

Cari colleghi,

vi presentiamo il nuovo numero degli Updates dalla Letteratura 2025 per il mese di giugno.

L'appuntamento mensile è focalizzato sulla selezione commentata degli articoli di recente pubblicazione di maggiore significato clinico, diagnostico e prognostico.

Questo mese la selezione è inerente a:

- Malattie rare
- Genetica/epigenetica/cromosomopatie

Buona lettura!

Un cordiale saluto

Le coordinatrici degli "Updates dalla Letteratura"

Dott.ssa A Di Sessa

Dott.ssa G. Patti

La Responsabile della Commissione Giovani

Prof.ssa Maria E. Street

UPDATES DALLA LETTERATURA- n 6/2025-

Malattie rare

Le pubblicazioni più rilevanti o di maggiore interesse degli ultimi sei mesi

A cura di Giulia Rodari e Salvatore Recupero



Giulia Rodari

*SC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico Milano
Università degli Studi di Milano*



Salvatore Recupero

*UO Immunoematologia Pediatrica IRCCS Ospedale San Raffaele,
Università "Vita-Salute San Raffaele", Milano*

Effects of Metreleptin in Patients With Generalized Lipodystrophy Before vs After the Onset of Severe Metabolic Disease.

J Clin Endocrinol Metab. 2025 Mar 17;110(4):e1051-e1061. doi: 10.1210/clinem/dgae335.

<https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/110/4/e1051/7675889?redirectedFrom=fulltext>

Brush M¹, Auh S¹, Cochran E¹, Tuska R¹, Koh C¹, Kleiner DE¹, Lightbourne M¹, Brown RJ¹

¹National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA.

Questo studio retrospettivo ha valutato l'impatto del timing di inizio della terapia con metreleptina sulla salute metabolica a lungo termine in 63 pazienti con lipodistrofia generalizzata (GLD) congenita o acquisita. L'età mediana dei partecipanti al momento dell'inizio del trattamento era di 14.7 anni; il campione includeva 44 bambini (<18 anni all'inizio del trattamento) e 19 adulti. I pazienti sono stati suddivisi in gruppi di trattamento precoce o tardivo, in base alle condizioni metaboliche iniziali: il gruppo "precoce" includeva i soggetti trattati prima dell'insorgenza di una malattia metabolica clinicamente significativa, mentre il gruppo "tardivo" includeva quelli trattati dopo la sua comparsa. I pazienti sono stati seguiti per un follow-up mediano di 72 mesi. Dai dati emersi in questo studio, l'inizio precoce della terapia con metreleptina, prima della comparsa di

complicanze metaboliche gravi, è associato a un miglior controllo di diabete, proteinuria e dislipidemia, e potrebbe rallentare la progressione della fibrosi epatica nei pazienti con GLD.

Cancer-independent somatic mutation of the wild-type NF1 allele in normal tissues in neurofibromatosis type 1.

Nat Genet. 2025 Mar;57(3):515-521. doi: 10.1038/s41588-025-02097-2.

<https://pure-oai.bham.ac.uk/ws/portalfiles/portal/258859464/s41588-025-02097-2.pdf>

Oliver TRW^{#1,2}, Lawson ARJ^{#1}, Lee-Six H^{#1,2}, Tollit A³, Jung H¹, Hooks Y¹, Sanghvi R¹, Young MD¹, Butler TM¹, Nicola PA¹, Treger TD^{1,2,4}, Lensing SV¹, Burke GAA^{2,5}, Aquilina K⁶, Löbel U⁶, Cortes-Ciriano I⁷, Hargrave D^{6,8}, Jorgensen M⁶, Jessop FA², Coorens THH⁹, Flanagan AM^{3,10}, Allinson K¹¹, Martincorena I¹², Jacques TS^{13,14}, Behjati S^{15,16,17}.

¹Wellcome Sanger Institute, Hinxton, UK.

²Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK.

³Research Department of Pathology, University College London, London, UK.

⁴Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK.

⁵Cancer Research UK Clinical Trials Unit, University of Birmingham, Birmingham, UK.

⁶Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK.

⁷European Molecular Biology Laboratory, European Bioinformatics Institute (EMBL-EBI), Cambridge, UK.

⁸UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK.

⁹Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA.

¹⁰Department of Histopathology, Royal National Orthopaedic Hospital NHS Trust, Middlesex, UK.

¹¹Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK. kallinson@nhs.net.

¹²Wellcome Sanger Institute, Hinxton, UK. im3@sanger.ac.uk.

¹³Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust, London, UK. t.jacques@ucl.ac.uk.

¹⁴UCL Great Ormond Street Institute of Child Health, London, UK. t.jacques@ucl.ac.uk.

¹⁵Wellcome Sanger Institute, Hinxton, UK. sb31@sanger.ac.uk.

¹⁶Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge, UK. sb31@sanger.ac.uk.

¹⁷Department of Paediatrics, University of Cambridge, Cambridge, UK. sb31@sanger.ac.uk.

[#]Contributed equally.

Questo studio indaga le basi molecolari della tumorigenesi nella Neurofibromatosi di tipo 1 (NF1), ipotizzando che mutazioni somatiche (*second hits*) del secondo allele di NF1 possano precedere e facilitare la trasformazione neoplastica. Sono state analizzate 479 biopsie di tessuti istologicamente normali ottenuti da un paziente pediatrico NF1 deceduto per glioblastoma e confrontate con 610 biopsie ottenute da due soggetti pediatrici con glioblastoma sporadico. In parallelo, sono stati eseguiti esperimenti di *duplex sequencing* mirato in nove adulti con NF1, al fine di aumentare la sensibilità nel rilevare mutazioni somatiche a bassa frequenza. L'analisi, condotta tramite *whole-genome/exome sequencing* e *duplex sequencing* (in ulteriori nove adulti NF1), ha evidenziato mutazioni inattivanti somatiche di NF1 (*nonsense*, *frameshift*, *splice-site*) esclusivamente in tessuti sani (prevalentemente ma non esclusivamente di origine neuroectodermica) di soggetti affetti da NF1. Tali mutazioni, molecularmente indipendenti e selezionate positivamente, suggeriscono un processo stocastico che avviene anche nei tessuti fenotipicamente normali, conferendo un vantaggio proliferativo subclinico.

In conclusione, i *second hits* somatici nei pazienti NF1 si verificano frequentemente nei tessuti normali e possono costituire un *reservoir* pre-neoplastico, rafforzando il modello “*two-hits*” di Knudson e contribuendo alla variabilità clinica del fenotipo oncologico.

Congenital Hyperinsulinism and Novel KDM6A Duplications -Resolving Pathogenicity With Genome and Epigenetic Analyses

J Clin Endocrinol Metab. 2025 Apr 22;110(5):e1524-e1530. doi: 10.1210/clinem/dgae524.

<https://academic.oup.com/jcem/article/110/5/e1524/7724238?login=false>

Männistö JME^{1,2}, Hopkins JJ¹, Hewat TI¹, Nasser F¹, Burrage J¹, Dastamani A³, Mirante A⁴, Murphy N⁵, Rzasa J⁶, Kerkhof J, Relator R⁶, Johnson MB¹, Laver TW¹, Weymouth L¹, Houghton JAL⁷, Wakeling MN¹, Sadikovic B^{6,8}, Dempster EL¹, Flanagan SE¹

¹Department of Clinical and Biomedical Science, University of Exeter Medical School, Exeter EX2 5DW, UK.

²Kuopio Pediatric Research Unit, Faculty of Health Sciences, School of Medicine, University of Eastern Finland, 70211 Kuopio, Finland.

³Endocrinology Department, Great Ormond Street Hospital for Children, London WC1N 3JH, UK.

⁴Pediatric Endocrinology, Hospital Pediátrico de Coimbra, ULS de Coimbra, 3000-602 Coimbra, Portugal.

⁵Department of Paediatric Endocrinology, CHI Temple St, Dublin, D01 XD99, Ireland.

⁶Verspeeten Clinical Genome Centre, London Health Sciences Centre, London, ON N6C 2R6, Canada.

⁷Exeter Genomics Laboratory, Royal Devon University Healthcare NHS Foundation Trust, Exeter EX2 5DW, UK.

⁸Department of Pathology and Laboratory Medicine, Western University, London, ON N6A 5C1, Canada.

Attraverso un'analisi di next-generation sequencing sono state identificate in 3 soggetti con iperinsulinismo congenito ad esordio neonatale tre diverse duplicazioni parziali del gene KDM6A, del quale specifiche mutazioni *loss-of-function* sono associate alla sindrome di Kabuki (KS), quadro clinico che può manifestarsi anche con ipoglicemia iperinsulinemica. Nonostante l'assenza di caratteristiche facciali tipiche per la KS, ulteriori indagini (Whole-genome sequencing) hanno confermato che la duplicazione identificata in un paziente è risultata patogenetica per KS, mentre l'analisi del profilo di metilazione ha confermato in un secondo soggetto un profilo compatibile con la KS. In conclusione, i casi descritti raccontano l'importanza di effettuare approfondite analisi genetiche nei soggetti con iperinsulinismo congenito, descrivendo anche la rilevanza clinica di varianti genetiche identificate come VUS del gene KDM6A nella patogenesi del quadro.

Le pubblicazioni più rilevanti o di maggiore interesse degli ultimi sei mesi

A cura di Gianmario Forcina e Anna Di Sessa



Gianmario Forcina

*Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli"*



Anna Di Sessa

*Università degli Studi della Campania
"Luigi Vanvitelli"*

Longitudinal DNA methylation profiles in saliva of offspring from mothers with gestational diabetes: associations with early childhood growth patterns

Diabetol. 2025 Jan 13;24(1):15. doi: 10.1186/s12933-024-02568-6.

<https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-024-02568-6>

Linares-Pineda TM ^{1, 2, 3}, Lendínez-Jurado A ^{3, 4, 5, 6}, Piserra-López A ⁷, Suárez-Arana M ⁸, Pozo M ³, Molina-Vega M ¹, Picón-César MJ ^{1, 2, 3}, Morcillo S ^{9, 10, 11}

¹ Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Victoria University Hospital, 29010, Málaga, Spain.

² CIBER Pathophysiology of Obesity and Nutrition-CIBERON, Instituto de Salud Carlos III, 28029, Madrid, Spain.

³ Biomedical Research Institute-IBIMA Plataforma BIONAND, 29010, Málaga, Spain.

⁴ Andalucía Tech, Universidad de Málaga, Campus de Teatinos s/n, 29071, Málaga, Spain.

⁵ Department of Pediatric Endocrinology, Regional University Hospital of Málaga, 29011, Málaga, Spain.

⁶ Distrito Sanitario Málaga-Guadalupe, 29009, Málaga, Spain.

⁷ Department of Cardiology, Virgen de la Victoria University Hospital, Málaga, 29010, Spain.

⁸ Department of Obstetrics and Gynecology, Regional University Hospital of Málaga, Málaga, 29011, Spain.

⁹ Department of Endocrinology and Nutrition, Virgen de la Victoria University Hospital, 29010, Málaga, Spain.
sonsoles75@gmail.com.

¹⁰ CIBER Pathophysiology of Obesity and Nutrition-CIBERON, Instituto de Salud Carlos III, 28029, Madrid, Spain.
sonsoles75@gmail.com.

¹¹ Biomedical Research Institute-IBIMA Plataforma BIONAND, 29010, Málaga, Spain. sonsoles75@gmail.com.

In questo studio prospettico longitudinale sono stati analizzati i profili di metilazione del DNA salivare in bambini nati da madri con diabete gestazionale (GDM), confrontandoli con controlli nati da madri non diabetiche, con l'obiettivo di identificare biomarcatori epigenetici precoci associati all'esposizione al GDM.

Sono stati inclusi 30 bambini (15 per gruppo), con campioni salivari raccolti a 8–10 settimane dalla nascita e ad 1 anno. L'analisi epigenomica ha individuato 6.968 siti a metilazione differenziale (DMPs) nel gruppo delle madri GDM; di questi, 50 si sono rilevati persistenti nel tempo, e 16 stabili in direzione della metilazione.

L'analisi funzionale ha rivelato come diversi geni associati a questi DMPs persistenti, in particolare FARP2 e CYTH3, siano coinvolti in pathways pro-infiammatori, nel *signalling* insulinico e nella regolazione metabolica. Nello specifico, il sito cg00124849 si è dimostrato correlare positivamente alla circonferenza cranica ad 1 anno nei bambini esposti a GDM ($r = 0.794$, $p = 0.006$), ma negativamente alla crescita nei controlli. Altri siti, come cg20935223, correlavano positivamente con il BMI ad 1 anno ($r = 0.455$, $p = 0.025$), dimostrando un'associazione significativa tra livelli di metilazione e variabili antropometriche.

I risultati dello studio dimostrano come la saliva possa rappresentare uno strumento affidabile e non invasivo per monitorare modificazioni epigenetiche nei bambini, suggerendo in particolare come le modifiche epigenetiche persistenti nei primi 12 mesi di vita possano fungere da marker predittivo di un aumentato rischio metabolico già nei primi mesi di vita. Sebbene siano necessari studi più ampi per confermare tali dati, l'analisi della metilazione salivare appare un promettente biomarcatore predittivo del rischio metabolico in età pediatrica.

Rare variant analyses in 51,256 type 2 diabetes cases and 370,487 controls reveal the pathogenicity spectrum of monogenic diabetes genes

Nat Genet. 2024 Nov;56(11):2370-2379. doi: 10.1038/s41588-024-01947-9.

<https://www.nature.com/articles/s41588-024-01947-9>

Huerta-Chagoya A^{1,2,3}, Schroeder P^{1,2,3}, Mandla R^{1,2,3,4}, Li J⁵, Morris L⁶, Vora M^{1,2}, Alkanaq A^{1,2}, Nagy D^{6,7}, Szczerbinski L^{1,2,3,8,9}, Madsen JGS^{10,11,12}, Bonàs-Guarch S^{13,14,15}, Mollandin F^{13,14}, Cole JB^{1,2,16,17,18}, Porneala B¹⁹, Westerman K^{1,2,20}, Li JH^{1,2,3,16,20}, Pollin TI²¹, Florez JC^{1,2,3,16,20,22}, Gloyn AL²³, Carey DJ⁵, Cebola I⁶, Mirshahi UL⁵, Manning AK^{1,16,24}, Leong A^{1,2,3,19,20,22}, Udler M^{1,2,3,16,20}, Mercader JM^{25,26,27,28}

¹ Programs in Metabolism and Medical & Population Genetics, Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, MA, USA.

² Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.

³ Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.

⁴ Graduate Program in Genomics and Computational Biology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA.

⁵ Department of Genomic Health, Geisinger, Danville, PA, USA.

⁶ Section of Genetics and Genomics, Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College London, London, UK.

⁷ National Heart and Lung Institute, Faculty of Medicine, London, UK.

⁸ Department of Endocrinology, Diabetology and Internal Medicine, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland.

⁹ Clinical Research Centre, Medical University of Bialystok, Bialystok, Poland.

¹⁰ Institute of Mathematics and Computer Science, University of Southern Denmark, Odense, Denmark.

¹¹ The Novo Nordisk Foundation Center for Genomic Mechanisms of Disease, Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, MA, USA.

¹² Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of Southern Denmark, Odense, Denmark.

- ¹³ Centre for Genomic Regulation, The Barcelona Institute of Science and Technology, Barcelona, Spain.
- ¹⁴ Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas, Madrid, Spain.
- ¹⁵ Department of Metabolism, Digestion and Reproduction, Imperial College London, London, UK.
- ¹⁶ Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA.
- ¹⁷ Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA.
- ¹⁸ Department of Biomedical Informatics, University of Colorado School of Medicine, Aurora, CO, USA.
- ¹⁹ Division of General Internal Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.
- ²⁰ Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.
- ²¹ University of Maryland, School of Medicine, Baltimore, MD, USA.
- ²² Endocrine Division, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.
- ²³ Department of Pediatrics, Division of Endocrinology, Stanford School of Medicine, Stanford, CA, USA.
- ²⁴ Clinical and Translational Epidemiology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA.
- ²⁵ Programs in Metabolism and Medical & Population Genetics, Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, MA, USA. mercader@broadinstitute.org.
- ²⁶ Center for Genomic Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA. mercader@broadinstitute.org.
- ²⁷ Diabetes Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA. mercader@broadinstitute.org.
- ²⁸ Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. mercader@broadinstitute.org.

Integrando le metodiche di sequenziamento dell'intero genoma (WGS) con l'imputazione avanzata basata su TOPMed, sono stati analizzati oltre 51.256 casi di diabete di tipo 2 (T2D) e 370.487 controlli. L'obiettivo principale era l'identificazione di varianti genetiche rare, con frequenza allelica anche inferiore allo 0,005%, che solitamente sfuggono agli studi GWAS tradizionali, per valutarne il possibile ruolo patogenetico nei geni associati al diabete monogenico.

Sono state identificate 12 nuove varianti associate al rischio di T2D, tra cui una variante rara *enhancer* arricchita in soggetti afroamericani vicina al gene LEP (rs147287548), associata ad un rischio quadruplicato di sviluppare T2D. Inoltre, è stata identificata una variante missenso in HNF4A (p.Arg114Trp), già descritta nel MODY, ma qui osservata anche nel T2D, con un rischio aumentato di incidenza di ben 8 volte.

L'analisi ha inoltre incluso 1.634 varianti ClinVar in 22 geni legati al diabete monogenico, individuando due nuove varianti rare con effetto significativo in HNF1A e GCK, con rischio aumentato rispettivamente di 5 e di 8 volte. Infine, il 21% delle varianti ClinVar è stato classificato come di significato incerto o conflittuale; l'analisi condotta non ha riscontrato associazioni significative tra queste e il T2D, suggerendone quindi una probabile natura benigna.

Questo studio evidenzia l'importanza dell'integrazione delle varianti genetiche rare nella stratificazione del rischio genetico per il T2D, contribuendo a chiarire il potenziale impatto clinico di varianti finora classificate in modo incerto o sottovalutate nel contesto del diabete monogenico.

Twin pair analysis uncovers links between DNA methylation, mitochondrial DNA quantity and obesity

Nat Commun. 2025 May 12;16(1):4374. doi: 10.1038/s41467-025-59576-7.

<https://www.nature.com/articles/s41467-025-59576-7>

Heikkinen A ^{1,2}, Esser VFC ³, Lee SHT ⁴, Lundgren S ⁵, Hakkarainen A ⁶, Lundbom J ^{6,7}, Kuula J ^{6,8}, Groop PH ^{9,10,11}, Heinonen S ^{12,13}, Villicaña S ¹⁴, Bell JT ¹⁴, Maguolo A ¹⁵, Nilsson E ¹⁵, Ling C ¹⁵, Vaag A ^{16,17,18}, Pajukanta P ^{4,19,20}, Kaprio J ⁵, Pietiläinen KH ^{12,21}, Li S ^{3,22}, Ollikainen M ^{23,24}

¹ Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM), HiLIFE, University of Helsinki, Helsinki, Finland. aino.heikkinen@helsinki.fi.

² Minerva Foundation Institute for Medical Research, Helsinki, Finland. aino.heikkinen@helsinki.fi.

³ Centre for Epidemiology and Biostatistics, Melbourne School of Population and Global Health, University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia.

⁴ Department of Human Genetics, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA.

⁵ Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM), HiLIFE, University of Helsinki, Helsinki, Finland.

⁶ HUS Medical Imaging Center, Radiology, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland.

⁷ Institute for Clinical Diabetology, German Diabetes Center, Leibniz Center for Diabetes Research, Heinrich Heine University, Düsseldorf, Germany.

⁸ Public Health Promotion Unit, National Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland.

⁹ Folkhälsan Institute of Genetics, Folkhälsan Research Center, Helsinki, Finland.

¹⁰ Research Program for Clinical and Molecular Metabolism, Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland.

¹¹ Abdominal Center, Nephrology, University of Helsinki and Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland.

¹² Obesity Research Unit, Research Program for Clinical and Molecular Metabolism, Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland.

¹³ Department of Internal Medicine, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland.

¹⁴ Department of Twin Research and Genetic Epidemiology, King's College London, London, UK.

¹⁵ Epigenetics and Diabetes Unit, Department of Clinical Sciences in Malmö, Lund University Diabetes Centre, Scania University Hospital, Malmö, Sweden.

¹⁶ Department of Clinical Sciences in Malmö, Lund University Diabetes Centre, Scania University Hospital, Malmö, Sweden.

¹⁷ Copenhagen University Hospital, Steno Diabetes Center Copenhagen, Herlev, Denmark.

¹⁸ Department of Endocrinology, Skåne University Hospital, Malmö, Sweden.

¹⁹ Bioinformatics Interdepartmental Program, UCLA, Los Angeles, CA, USA.

²⁰ Institute for Precision Health, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, CA, USA.

²¹ HealthyWeightHub, Endocrinology, Abdominal Center, Helsinki University Central Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland.

²² Precision Medicine, School of Clinical Sciences at Monash Health, Monash University, Clayton, Victoria, Australia.

²³ Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM), HiLIFE, University of Helsinki, Helsinki, Finland. miina.ollikainen@helsinki.fi.

²⁴ Minerva Foundation Institute for Medical Research, Helsinki, Finland. miina.ollikainen@helsinki.fi.

Questo studio ha analizzato una coorte composta da 86 coppie di gemelli finlandesi e un singolo individuo, per un totale di 173 partecipanti, appartenenti a un sottogruppo del *Finnish Twin Cohort Study*. L'utilizzo di gemelli monozigoti ha permesso di distinguere gli effetti della componente genetica da quelli ambientali, offrendo un modello ideale per lo studio delle interazioni tra genoma ed epigenoma.

L'obiettivo principale è stato valutare se la quantità di DNA mitocondriale (mtDNA) possa influenzare la metilazione del DNA nucleare, con ripercussioni su diversi aspetti clinici e fisiopatologici legati all'obesità (es. peso corporeo, composizione corporea e sensibilità insulinica). A tal fine, sono state raccolte misurazioni dettagliate riguardanti l'adiposità, il tessuto muscolare, il profilo insulinico, i livelli di DNA mitocondriale (mtDNA) e i pattern di metilazione del DNA nucleare nel tessuto adiposo e muscolare.

L'analisi ha portato all'identificazione di un sito CpG nel gene SH3BP4, la cui metilazione risulta significativamente associata alla quantità di mtDNA nel tessuto adiposo, oltre che correlata all'espressione del gene stesso. In particolare, 14 su 35 fenotipi legati all'obesità — inclusi insulino-resistenza, adiposità centrale e massa grassa — si sono rivelati associati sia alla metilazione di SH3BP4 che alla quantità di mtDNA, suggerendo un legame biologicamente rilevante.

Per approfondire le relazioni causali tra le variabili, è stato impiegato il metodo ICE FALCON, specificamente sviluppato per analisi su gemelli. I risultati suggeriscono che la quantità di mtDNA rappresenti un fattore causale nelle alterazioni epigenetiche osservate, piuttosto che il contrario. Inoltre, emergono evidenze di una relazione causale diretta tra quantità di mtDNA e sviluppo dell'obesità.

Pertanto, lo studio evidenzia un possibile meccanismo tramite cui la quantità di mtDNA può influenzare la metilazione genica nel tessuto adiposo, influenzando lo sviluppo dell'obesità. Ciò apre nuove prospettive nella comprensione delle basi molecolari dell'obesità e nell'identificazione di biomarcatori epigenetici e possibili target terapeutici innovativi.