29. Тимашева Я.П., Балхиярова Ж.Р., Кочетова О.В. Современное состояние исследований в области ожирения: генетические аспекты, роль микробиома и предрасположенность к COVID-19. *Проблемы Эндокринологии*. 2021;67(4):20-35.
30. Baron M., Maillet J., Huyvaert M., et al. Loss-of-function mutations in MRAP2 are pathogenic in hyperphagic obesity with hyperglycemia and hypertension. *Nat Med*. 2019;25(11):1733-1738. doi: 10.1038/s41591-019-0622-0.
31. Bernard A., Ojeda Naharros I., Yue X., et al. MRAP2 regulates energy homeostasis by promoting primary cilia localization of MC4R. *JCI Insight*. 2023;8(2):e155900. doi: 10.1172/jci.insight.155900.
32. Keramati A.R., Fathzadeh M., Go G.W., et al. A form of the metabolic syndrome associated with mutations in DYRK1B. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1909-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1301824.
33. Mendoza-Caamal E.C., Barajas-Olmos F., Mirzaeicheshmeh E., et al. Two novel variants in DYRK1B causative of AOMS3: expanding the clinical spectrum. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):291. doi: 10.1186/s13023-021-01924-z.
34. Folon L., Baron M., Scherrer V., Toussaint B., et al. Pathogenic, Total Loss-of-Function DYRK1B Variants Cause Monogenic Obesity Associated With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(3):444-451. doi: 10.2337/dc23-1851.
35. Brouwers B., de Oliveira E.M., Marti-Solano M., et al. Human MC4R variants affect endocytosis, trafficking and dimerization revealing multiple cellular mechanisms involved in weight regulation. *Cell Rep*. 2021;34(12):108862. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108862
36. Anderson E.J.P., Ghamari-Langroudi M., Cakir I., et al. Late onset obesity in mice with targeted deletion of potassium inward rectifier Kir7.1 from cells expressing the melanocortin-4 receptor. *J Neuroendocrinol*. 2019;31(1):e12670. doi: 10.1111/jne.12670.
37. Ghamari-Langroudi M., Digby G.J., Sebag J.A., et al. G-protein-independent coupling of MC4R to Kir7.1 in hypothalamic neurons. *Nature*. 2015;520(7545):94-8. doi: 10.1038/nature14051.
38. Hernandez C.C., Gimenez L.E., Dahir N.S., et al. The unique structural characteristics of the Kir 7.1 inward rectifier potassium channel: a novel player in energy homeostasis control. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2023;324(3):C694-C706. doi: 10.1152/ajpcell.00335.2022.
39. Lotta L.A., Mokrosiński J., Mendes de Oliveira E., et al. Human Gain-of-Function MC4R Variants Show Signaling Bias and Protect against Obesity. *Cell*. 2019;177(3):597-607.e9. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.044.
40. Chami N., Preuss M., Walker R.W., et al. The role of polygenic susceptibility to obesity among carriers of pathogenic mutations in MC4R in the UK Biobank population. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003196. doi: 10.1371/journal.pmed.1003196.
41. Wade K.H., Lam B.Y.H., Melvin A., et al. Loss-of-function mutations in the melanocortin 4 receptor in a UK birth cohort. *Nat Med*. 2021;27(6):1088-1096. doi: 10.1038/s41591-021-01349-y.
42. Trier C., Hollensted M., Schnurr T.M., et al. Obesity treatment effect in Danish children and adolescents carrying Melanocortin-4 Receptor mutations. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(1):66-76. doi: 10.1038/s41366-020-00673-6.
43. Lim J.G., Moh A., Pandian B., et al. Short-term Weight Trajectory of Severely Obese Individuals With and Without Pathogenic Satiety-Regulation Melanocortin 3/4 Receptor (MC3/4R) Mutations From a Multi-ethnic Asian Large Bariatric Surgery Program. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2023;11:23247096231168108. doi: 10.1177/23247096231168108.
44. Gong Y., Wu Q., Huang S., et al. Functional Characterization of MC4R Variants in Chinese Morbid Obese Patients and Weight Loss after Bariatric Surgery. *Adv Biol (Weinh)*. 2023;7(9):e2300007. doi: 10.1002/adbi.202300007.
45. Salazar-Valencia I.G., Villamil-Ramirez H., Barajas-Olmos F., et al. Effect of the Melanocortin 4-Receptor Ile269Asn Mutation on Weight Loss Response to Dietary, Phentermine and Bariatric Surgery Interventions. *Genes (Basel)*. 2022;13(12):2267. doi: 10.3390/genes13122267.
46. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.

47. Shah B.P., Sleiman P.M., Mc Donald J., et al. Functional characterization of all missense variants in LEPR, PCSK1, and POMC genes arising from single-nucleotide variants. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2023;18(2):209-219. doi: 10.1080/17446651.2023.2179985.
48. Cenni C., Andres S., Hempel M., et al. TBX3 and TBX5 duplication: A family with an atypical overlapping Holt-Oram/ulnar-mammary syndrome phenotype. *Eur J Med Genet.* 2021;64(7):104213. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104213.
49. Quarta C., Fisetta A., Xu Y., et al. Functional identity of hypothalamic melanocortin neurons depends on Tbx3. *Nat Metab.* 2019;1(2):222-235. doi: 10.1038/s42255-018-0028-1
50. Lu Q., Zhu L. The Role of Semaphorins in Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5641. doi: 10.3390/ijms21165641.
51. van der Klaauw A.A., Croizier S., Mendes de Oliveira E., et al. Human Semaphorin 3 Variants Link Melanocortin Circuit Development and Energy Balance. *Cell.* 2019;176(4):729-742.e18. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.009.
52. Yang Y., van der Klaauw A.A., Zhu L., et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of POMC neurons and energy homeostasis. *Nat Commun.* 2019;10(1):1718. doi: 10.1038/s41467-019-08737-6.
53. Cacciottolo T.M., Henning E., Keogh J.M., et al. Obesity Due to Steroid Receptor Coactivator-1 Deficiency Is Associated With Endocrine and Metabolic Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(6):e2532-e2544. doi: 10.1210/clinem/dgac067.
54. Berglund E.D., Liu C., Sohn J.W., et al. Serotonin 2C receptors in pro-opiomelanocortin neurons regulate energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest.* 2013;123(12):5061-70. doi: 10.1172/JCI70338.
55. He Y., Brouwers B., Liu H., et al. Human loss-of-function variants in the serotonin 2C receptor associated with obesity and maladaptive behavior. *Nat Med.* 2022;28(12):2537-2546. doi: 10.1038/s41591-022-02106-5.
56. Dodd G.T., Luckman S.M. Physiological Roles of GPR10 and PrRP Signaling. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013;4:20. doi: 10.3389/fendo.2013.00020.
57. Talbot F., Feetham C.H., Mokrosiński J., et al. A rare human variant that disrupts GPR10 signalling causes weight gain in mice. *Nat Commun.* 2023;14(1):1450. doi: 10.1038/s41467-023-36966-3.
58. Zhu N., LeDuc C.A., Fennoy I., et al. Rare predicted loss of function alleles in Bassoon (BSN) are associated with obesity. *NPJ Genom Med.* 2023;8(1):33. doi: 10.1038/s41525-023-00376-7.
59. Craddock K.E., Okur V., Wilson A., et al. Clinical and genetic characterization of individuals with predicted deleterious PHIP variants. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019;5(4):a004200. doi: 10.1101/mcs.a004200.
60. Jansen S., Hoischen A., Coe B.P., et al. A genotype-first approach identifies an intellectual disability-overweight syndrome caused by PHIP haploinsufficiency. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(1):54-63. doi: 10.1038/s41431-017-0039-5.
61. Marenne G., Hendricks A.E., Perdikari A., et al. Exome Sequencing Identifies Genes and Gene Sets Contributing to Severe Childhood Obesity, Linking PHIP Variants to Repressed POMC Transcription. *Cell Metab.* 2020;31(6):1107-1119.e12. doi: 10.1016/j.cmet.2020.05.007.
62. Sudnawa K.K., Calamia S., Geltzeiler A., Chung W.K. Clinical phenotypes of individuals with Chung-Jansen syndrome across age groups. *Am J Med Genet A.* 2024;194(3):e63471. doi: 10.1002/ajmg.a.63471.
63. Conti B., Rinaldi B., Rimoldi M., et al. Chung-Jansen syndrome can mimic Cornelia de Lange syndrome: Another player among chromatinopathies? *Am J Med Genet A.* 2023;191(6):1586-1592. doi: 10.1002/ajmg.a.63164.
64. Kampmeier A., Leitão E., Parenti I., et al. PHIP-associated Chung-Jansen syndrome: Report of 23 new individuals. *Front Cell Dev Biol.* 2023;10:1020609. doi: 10.3389/fcell.2022.1020609.
65. Akbari P., Gilani A., Sosina O., et al. Sequencing of 640,000 exomes identifies GPR75 variants associated with protection from obesity. *Science.* 2021;373(6550):eabf8683. doi: 10.1126/science.abf8683.
66. Funcke J.B., Moepps B., Roos J., et al. Rare Antagonistic Leptin Variants and Severe, Early-Onset Obesity. *N Engl J Med.* 2023;388(24):2253-2261. doi: 10.1056/NEJMoa2204041.
67. Saeed S., Arslan M., Manzoor J., et al. Genetic Causes of Severe Childhood Obesity: A Remarkably High Prevalence in an Inbred Population of Pakistan. *Diabetes.* 2020;69(7):1424-1438. doi: 10.2337/db19-1238.
68. Saeed S., Khanam R., Janjua Q.M., et al. High morbidity and mortality in children with untreated congenital deficiency of leptin or its receptor. *Cell Rep Med.* 2023;4(9):101187. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101187.
69. Saeed S., Janjua Q.M., Haseeb A., et al. Rare Variant Analysis of Obesity-Associated Genes in Young Adults With Severe Obesity From a Consanguineous Population of Pakistan. *Diabetes.* 2022;71(4):694-705. doi: 10.2337/db21-0373
70. Vogel P., Ding Z.M., Read R., et al. Progressive Degenerative Myopathy and Myosteatosis in ASNSD1-Deficient Mice. *Vet Pathol.* 2020 Sep;57(5):723-735. doi: 10.1177/0300985820939251.
71. Stadion M., Schwerbel K., Graja A., et al. Increased Ifi202b/IFI16 expression stimulates adipogenesis in mice and humans. *Diabetologia.* 2018;61(5):1167-1179. doi: 10.1007/s00125-018-4571-9.
72. Saeed S., Ning L., Badreddine A., et al. Biallelic Mutations in P4HTM Cause Syndromic Obesity. *Diabetes.* 2023;72(9):1228-1234. doi: 10.2337/db22-1017.
73. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L., et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
74. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22(3):1-203. doi: 10.4158/EPI161365.GL.
75. Cuda S., Censani M., Kharofa R., et al. Social consequences and genetics for the child with overweight and obesity: An obesity medicine association (OMA) clinical practice statement 2022. *Obes Pillars.* 2022;3:100032. doi: 10.1016/j.obpill.2022.100032.
76. Heymsfield S.B., Avena N.M., Baier L., et al. Hyperphagia: current concepts and future directions proceedings of the 2nd international conference on hyperphagia. *Obesity (Silver Spring).* 2014;22(1):1-17. doi: 10.1002/oby.20646.
77. Dykens E.M., Maxwell M.A., Pantino E., et al. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(7):1816-26. doi: 10.1038/oby.2007.216.
78. Stunkard A.J., Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res.* 1985;29(1):71-83. doi: 10.1016/0022-3999(85)90010-8.
79. Lowe M.R., Butryn M.L., Didie E.R., et al. The Power of Food Scale. A new measure of the psychological influence of the food environment. *Appetite.* 2009;53(1):114-8. doi: 10.1016/j.appet.2009.05.016.
80. Ohara K., Nakamura H., Kouda K., et al. Psychometric properties of the Japanese version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire for Children. *Appetite.* 2020;151:104690. doi: 10.1016/j.appet.2020.104690.
81. Carvalho L.M.L., Jorge A.A.L., Bertola D.R., et al. A Comprehensive Review of Syndromic Forms of Obesity: Genetic Etiology, Clinical

- Features and Molecular Diagnosis. *Curr Obes Rep.* 2024;13(2):313-337. doi: 10.1007/s13679-023-00543-y.
82. Kehinde T.A., Bhatia A., Olarewaju B., et al. Syndromic obesity with neurodevelopmental delay: Opportunities for targeted interventions. *Eur J Med Genet.* 2022;65(3):104443. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104443.
  83. Kernohan K.D., Boycott K.M. The expanding diagnostic toolbox for rare genetic diseases. *Nat Rev Genet.* 2024;25(6):401-415. doi: 10.1038/s41576-023-00683-w.
  84. Farooqi I.S., Matarese G., Lord G.M., et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest.* 2002;110(8):1093-103. doi: 10.1172/JCI15693.
  85. Wabitsch M., Funcke J.B., von Schnurbein J., et al. Severe Early-Onset Obesity Due to Bioinactive Leptin Caused by a pN103K Mutation in the Leptin Gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015100(9):3227-30. doi: 10.1210/jc.2015-2263.
  86. Greenfield J.R., Miller J.W., Keogh J.M., et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *N Engl J Med.* 2009;360(1):44-52. doi: 10.1056/NEJMoa0803085.
  87. Krishna R., Gumbiner B., Stevens C., et al. Potent and selective agonism of the melanocortin receptor 4 with MK-0493 does not induce weight loss in obese human subjects: energy intake predicts lack of weight loss efficacy. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;86(6):659-66. doi: 10.1038/clpt.2009.167.
  88. Falls B.A., Zhang Y. Insights into the Allosteric Mechanism of Setmelanotide (RM-493) as a Potent and First-in-Class Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist to Treat Rare Genetic Disorders of Obesity through an in Silico Approach. *ACS Chem Neurosci.* 2019;10(3):1055-1065. doi: 10.1021/acchemneuro.8b00346.
  89. Kühnen P., Clément K., Wiegand S., et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med.* 2016;375(3):240-6. doi: 10.1056/NEJMoa1512693.
  90. Clément K., van den Akker E., Argente J., et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(12):960-970. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.
  91. Haws R., Brady S., Davis E., et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(11):2133-2140. doi: 10.1111/dom.14133.
  92. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves treatment for weight management in patients with Bardet-Biedl Syndrome aged 6 or older. 2022. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-weight-management-patients-bardet-biedl-syndrome-aged-6-or-older>.
  93. Rhythm Pharmaceuticals. Rhythm corporate presentation. 2024. <https://rhythmpharmaceuticals.gcs-web>.
  94. Cooiman M.I., Kleinendorst L., Aarts E.O., et al. Genetic Obesity and Bariatric Surgery Outcome in 1014 Patients with Morbid Obesity. *Obes Surg.* 2020;30(2):470-477. doi: 10.1007/s11695-019-04184-w.
  95. Campos A., Cifuentes L., Hashem A., et al. Effects of Heterozygous Variants in the Leptin-Melanocortin Pathway on Roux-en-Y Gastric Bypass Outcomes: a 15-Year Case-Control Study. *Obes Surg.* 2022;32(8):2632-2640. doi: 10.1007/s11695-022-06122-9.
  96. Samuels J.M., Paddu N.U., Rekulapeli A., et al. High Prevalence of Positive Genetic Obesity Variants in Postoperative Bariatric Surgery Patients with Weight Regain Presenting for Medical Obesity Intervention. *Obes Surg.* 2024 Jan;34(1):170-175. doi: 10.1007/s11695-023-06952-1.
  97. Iepsen E.W., Zhang J., Thomsen H.S., et al. Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist. *Cell Metab.* 2018;28(1):23-32.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.008.
  98. Ali S., Baig S., Wanninayake S., et al. Glucagon-like peptide-1 analogues in monogenic syndromic obesity: Real-world data from a large cohort of Alström syndrome patients. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(3):989-996. doi: 10.1111/dom.15398
  99. Welling M.S., de Groot C.J., Kleinendorst L., et al. Effects of glucagon-like peptide-1 analogue treatment in genetic obesity: A case series. *Clin Obes.* 2021;11(6):e12481. doi: 10.1111/cob.12481.
  100. Ng N.B.H., Low Y.W., Rajgor D.D., et al. The effects of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonists on weight and glycaemic control in Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(2):144-154. doi: 10.1111/cen.14583
  101. Romanelli S.M., Lewis K.T., Nishii A., et al. Bad-CRISPR: Inducible gene knockout in interscapular brown adipose tissue of adult mice. *J Biol Chem.* 2021;297(6):101402. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101402
  102. Wang C.H., Lundh M., Fu A., et al. CRISPR-engineered human brown-like adipocytes prevent diet-induced obesity and ameliorate metabolic syndrome in mice. *Sci Transl Med.* 2020;12(558):eaaz8664. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz8664.
  103. Raichur S., Wang S.T., Chan P.W., et al. CerS2 haploinsufficiency inhibits  $\beta$ -oxidation and confers susceptibility to diet-induced steatohepatitis and insulin resistance. *Cell Metab.* 2014;20(4):687-95. doi: 10.1016/j.cmet.2014.09.015
  104. Turpin S.M., Nicholls H.T., Willmes D.M., et al. Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance. *Cell Metab.* 2014;20(4):678-86. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.002.
  105. Raichur S., Brunner B., Bielohuby M., et al. The role of C16:0 ceramide in the development of obesity and type 2 diabetes: CerS6 inhibition as a novel therapeutic approach. *Mol Metab.* 2019; 21: 36-50. doi: 10.1016/j.molmet.2018.12.008.
  106. Sáenz de Urturi D., Buqué X., Porteiro B., et al. Methionine adenosyltransferase 1a antisense oligonucleotides activate the liver-brown adipose tissue axis preventing obesity and associated hepatosteatosis. *Nat Commun.* 2022;13(1):1096. doi: 10.1038/s41467-022-28749-z.
  107. Lutkewit A.J., Singer J.M., Shew T.M., et al. Multiple antisense oligonucleotides targeted against monoacylglycerol acyltransferase 1 (Mogat1) improve glucose metabolism independently of Mogat1. *Mol Metab.* 2021;49:101204. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101204.
  108. Gwag T., Li D., Ma E., et al. CD47 antisense oligonucleotide treatment attenuates obesity and its-associated metabolic dysfunction. *Sci Rep.* 2023 Feb 16;13(1):2748. doi: 10.1038/s41598-023-30006-2.
  109. Vatner D.F., Goedeke L., Camporez J.G., et al. Angptl8 antisense oligonucleotide improves adipose lipid metabolism and prevents diet-induced NAFLD and hepatic insulin resistance in rodents. *Diabetologia.* 2018;61(6):1435-1446. doi: 10.1007/s00125-018-4579-1.
  110. Yang W., Wang S., Loor J.J., et al. Role of diacylglycerol O-acyltransferase (DGAT) isoforms in bovine hepatic fatty acid metabolism. *J Dairy Sci.* 2022;105(4):3588-3600. doi: 10.3168/jds.2021-21140.
  111. Parker B.L., Calkin A.C., Seldin M.M., et al. An integrative systems genetic analysis of mammalian lipid metabolism. *Nature.* 2019;567(7747):187-193. doi: 10.1038/s41586-019-0984-y.
  112. Recio-López P., Valladolid-Acebes I., Berggren P.O., Juntti-Berggren L. Apolipoprotein CIII Reduction Protects White Adipose Tissues against Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):62. doi: 10.3390/ijms23010062.

## References

- Alferova V.I., Mustafina S.V. Rasprostranennost' ozhireniya vo vzrosloy populyatsii Rossiyskoy Federatsii (obzor literatury) [The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review)]. *Ozhireniye i metabolizm [Obesity and metabolism]*. 2022;19(1):96-105. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12809>
- Peterkova V.A., Bezlepina O.B., Bolotova N.V., et al. Klinicheskiye rekomendatsii «Ozhireniye u detey» [Clinical guidelines «Obesity in children»]. *Problemy Endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2021;67(5):67-83. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl12802>
- World Obesity Federation. World Obesity Atlas 2024. <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2024>.
- Vasyukova O.V., Okorokov P.L., Bezlepina O.B. Sovremennyye strategii lecheniya ozhireniya u detey [Modern strategies for the treatment of childhood obesity]. *Problemy Endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2022;68(6):131-136. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/probl13208>
- Dedov I.I., Shestakova M.V., Melnichenko G.A., et al. Mezhdistitsiplinarnyye klinicheskiye rekomendatsii «Lecheniye ozhireniya i komorbidnykh zabolevaniy» [Interdisciplinary clinical practice guidelines «Management of obesity and its comorbidities»]. *Ozhireniye i metabolizm [Obesity and metabolism]*. 2021;18(1):5-99. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/omet12714>
- Strizheletsky V.V., Gomon Yu.M., Spichakova E.A., et al. Lekarstvennaya terapiya ozhireniya v Rossiyskoy Federatsii: farmakoepidemiologicheskoye issledovaniye [Drug therapy for obesity in the Russian Federation: pharmacoepidemiological study]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya [Farmakoekonomika. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology]*. 2022;15(3):320-331. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2022.149>
- Bycroft C., Freeman C., Petkova D., et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data. *Nature*. 2018;562(7726):203-209. doi: 10.1038/s41586-018-0579-z.
- Backman J.D., Li A.H., Marcketta A., et al. Exome sequencing and analysis of 454,787 UK Biobank participants. *Nature*. 2021;599(7886):628-634. doi: 10.1038/s41586-021-04103-z.
- Ramirez A.H., Gebo K.A., Harris P.A. Progress With the All of Us Research Program: Opening Access for Researchers. *JAMA*. 2021;325(24):2441-2442. doi: 10.1001/jama.2021.7702.
- Tamaroff J., Williamson D., Slaughter J.C., et al. Prevalence of genetic causes of obesity in clinical practice. *Obes Sci Pract*. 2023;9(5):508-515. doi: 10.1002/osp4.671.
- Shi P., Shi Y., Liu X., et al. Identification and Characteristics of Novel Mutations in Nonsyndromic Monogenic Obesity. *Adv Biol (Weinh)*. 2023;7(8):e2300061. doi: 10.1002/adbi.202300061.
- Roberts K.J., Chaves E., Ariza A.J., et al. Exploring Genetic Testing for Rare Disorders of Obesity: Experience and Perspectives of Pediatric Weight Management Providers. *Child Obes*. 2024;20(7):451-458. doi: 10.1089/chi.2023.0125.
- FDA News Release. FDA approves first gene therapies to treat patients with sickle cell disease. FDA Newsroom; 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-gene-therapies-treat-patients-sickle-cell-disease>.
- Petrov A.A., Lebedev V.N., Sizikova T.E., et al. Analiz primeneniya antismyslovnykh oligonukleotidov dlya profilaktiki i lecheniya opasnykh i osobo opasnykh virusnykh infektsionnykh zabolevaniy [Analysis of Use of Antisense Oligonucleotides for Prevention and Treatment of Hazardous and Extremely Hazardous Viral Infectious Diseases]. *Antibiotiki i Khimioterapiya [Antibiotics and Chemotherapy]*. 2019;64(7-8):56-62. (In Russ.) <https://doi.org/10.24411/0235-2990-2019-100045>
- Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., et al. Leptinorezistentnost', nereshennyye voprosy diagnostiki [Leptin resistance: unsolved diagnostic issues]. *Problemy Endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2018;64(1):62-66. <https://doi.org/10.14341/probl8740>
- Markham A. Setmelanotide: First Approval. *Drugs*. 2021;81(3):397-403. doi: 10.1007/s40265-021-01470-9.
- Trapp C.M., Censani M. Setmelanotide: a promising advancement for pediatric patients with rare forms of genetic obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2023;30(2):136-140. doi: 10.1097/MED.0000000000000798.
- Peterkova V.A., Vasyukova O.V. K voprosu o novoy klassifikatsii ozhireniya u detey i podrostkov About the new classification of obesity in the children and adolescents. *Problemy Endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2015;61(2):39-44. (In Russ.) doi: 10.14341/probl201561239-44
- Chua S.C. Jr., Chung W.K., Wu-Peng X.S., et al. Phenotypes of mouse diabetes and rat fatty due to mutations in the OB (leptin) receptor. *Science*. 1996;271(5251):994-6. doi: 10.1126/science.271.5251.994.
- Clément K., Mosbah H., Poitou C. Rare genetic forms of obesity: From gene to therapy. *Physiol Behav*. 2020;227:113134. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113134.
- Amaratunga S.A., Tayeb T.H., Dusatkova P., et al. Invaluable Role of Consanguinity in Providing Insight into Paediatric Endocrine Conditions: Lessons Learnt from Congenital Hyperinsulinism, Monogenic Diabetes, and Short Stature. *Horm Res Paediatr*. 2022;95(1):1-11. doi: 10.1159/000521210
- Wang Q., Zhang X., Qin T., et al. Unusual Presentation in WAGR Syndrome: Expanding the Phenotypic and Genotypic Spectrum of the Diseases. *Genes (Basel)*. 2022;13(8):1431. doi: 10.3390/genes13081431
- Sonoyama T., Stadler L.K.J., Zhu M., et al. Human BDNF/TrkB variants impair hippocampal synaptogenesis and associate with neurobehavioural abnormalities. *Sci Rep*. 2020;10(1):9028. doi: 10.1038/s41598-020-65531-x.
- Makozin N.V., Orlova E.M., Tozliyan E.V., et al. Klinicheskiy pseudogipoparatiroidoz u detey [Variable phenotype of pseudohypoparathyroidism in children]. *Problemy Endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2017;63(3):148-161. (In Russ.) doi:10.14341/probl2017633148-161
- Mendes de Oliveira E., Keogh J.M., Talbot F., et al. Obesity-Associated *GNAS* Mutations and the Melanocortin Pathway. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1581-1592. doi: 10.1056/NEJMoa2103329.
- Perez K.M., Curley K.L., Slaughter J.C., Shoemaker A.H. Glucose Homeostasis and Energy Balance in Children With Pseudohypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):4265-4274. doi: 10.1210/je.2018-01067.
- Roizen J.D., Danzig J., Groleau V., et al. Resting Energy Expenditure Is Decreased in Pseudohypoparathyroidism Type 1A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(3):880-8. doi: 10.1210/jc.2015-3895.
- Shoemaker A.H., Lomenick J.P., Saville B.R., et al. Energy expenditure in obese children with pseudohypoparathyroidism type 1a. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(8):1147-53. doi: 10.1038/ijo.2012.200.
- Timasheva Ya.R., Balkhiyarova Zh.R., Kochetova O.V. Sovremennoye sostoyaniye issledovaniy v oblasti ozhireniya: geneticheskiye aspekty, rol' mikrobioma i predispolozhennost' k COVID-19 [Current state of the obesity research: genetic aspects,

- the role of microbiome, and susceptibility to COVID-19]. *Problemy Endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2021;67(4):20-35. (In Russ.) doi:10.14341/probl12775
30. Baron M., Maillat J., Huyvaert M., et al. Loss-of-function mutations in MRAP2 are pathogenic in hyperphagic obesity with hyperglycemia and hypertension. *Nat Med*. 2019;25(11):1733-1738. doi: 10.1038/s41591-019-0622-0.
  31. Bernard A., Ojeda Naharros I., Yue X., et al. MRAP2 regulates energy homeostasis by promoting primary cilia localization of MC4R. *JCI Insight*. 2023;8(2):e155900. doi: 10.1172/jci.insight.155900.
  32. Keramati A.R., Fathzadeh M., Go G.W., et al. A form of the metabolic syndrome associated with mutations in DYRK1B. *N Engl J Med*. 2014;370(20):1909-1919. doi: 10.1056/NEJMoa1301824.
  33. Mendoza-Caamal E.C., Barajas-Olmos F., Mirzaeicheshmeh E., et al. Two novel variants in DYRK1B causative of AOMS3: expanding the clinical spectrum. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):291. doi: 10.1186/s13023-021-01924-z.
  34. Folon L., Baron M., Scherrer V., Toussaint B., et al. Pathogenic, Total Loss-of-Function DYRK1B Variants Cause Monogenic Obesity Associated With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2024;47(3):444-451. doi: 10.2337/dc23-1851.
  35. Brouwers B., de Oliveira E.M., Marti-Solano M., et al. Human MC4R variants affect endocytosis, trafficking and dimerization revealing multiple cellular mechanisms involved in weight regulation. *Cell Rep*. 2021;34(12):108862. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108862
  36. Anderson E.J.P., Ghamari-Langroudi M., Cakir I., et al. Late onset obesity in mice with targeted deletion of potassium inward rectifier Kir7.1 from cells expressing the melanocortin-4 receptor. *J Neuroendocrinol*. 2019;31(1):e12670. doi: 10.1111/jne.12670.
  37. Ghamari-Langroudi M., Digby G.J., Sebag J.A., et al. G-protein-independent coupling of MC4R to Kir7.1 in hypothalamic neurons. *Nature*. 2015;520(7545):94-8. doi: 10.1038/nature14051.
  38. Hernandez C.C., Gimenez L.E., Dahir N.S., et al. The unique structural characteristics of the Kir 7.1 inward rectifier potassium channel: a novel player in energy homeostasis control. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2023;324(3):C694-C706. doi: 10.1152/ajpcell.00335.2022.
  39. Lotta L.A., Mokrosiński J., Mendes de Oliveira E., et al. Human Gain-of-Function MC4R Variants Show Signaling Bias and Protect against Obesity. *Cell*. 2019;177(3):597-607.e9. doi: 10.1016/j.cell.2019.03.044.
  40. Chami N., Preuss M., Walker R.W., et al. The role of polygenic susceptibility to obesity among carriers of pathogenic mutations in MC4R in the UK Biobank population. *PLoS Med*. 2020;17(7):e1003196. doi: 10.1371/journal.pmed.1003196.
  41. Wade K.H., Lam B.Y.H., Melvin A., et al. Loss-of-function mutations in the melanocortin 4 receptor in a UK birth cohort. *Nat Med*. 2021;27(6):1088-1096. doi: 10.1038/s41591-021-01349-y.
  42. Trier C., Hollensted M., Schnurr T.M., et al. Obesity treatment effect in Danish children and adolescents carrying Melanocortin-4 Receptor mutations. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(1):66-76. doi: 10.1038/s41366-020-00673-6.
  43. Lim J.G., Moh A., Pandian B., et al. Short-term Weight Trajectory of Severely Obese Individuals With and Without Pathogenic Satiety-Regulation Melanocortin 3/4 Receptor (MC3/4R) Mutations From a Multi-ethnic Asian Large Bariatric Surgery Program. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2023;11:23247096231168108. doi: 10.1177/23247096231168108.
  44. Gong Y., Wu Q., Huang S., et al. Functional Characterization of MC4R Variants in Chinese Morbid Obese Patients and Weight Loss after Bariatric Surgery. *Adv Biol (Weinh)*. 2023;7(9):e2300007. doi: 10.1002/adbi.202300007.
  45. Salazar-Valencia I.G., Villamil-Ramírez H., Barajas-Olmos F., et al. Effect of the Melanocortin 4-Receptor Ile269Asn Mutation on Weight Loss Response to Dietary, Phentermine and Bariatric Surgery Interventions. *Genes (Basel)*. 2022;13(12):2267. doi: 10.3390/genes13122267.
  46. Richards S., Aziz N., Bale S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30.
  47. Shah B.P., Sleiman P.M., Mc Donald J., et al. Functional characterization of all missense variants in *LEPR*, *PCSK1*, and *POMC* genes arising from single-nucleotide variants. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2023;18(2):209-219. doi: 10.1080/17446651.2023.2179985.
  48. Cenni C., Andres S., Hempel M., et al. TBX3 and TBX5 duplication: A family with an atypical overlapping Holt-Oram/ulnar-mammary syndrome phenotype. *Eur J Med Genet*. 2021;64(7):104213. doi: 10.1016/j.ejmg.2021.104213.
  49. Quarta C., Fisette A., Xu Y., et al. Functional identity of hypothalamic melanocortin neurons depends on Tbx3. *Nat Metab*. 2019;1(2):222-235. doi: 10.1038/s42255-018-0028-1
  50. Lu Q., Zhu L. The Role of Semaphorins in Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci*. 2020;21(16):5641. doi: 10.3390/ijms21165641.
  51. van der Klaauw A.A., Croizier S., Mendes de Oliveira E., et al. Human Semaphorin 3 Variants Link Melanocortin Circuit Development and Energy Balance. *Cell*. 2019;176(4):729-742.e18. doi: 10.1016/j.cell.2018.12.009.
  52. Yang Y., van der Klaauw A.A., Zhu L., et al. Steroid receptor coactivator-1 modulates the function of POMC neurons and energy homeostasis. *Nat Commun*. 2019;10(1):1718. doi: 10.1038/s41467-019-08737-6.
  53. Cacciottolo T.M., Henning E., Keogh J.M., et al. Obesity Due to Steroid Receptor Coactivator-1 Deficiency Is Associated With Endocrine and Metabolic Abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(6):e2532-e2544. doi: 10.1210/clinem/dgac067.
  54. Berglund E.D., Liu C., Sohn J.W., et al. Serotonin 2C receptors in pro-opiomelanocortin neurons regulate energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2013;123(12):5061-70. doi: 10.1172/JCI70338.
  55. He Y., Brouwers B., Liu H., et al. Human loss-of-function variants in the serotonin 2C receptor associated with obesity and maladaptive behavior. *Nat Med*. 2022;28(12):2537-2546. doi: 10.1038/s41591-022-02106-5.
  56. Dodd G.T., Luckman S.M. Physiological Roles of GPR10 and PrRP Signaling. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:20. doi: 10.3389/fendo.2013.00020.
  57. Talbot F., Feetham C.H., Mokrosiński J., et al. A rare human variant that disrupts GPR10 signalling causes weight gain in mice. *Nat Commun*. 2023;14(1):1450. doi: 10.1038/s41467-023-36966-3.
  58. Zhu N., LeDuc C.A., Fennoy I., et al. Rare predicted loss of function alleles in Bassoon (BSN) are associated with obesity. *NPJ Genom Med*. 2023;8(1):33. doi: 10.1038/s41525-023-00376-7.
  59. Craddock K.E., Okur V., Wilson A., et al. Clinical and genetic characterization of individuals with predicted deleterious *PHIP* variants. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2019;5(4):a004200. doi: 10.1101/mcs.a004200.
  60. Jansen S., Hoischen A., Coe B.P., et al. A genotype-first approach identifies an intellectual disability-overweight syndrome caused by *PHIP* haploinsufficiency. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(1):54-63. doi: 10.1038/s41431-017-0039-5.
  61. Marenne G., Hendricks A.E., Perdikari A., et al. Exome Sequencing Identifies Genes and Gene Sets Contributing to Severe Childhood Obesity, Linking *PHIP* Variants to Repressed POMC Transcription.

- Cell Metab. 2020;31(6):1107-1119.e12. doi: 10.1016/j.cmet.2020.05.007.
62. Sudnawa K.K., Calamia S., Geltzeiler A., Chung W.K. Clinical phenotypes of individuals with Chung-Jansen syndrome across age groups. *Am J Med Genet A*. 2024;194(3):e63471. doi: 10.1002/ajmg.a.63471.
  63. Conti B., Rinaldi B., Rimoldi M., et al. Chung-Jansen syndrome can mimic Cornelia de Lange syndrome: Another player among chromatinopathies? *Am J Med Genet A*. 2023;191(6):1586-1592. doi: 10.1002/ajmg.a.63164.
  64. Kampmeier A., Leitão E., Parenti I., et al. *PHIP*-associated Chung-Jansen syndrome: Report of 23 new individuals. *Front Cell Dev Biol*. 2023;10:1020609. doi: 10.3389/fcell.2022.1020609.
  65. Akbari P., Gilani A., Sosina O., et al. Sequencing of 640,000 exomes identifies *GPR75* variants associated with protection from obesity. *Science*. 2021;373(6550):eabf8683. doi: 10.1126/science.abf8683.
  66. Funcke J.B., Moepps B., Roos J., et al. Rare Antagonistic Leptin Variants and Severe, Early-Onset Obesity. *N Engl J Med*. 2023;388(24):2253-2261. doi: 10.1056/NEJMoa2204041.
  67. Saeed S., Arslan M., Manzoor J., et al. Genetic Causes of Severe Childhood Obesity: A Remarkably High Prevalence in an Inbred Population of Pakistan. *Diabetes*. 2020;69(7):1424-1438. doi: 10.2337/db19-1238.
  68. Saeed S., Khanam R., Janjua Q.M., et al. High morbidity and mortality in children with untreated congenital deficiency of leptin or its receptor. *Cell Rep Med*. 2023;4(9):101187. doi: 10.1016/j.xcrm.2023.101187.
  69. Saeed S., Janjua Q.M., Haseeb A., et al. Rare Variant Analysis of Obesity-Associated Genes in Young Adults With Severe Obesity From a Consanguineous Population of Pakistan. *Diabetes*. 2022;71(4):694-705. doi: 10.2337/db21-0373
  70. Vogel P., Ding Z.M., Read R., et al. Progressive Degenerative Myopathy and Myosteatosis in *ASNSD1*-Deficient Mice. *Vet Pathol*. 2020 Sep;57(5):723-735. doi: 10.1177/0300985820939251.
  71. Stadion M., Schwerbel K., Graja A., et al. Increased *Ifi202b/IFI16* expression stimulates adipogenesis in mice and humans. *Diabetologia*. 2018;61(5):1167-1179. doi: 10.1007/s00125-018-4571-9.
  72. Saeed S., Ning L., Badreddine A., et al. Biallelic Mutations in *P4HTM* Cause Syndromic Obesity. *Diabetes*. 2023;72(9):1228-1234. doi: 10.2337/db22-1017.
  73. Styne D.M., Arslanian S.A., Connor E.L., et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
  74. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M., et al. American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(3):1-203. doi: 10.4158/EP161365.GL.
  75. Cuda S., Censani M., Kharofa R., et al. Social consequences and genetics for the child with overweight and obesity: An obesity medicine association (OMA) clinical practice statement 2022. *Obes Pillars*. 2022;3:100032. doi: 10.1016/j.obpill.2022.100032.
  76. Heysfield S.B., Avena N.M., Baier L., et al. Hyperphagia: current concepts and future directions proceedings of the 2nd international conference on hyperphagia. *Obesity (Silver Spring)*. 2014;22(1):1-17. doi: 10.1002/oby.20646.
  77. Dykens E.M., Maxwer M.A., Pantino E., et al. Assessment of hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2007;15(7):1816-26. doi: 10.1038/oby.2007.216.
  78. Stunkard A.J., Messick S. The three-factor eating questionnaire to measure dietary restraint, disinhibition and hunger. *J Psychosom Res*. 1985;29(1):71-83. doi: 10.1016/0022-3999(85)90010-8.
  79. Lowe M.R., Butryn M.L., Didie E.R., et al. The Power of Food Scale. A new measure of the psychological influence of the food environment. *Appetite*. 2009;53(1):114-8. doi: 10.1016/j.appet.2009.05.016.
  80. Ohara K., Nakamura H., Kouda K., et al. Psychometric properties of the Japanese version of the Dutch Eating Behavior Questionnaire for Children. *Appetite*. 2020;151:104690. doi: 10.1016/j.appet.2020.104690.
  81. Carvalho L.M.L., Jorge A.A.L., Bertola D.R., et al. A Comprehensive Review of Syndromic Forms of Obesity: Genetic Etiology, Clinical Features and Molecular Diagnosis. *Curr Obes Rep*. 2024;13(2):313-337. doi: 10.1007/s13679-023-00543-y.
  82. Kehinde T.A., Bhatia A., Olarewaju B., et al. Syndromic obesity with neurodevelopmental delay: Opportunities for targeted interventions. *Eur J Med Genet*. 2022;65(3):104443. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104443.
  83. Kernohan K.D., Boycott K.M. The expanding diagnostic toolbox for rare genetic diseases. *Nat Rev Genet*. 2024;25(6):401-415. doi: 10.1038/s41576-023-00683-w.
  84. Farooqi I.S., Matarese G., Lord G.M., et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002;110(8):1093-103. doi: 10.1172/JCI15693.
  85. Wabitsch M., Funcke J.B., von Schnurbein J., et al. Severe Early-Onset Obesity Due to Bioinactive Leptin Caused by a pN103K Mutation in the Leptin Gene. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015100(9):3227-30. doi: 10.1210/jc.2015-2263.
  86. Greenfield J.R., Miller J.W., Keogh J.M., et al. Modulation of blood pressure by central melanocortineric pathways. *N Engl J Med*. 2009;360(1):44-52. doi: 10.1056/NEJMoa0803085.
  87. Krishna R., Gumbiner B., Stevens C., et al. Potent and selective agonism of the melanocortin receptor 4 with MK-0493 does not induce weight loss in obese human subjects: energy intake predicts lack of weight loss efficacy. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(6):659-66. doi: 10.1038/clpt.2009.167.
  88. Falls B.A., Zhang Y. Insights into the Allosteric Mechanism of Setmelanotide (RM-493) as a Potent and First-in-Class Melanocortin-4 Receptor (MC4R) Agonist To Treat Rare Genetic Disorders of Obesity through an in Silico Approach. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(3):1055-1065. doi: 10.1021/acchemneuro.8b00346.
  89. Kühnen P., Clément K., Wiegand S., et al. Proopiomelanocortin Deficiency Treated with a Melanocortin-4 Receptor Agonist. *N Engl J Med*. 2016;375(3):240-6. doi: 10.1056/NEJMoa1512693.
  90. Clément K., van den Akker E., Argente J., et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to *LEPR* or *POMC* deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):960-970. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.
  91. Haws R., Brady S., Davis E., et al. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(11):2133-2140. doi: 10.1111/dom.14133.
  92. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves treatment for weight management in patients with Bardet-Biedl Syndrome aged 6 or older. 2022. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-treatment-weight-management-patients-bardet-biedl-syndrome-aged-6-or-older>.
  93. Rhythm Pharmaceuticals. Rhythm corporate presentation. 2024. <https://rhythmpharmaceuticals.gcs-web>.
  94. Cooiman M.I., Kleinendorst L., Aarts E.O., et al. Genetic Obesity and Bariatric Surgery Outcome in 1014 Patients with Morbid Obesity. *Obes Surg*. 2020;30(2):470-477. doi: 10.1007/s11695-019-04184-w.

95. Campos A., Cifuentes L., Hashem A., et al. Effects of Heterozygous Variants in the Leptin-Melanocortin Pathway on Roux-en-Y Gastric Bypass Outcomes: a 15-Year Case-Control Study. *Obes Surg.* 2022;32(8):2632-2640. doi: 10.1007/s11695-022-06122-9.
96. Samuels J.M., Paddu N.U., Rekulapeli A., et al. High Prevalence of Positive Genetic Obesity Variants in Postoperative Bariatric Surgery Patients with Weight Regain Presenting for Medical Obesity Intervention. *Obes Surg.* 2024 Jan;34(1):170-175. doi: 10.1007/s11695-023-06952-1.
97. Iepsen E.W., Zhang J., Thomsen H.S., et al. Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist. *Cell Metab.* 2018;28(1):23-32.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.008.
98. Ali S., Baig S., Wanninayake S., et al. Glucagon-like peptide-1 analogues in monogenic syndromic obesity: Real-world data from a large cohort of Alström syndrome patients. *Diabetes Obes Metab.* 2024;26(3):989-996. doi: 10.1111/dom.15398
99. Welling M.S., de Groot C.J., Kleinendorst .L, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 analogue treatment in genetic obesity: A case series. *Clin Obes.* 2021;11(6):e12481. doi: 10.1111/cob.12481.
100. Ng N.B.H., Low Y.W., Rajgor D.D., et al. The effects of glucagon-like peptide (GLP)-1 receptor agonists on weight and glycaemic control in Prader-Willi syndrome: A systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022;96(2):144-154. doi: 10.1111/cen.14583
101. Romanelli S.M., Lewis K.T., Nishii A., et al. BAd-CRISPR: Inducible gene knockout in interscapular brown adipose tissue of adult mice. *J Biol Chem.* 2021;297(6):101402. doi: 10.1016/j.jbc.2021.101402
102. Wang C.H., Lundh M., Fu A., et al. CRISPR-engineered human brown-like adipocytes prevent diet-induced obesity and ameliorate metabolic syndrome in mice. *Sci Transl Med.* 2020;12(558):eaaz8664. doi: 10.1126/scitranslmed.aaz8664.
103. Raichur S., Wang S.T., Chan P.W., et al. CerS2 haploinsufficiency inhibits  $\beta$ -oxidation and confers susceptibility to diet-induced steatohepatitis and insulin resistance. *Cell Metab.* 2014;20(4):687-95. doi: 10.1016/j.cmet.2014.09.015
104. Turpin S.M., Nicholls H.T., Willmes D.M., et al. Obesity-induced CerS6-dependent C16:0 ceramide production promotes weight gain and glucose intolerance. *Cell Metab.* 2014;20(4):678-86. doi: 10.1016/j.cmet.2014.08.002.
105. Raichur S., Brunner B., Bielohuby M., et al. The role of C16:0 ceramide in the development of obesity and type 2 diabetes: CerS6 inhibition as a novel therapeutic approach. *Mol Metab.* 2019;21:36-50. doi: 10.1016/j.molmet.2018.12.008.
106. Sáenz de Urturi D., Buqué X., Porteiro B., et al. Methionine adenosyltransferase 1a antisense oligonucleotides activate the liver-brown adipose tissue axis preventing obesity and associated hepatosteatosis. *Nat Commun.* 2022;13(1):1096. doi: 10.1038/s41467-022-28749-z.
107. Lutkewitte A.J., Singer J.M., Shew T.M., et al. Multiple antisense oligonucleotides targeted against monoacylglycerol acyltransferase 1 (Mogat1) improve glucose metabolism independently of Mogat1. *Mol Metab.* 2021;49:101204. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101204.
108. Gwag T., Li D., Ma E., et al. CD47 antisense oligonucleotide treatment attenuates obesity and its-associated metabolic dysfunction. *Sci Rep.* 2023 Feb 16;13(1):2748. doi: 10.1038/s41598-023-30006-2.
109. Vatner D.F., Goedeke L., Camporez J.G., et al. Angptl8 antisense oligonucleotide improves adipose lipid metabolism and prevents diet-induced NAFLD and hepatic insulin resistance in rodents. *Diabetologia.* 2018;61(6):1435-1446. doi: 10.1007/s00125-018-4579-1.
110. Yang W., Wang S., Loor J.J., et al. Role of diacylglycerol O-acyltransferase (DGAT) isoforms in bovine hepatic fatty acid metabolism. *J Dairy Sci.* 2022;105(4):3588-3600. doi: 10.3168/jds.2021-21140.
111. Parker B.L., Calkin A.C., Seldin M.M., et al. An integrative systems genetic analysis of mammalian lipid metabolism. *Nature.* 2019;567(7747):187-193. doi: 10.1038/s41586-019-0984-y.
112. Recio-López P., Valladolid-Acebes I., Berggren P.O., Juntti-Berggren L. Apolipoprotein CIII Reduction Protects White Adipose Tissues against Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021;23(1):62. doi: 10.3390/ijms23010062.