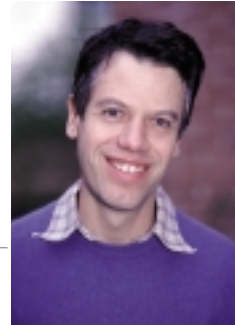


Génétique des maladies multifactorielles

Genetics of Multifactoriels Diseases

Philippe FROGUEL



UPRES-A 8090 CNRS - Institut Pasteur de Lille - Université de Lille 2

Institut de Biologie de Lille - Département 2

THÈMES DE RECHERCHE / RESEARCH THEMES

- ◆ Approche génétique du diabète de type 2
[Genetic Approach of Type 2 Diabetes](#)
- ◆ Approche génétique de l'obésité
[Genetic Approach of Obesity](#)



Chercheurs

Bernard BAILLEUL - Arnaud BASDEVANT - Daniel CHRISTIAEN
Karine CLEMENT - Philippe FROGUEL - Bernard GUY-GRAND
Juan RUIZ - Christian VAISSE - Francis VASSEUR - Martine VAXILLAIRE

Chercheurs en stage post-doctoral

Mohammed CHIKRI - Sophie DUPONT - Corinne LACQUEMANT
Frédéric LEPRETRE - Carmela LOPES - Yasumichi MORI
Bernadette NEVE - Karin SERON

Ingénieurs

Philippe BOUTIN - Sylvie DEHEUL - Valérie DELANNOY
Christian DINA - Stéfan GAGET - Sophie GALLINA

Techniciens

Yamina BENMEZROUA - Geneviève BONHOMME - Ouiza BOUAZIZ
Sophie CATELLE - Laetitia CORSET - Frédérique De MATOS
Philippe DELFOSSE - Marianne DEWEIRDER - Emmanuelle DURAND
Philippe GALLINA - Alexia HOUZET - David Le GUILCHERT
Yves Le GUILCHERT - Cécile LECOEUR - Anne LEGALL
Stéphane LOBBENS - Véronique PELLOUX - Sylvie POULAIN
Guenola RICARD - Mar SALL - Chantal SAMSON
Emmanuel VAILLANT - Vincent VATIN - Céline WAHL

Etudiants

Jérôme DELPLANQUE - Séverine DUBOIS - Hajar ELOUIL
Mouna HOUARI - Céline POPULAIRE

Le Département de génétique humaine de l'IBL-CNRS UPRES A 8090 a comme objectif l'approche génomique de maladies multifactorielles d'origine métabolique et nutritionnelle comme le diabète et l'obésité et leurs complications vasculaires. Plus généralement, les équipes du département de génétique humaine de l'IBL travaillent en étroite collaboration européenne et mondiale au développement d'outils, de technologies et de méthodologies permettant de comprendre les bases moléculaires des maladies humaines fréquentes à impact important pour la santé publique.

L'objectif médical de l'approche génomique des maladies multifactorielles est :

- D'identifier leurs étiologies et d'en comprendre les mécanismes physiopathologiques, afin d'en permettre une classification nosologique en sous-groupes plus homogènes pour lesquels une prise en charge rationnelle pourra être proposée.
- De déterminer le rôle de chaque déterminant génétique, et ses interactions avec d'autres gènes et l'environnement (par approximation du risque attribuable).
- De faciliter un dépistage précoce des sujets prédisposés à ces maladies ou/et à leurs complications métaboliques et dégénératives (groupes à risque), dans un objectif de médecine préventive, et pour mieux cibler les thérapies efficaces chez eux.
- De mettre au point de nouvelles approches thérapeutiques plus efficaces. Ces nouveaux traitements seront dirigés vers des cibles spécifiques identifiées par les études génétiques. Il pourrait s'agir de médicaments traditionnels ou même de thérapies géniques, utilisant l'ADN comme médicament.

La réussite de tels projets nécessite un effort multidisciplinaire, impliquant à la fois des chercheurs aux compétences complémentaires (biologistes moléculaires, physiologistes, bio-informaticiens, épidémiogénétiens), et des cliniciens ayant accès à de larges populations de malades. L'activité de notre équipe consiste à mettre au point les outils nécessaires à l'étude génétique des maladies multifactorielles, et à utiliser ce savoir-faire pour identifier les déterminants génétiques du diabète et de l'obésité, pour en comprendre la physiopathologie.

L'unité CNRS 8090 comprend plusieurs groupes :

- de généticiens moléculaires qui ont mis au point et utilisent couramment les techniques de génotypage et de séquençage automatisés à haut débit propres à faciliter la mise en évidence de gènes de prédisposition aux traits complexes ;
- de bio-informaticiens et d'épidémiogénétiens qui construisent les outils informatiques permettant la constitution et l'utilisation de bases de données génotypiques et phénotypiques adaptées aux traits complexes, et qui développent les moyens d'analyse génétique (analyse de liaison génétique qualitative et QTL, analyse de linkage disequilibrium) et d'analyse de séquences (reconnaissance de variants, annotation de séquences d'ADN, analyses d'EST...). Cette équipe interagit de manière étroite avec le nouveau Centre Intégré de Bio-informatique (CIB) de la génopole lilloise ;
- de biologistes moléculaires qui étudient le rôle biologique des gènes identifiés par les études génétiques et les effets fonctionnels des mutations géniques retrouvées dans des familles atteintes par les maladies étudiées. Cet aspect de génomique fonctionnelle comprend notamment l'étude des cibles moléculaires des facteurs nucléaires que nous avons découvert associées aux maladies métaboliques (utilisation des techniques de clonage par soustraction des ADN complémentaires). Un aspect majeur des activités du département de génétique de l'IBL sera le développement de projets de génomique fonctionnelle faisant appel aux techniques de "puces à ADN" (micro ships, micro-arrays) pour déterminer les

The CNRS UPRES-A 8090 Unit at the IBL (Institute of Biology of Lille), Department of human genetics, constitutes a group of geneticists specialized in the study of human multifactorial diseases particularly diabetes and obesity. This research unit includes also a group of cytogenetics devoted to search and characterize chromosomal aberrations linked to human diseases.

The major clinical goals of this genetic program are :

- To identify the etiologies involved and to uncover the patho-physiological mechanisms leading to the development of these diseases. This will provide genetic means to establish an appropriate clinical classification of these heterogeneous diseases into more homogeneous subtypes, for which a rational (and reasonable) medical care can be proposed.
- To determine the specific role of each genetic determinant in the pathogenesis, and its interactions with other genes and the environment (by the evaluation of the attributable risk).
- To allow early and precise diagnosis of predisposed individuals to these diseases or/and to their metabolic and clinical complications (high risk individuals), in order to provide targeted preventive medicine and efficient therapeutic medication.
- To allow the identification of new therapeutic approaches, more efficient as more etiological. These new therapeutic approaches will target important biochemical and physiological pathways, which will be identified based on the genetic studies. It could be traditional drugs or even gene therapy using DNA technology.

The success of such projects requires a multidisciplinary effort involving scientists with extensive and complementary skills (geneticists-molecular biologists, physiologists, bio-informatics experts, epidemiogeneticists), as well as experienced physicians having access to large cohorts of patients.

The CNRS UPRES-A 8090 activity consists in setting up the means needed for studying multifactorial genetic diseases and in using these knowledge and experience in identifying the genetic determinants of diabetes and obesity. Ultimately, this program will help to gain new insights in the understanding of the physio-pathology of common metabolic diseases.

Our team includes several groups :

- Molecular geneticists to carry out large scale genotyping and automated DNA sequencing, which facilitates genetic and physical mapping of genes predisposing to complex disorders.
- Bio-informatics experts and epidemiogeneticists able to develop bio-computational tools required to the setting up of genotypic and phenotypic databases suitable for the study complex genetic traits. These Bio-informatics experts and epidemiogeneticists core are also developing the appropriate tools, needed for genetic analyses (quantitative and qualitative traits analyses, disequilibrium linkage analyses) and for gene-sequence analyses (mutational analyses, annotation of DNA sequences, EST analyses...).
- Molecular biologists to study the biological role of identified disease linked genes, which will be identified through genetic approaches. These molecular biologists will be able to study the functional effects of mutations identified in the disease-related genes. This functional-genomics aspect of the program includes already the search for molecular targets (target genes) of nuclear factors, which we have recently identified as responsible for subtypes of metabolic diseases (using cDNA subtraction cloning strategies).

profils d'expression tissulaire des organes potentiellement impliqués dans le diabète et l'obésité ;

- De cliniciens chercheurs métaboliciens et d'épidémiologistes qui étudient la contribution de chaque facteur génétique à la maladie et précisent les phénotypes associés aux gènes de susceptibilité. La stratégie de clonage positionnel des gènes de prédisposition aux traits complexes est similaire quelle que soit la maladie étudiée. Le département de génétique humaine a donc comme objectif dans les prochaines années de collaborer avec les autres équipes du site Calmette de manière à progresser dans la connaissance des cancers et des maladies infectieuses et parasitaires en combinant l'analyse génétique et fonctionnelle.

A cet égard, on peut dire que l'année 2001 a été marquée par deux réussites majeures du laboratoire de génétique des maladies multifactorielles :

- Création de l'UMR (Janvier 2002)
- La réussite de la première phase du contrat industriel du consortium académique franco-anglo-américain avec la firme pharmaceutique américaine Eli-Lilly, négocié en 1998 sous la coordination lilloise et qui portait sur la recherche de gènes de prédisposition au diabète de Type 2 et à l'obésité. Rappelons que ce contrat d'environ 20 millions de dollars associe Le CNRS, l'Université Columbia de New York et la British Diabetes Association-Université d'Oxford. A partir des 12 régions chromosomiques liées au diabète ou à l'obésité chez l'homme ou chez le rongeur, 5 gènes de susceptibilité du diabète de type 2 et/ou de l'obésité ont été identifiés et sont en cours de validation.

Sur le plan scientifique l'année 2001 a été marquée par plusieurs articles importants. Citons :

- Une recherche de mutations et de variants génétiques (SNPs) et leur génotypage dans une population française de plus de 2000 sujets a permis la caractérisation et l'implication de variants génétiques du gène APM1 (codant pour l'adiponectine, hormone sécrétée par l'adipocyte) dans le diabète de type 2 et l'insulino résistance. Ce travail réalisé en collaboration avec l'unité Inserm 508 dirigée par le Pr Philippe AMOUIEL à l'IPL et le Groupe du Pr KADOWAKI à Tokyo a permis également de valider sur des modèles murins, les effets mis en évidence par les travaux de génétique humaine.
- Une étude génétique dans la population indo-mauritienne a permis d'identifier des loci de prédisposition aux maladies coronariennes, au diabète de type 2 et à l'hypertension en 8q23,3q27 et 16p13.

L'année 2001 a aussi permis d'initier l'internationalisation de l'Unité dans un cadre européen. Ainsi l'établissement d'un Centre Génome à l'Université de Londres (Barts and The London School of Medicine, Queen Mary College), dirigé par Philippe FROGUEL, nouveau Professeur de génétique moléculaire et de diabétologie expérimentale à l'Université de Londres, constitue la première phase de la création d'une Unité Mixte de Recherche CNRS/MRC localisée des deux côtés de la Manche. Des collaborations avec l'Université de Bruxelles (Pr VASSART) et de Lausanne (Dr RUIZ et Pr THORENS) et avec plusieurs équipes britanniques à Oxford, Cambridge et Londres accentuent la vocation européenne du laboratoire de génétique des maladies multifactorielles lillois, et du département de génétique humaine de l'Institut de Biologie de Lille. Cette internationalisation nous semble indispensable pour atteindre la masse critique et pour regrouper les compétences diverses indispensables à l'approche des traits pathologiques complexes. Elle permet aussi d'obtenir des financements publics "sur projets" sur une base trans-nationale rendus d'autant plus nécessaires par la faiblesse endémique des crédits d'Etat français pour l'étude des bases moléculaires de maladies pourtant à fort impact sur la santé publique comme le diabète ou l'obésité.

- Research-physicians and epidemiologists to assess the contribution of each genetic factor to the disease, and to specify the phenotypes associated with each disease-predisposing gene. For the various types of human complex genetic diseases, the positional cloning strategies required rely on the same principles. In the future, the aim of the Department of human genetics at the IBL will be to initiate close collaboration with the other research groups of the Calmette Campus, and hence provide tools for the genetic and functional analysis of other complex traits such as cancer.

In 2001, advances in the molecular genetics of type 2 diabetes were published :

- A genome-wide scan for coronary heart disease, type 2 diabetes and high blood pressure suggest in Indo-Mauritians susceptibility loci on 3q27, 8q23 and 16p13.
- A collaborative study with the group of T Kadowaki (University of Tokyo) showed that the fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated in mouse models of both lipodystrophy and obesity). In addition, genetic variations in the adiponectin gene were associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese and the French populations.



Approche génétique du diabète de type 2

Philippe FROGUEL

Six milliards d'êtres humains peuplent la terre en l'an 2000. Un demi-milliard d'entre eux sont diabétiques ou développeront un diabète pendant leur vie. Aujourd'hui, le diabète sucré affecte près de 5% de la population mondiale adulte. On estime qu'environ 250 millions de personnes seront diabétiques en 2010. Il s'agit du 3ème poste de dépenses de santé des pays développés. Afin de mieux comprendre les étiologies du diabète sucré, et ainsi pour mieux le combattre, nous avons entrepris de localiser puis d'identifier les gènes impliqués dans son développement. A partir de 1990, nous avons constitué en France la plus grande banque d'ADN mondiale de familles diabétiques, soit 800 familles à ce jour, dont 200 familles de diabète de type 1, 100 familles de MODY, 500 familles de diabète de type 2, soit 5000 sujets, diabétiques et apparentés non diabétiques. De plus, nous avons collecté des familles diabétiques en Inde, à l'île Maurice, au Japon ainsi que dans les Antilles françaises.

La variabilité phénotypique des sujets présentant un diabète de type 2 à début précoce ou MODY suggérait une hétérogénéité génétique; cette observation est maintenant confirmée par l'identification d'un large spectre de mutations dans six gènes (*MODY1-6*) résultant d'un déficit pancréatique insulinosécrétoire majeur. En France et en Angleterre, le défaut génétique et moléculaire dans ~20% des cas MODY n'est pas encore identifié, suggérant l'existence d'autre(s) gène(s) impliqué(s) dans ce phénotype pancréatique chez l'adolescent ou l'adulte jeune, pouvant être expliquée soit par une anomalie monogénique à l'origine d'un diabète précoce (MODYx), et/ou par certains facteurs génétiques avec expressivité et pénétrance variables, et/ou par une composante polygénique.

Dans le cadre du consortium européen GIFT (*Genomic Integrated Force on Type 2 diabetes*), pour mieux investiguer l'hétérogénéité au sein des familles MODY étudiées par ce consortium, nous venons de réaliser une méta-analyse de nos données avec celles des groupes anglais (Pr AH Hattersley, University of Exeter, UK) et suédois (Pr L Groop, University of Malmö), afin d'augmenter la puissance

Genetic Approach of Type 2 Diabetes

Philippe FROGUEL

Type 2 diabetes could be considered as paradigms of complex trait. Segregation analysis data suggest that diabetes in its common forms have a polygenic mode of inheritance, although major genes may also be involved in subtypes. Family linkage studies are very powerful in the identification of the genes for several monogenic traits. Thus the characterization of well defined subsets of diabetic patients with an autosomal dominant inheritance such as Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY), but also the recruitment of hundreds of affected sibships with late-onset type 2 diabetes, may help to identifying diabetogene(s), and will provide clues for a better understanding of glucose homeostasis and of the pathophysiology of diabetes.

The clinical goals are to define targets for new treatments, that will provide a better care for diabetics, and to identify individuals at high risk for diabetes, obesity and their vascular complications, in order to prevent these diseases

In order to address these issues, we have established in France for five years, through a population-oriented multimedia campaign, the largest collection of diabetic families (DNA, cell lines, and clinical data), including 800 multiplex families (about 200 IDDM families, 100 MODY, 500 late-onset NIDDM). In addition, these DNA collections allowed the first identification in 1992 of a MODY gene, glucokinase, on chromosome 7. In 1995, our group published evidence of linkage between MODY an unknown gene located on chromosome 12q, after exclusion of 80% of the human genome. The positional cloning of this gene, led to the identification of dozens of mutations in a nuclear factor, the Hepatocyte Nuclear Factor 1 alpha gene, in diabetic patients. Functional studies have shown heterogeneous effects of HNF-1 mutations on HNF-1 transactivation function, with dominant negative effects in

des analyses de liaison en condition d'hétérogénéité. Cet effort a permis d'identifier 4 régions génétiques (en 3p, 5q, 6p, 10q).

Dans le diabète de type 2 commun (polygénique) l'étude du "génomome entier" dans une cohorte de 148 familles diabétiques Françaises par le laboratoire CNRS 8090 a pu mettre en évidence la présence de gènes " majeurs " liés au diabète de type 2 sur les chromosomes 1q, 2p, 3q.

several cases, and haplo-insufficiency in others. However, in France and in UK, approximately 20% of the MODY families are not to be linked to known genes, indicating the existence of additional MODY gene(s). The investigation of the genetic heterogeneity within the MODY families currently studied by the EU funded (2000-2003) GIFT project has been performed by a meta-analysis including our initial French genome screen plus two additional genome scans carried out in UK (Pr AH HATTERSLEY, Dr TM FRAYLING) and Sweden (Pr L GROOP). Non parametric linkage analysis of both all 26 families and 14 families revealed 4 different chromosomal regions (3p,5q,6p,10q) as most likely to contain novel MODY genes. These new locations will be examined to search for potential candidate genes

However, all these defects do not account for more than 10% of all type 2 diabetes cases. Moreover, classical methods of genetic analysis and molecular biology have been shown to have only limited power to dissect the loci for complex disease traits. We have therefore applied complementary strategies as investigating candidate genes by linkage analyses and/or screening these genes for disease-causing mutations. In 1999, we have shown that mutations in a key pancreatic nuclear factor, Insulin Promoter Factor 1 (IPF-1) could contribute to late onset type 2 diabetes : indeed, mutations in IPF-1 were found in 5% of family cases. Furthermore, a correlation between insulin-secretion deficiency and diabetes phenotypes, and the degree of impairment of IPF-1transactivation potential was found in human.

Despite recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes, the majority of susceptibility genes remains to be identified. Genomewide search in French caucasians showed evidence for a novel susceptibility locus on chromosome 3q27-ter and conformed the previously reported diabetes-susceptibility locus on chromosome 1q21-q24. The identification of the susceptibility genes by positional cloning startegy is on progress. We believe that the dissection of the genetic causes of NIDDM will make it possible to divide NIDDM patients into better

Approche génétique de l'obésité

Philippe FROGUEL

L'obésité affecte 16 % des Français (enquête du CREDES en 1994). Du fait de ses multiples complications métaboliques, néoplasiques et cardio-vasculaires, l'obésité constitue un problème important de santé publique (2 à 4 % des dépenses de santé). L'obésité résulte de l'interaction de facteurs d'environnement et de facteurs héréditaires comme l'ont montré les études épidémio-génétiques (jumeaux élevés ensemble ou séparés, enfants adoptés).

Chez l'homme, la contribution de l'hérédité dans l'obésité commune est déterminée par l'interaction de plusieurs gènes ayant de faibles effets individuels agissant de façon cumulative et en interaction avec l'environnement. Cependant, les études de ségrégation ont montré que l'obésité massive familiale et précoce pouvait être déterminée par des gènes majeurs, qui peut être considérée comme un modèle d'étude génétique de l'obésité

C'est pourquoi nous avons initié en 1993 un programme d'identification des gènes de prédisposition à l'obésité massive, en combinant une approche familiale et l'étude de cohortes de patients obèses. La collecte de données cliniques et d'ADN a porté sur 500 familles comportant des individus présentant une obésité massive sur plusieurs générations. Par approche gènes-candidats nous avons montré la responsabilité du récepteur de la leptine et du récepteur 4 de la mélanocortine dans l'obésité massive à début précoce. En 1999, nous avons entrepris d'étudier l'effet des mutations du récepteur 4 de la mélanocortine identifiées chez des obèses, et nous avons montré que dans la majeure partie des cas, une haplo-insuffisance résultait des mutations du gène MC4-R.

L'exploration génome entier de 150 familles obèses nous a permis d'identifier en 1998 un locus OB1 sur le chromosome 10p, premier gène de prédisposition aux formes communes de l'obésité, responsable de 30 % du risque génétique, et deux autres loci sur les chromosomes 2 et 5 qui jouent un rôle majeur sur les variations de leptine. Le clonage positionnel de ces gènes a débuté en 1999. De même, en 1999,

defined subgroups. This will facilitate the development of new drugs affecting specific metabolic pathways. I am confident that the identification of diabetes genes and related diseases (obesity, cardiovascular diseases, kidney disease) will lead to contributions to the well-being of the patients. Moreover, our studies of the genetics of NIDDM can make easier the research in other multifactorial diseases. The development of new genetic approaches and new technology to map diabetes genes will be applicable to other complex traits.

Genetic Approach of Obesity

Philippe FROGUEL

Obesity is a paradigm of complex traits. Segregation analysis data suggest that obesity may have a polygenic mode of inheritance, although major genes may also be involved in subtypes. Family linkage studies are very powerful in the identification of the genes for inherited traits. The clinical goals are to define targets for new treatments, that will provide a better care for patients.

We have established in France since 1993, through a population-oriented multimedia campaign, the world largest large collection of obese families (DNA, cell lines, and clinical data), including 500 multiplex families. These DNA collections allowed the first identification in 1995 of the first obesity susceptibility gene, the beta-3 adrenergic receptor, which one of the polygenes contributing to the disease. We also identified in 1998-1999 monogenic forms of obesity linked to defects of key elements of the leptin pathway (leptin receptor, melanocortin 4 receptor). Functional studies of these mutations was performed in 1999. We apply complementary approaches for the positional cloning and the positional candidate gene screening of obesity susceptibility genes. In 1998, we

nous avons réalisé l'exploration complète du génome de 140 familles françaises comportant plusieurs enfants atteints d'obésité sévère. Les analyses statistiques de cette étude sont en cours de réalisation. Une recherche systématique des régions chromosomiques impliquées dans l'obésité de l'enfant a été réalisée sur l'ensemble du génome, à partir de 134 familles françaises caucasiennes possédant au moins un enfant obèse. En plus de l'adiposité nous avons étudié l'âge d'apparition de l'obésité, l'âge de rebond, et la sensibilité à l'insuline. Une cartographie fine a été réalisée dans les régions positives. Les analyses statistiques ont révélé 5 régions de liaison sur les chromosomes 2q, 6q, 13q, 15q et 16q. Des approches de gènes candidats positionnels ont débuté dans ces régions, pour tenter de mettre en évidence les gènes de susceptibilité à l'obésité chez l'enfant.

Dans le cadre d'un projet européen, NUGENOB (*NUtrients GENes for OBesity*) a pour but de comparer les combinaisons phénotype-génotype de différents groupes de patients à celles observées dans la population générale.

L'objectif de ce programme européen NUGENOB est d'élucider le rôle des interactions entre des variants génétiques et l'alimentation, et en particulier la consommation de graisses. Cette étude permettra à terme de mettre en évidence des facteurs prédictifs pour les modifications de la composition corporelle observée dans la pathologie obèse. Ces facteurs pourront être :

1. des variants génétiques ou des haplotypes identifiés dans des gènes dont l'expression est régulée par l'alimentation,
 2. l'expression différentielle de ces gènes dans le tissu adipeux,
 3. des *facteurs de style de vie associés à l'obésité*,
 4. des variations de certaines fonctions physiologiques observées durant le test,
 5. des interactions génotype-phénotype ou gènes-environnement, ou enfin la combinaison de ces différents facteurs.
- Ce projet regroupe douze partenaires européens ayant chacun une tâche spécifique allant de la collecte des patients et des sujets témoins à l'identification des gènes et des variants fonctionnels. Notre contribution à ce projet concerne l'identification et l'analyse des gènes candidats judicieusement sélectionnés grâce à nos résultats de déséquilibre de liaison et de cartographie génétique obtenus dans la population obèse française et répliqués dans d'autres populations.

have completed the full genome scanning of familial obesity in 160 French families. This study identified for the first time major loci on chromosome 10, 2 and 5. The positional cloning of these genes is in progress. The same positional cloning approach is also followed to investigate the genetic basis of children obesity. We have collected 250 families with early-onset obesity, and a genome scan to detect susceptibility loci to young-onset obesity and related traits, including body mass index (BMI) >97th percentile for age and gender, age of onset obesity, adiposity rebound age and insulin sensitivity index. 5 regions of suggestive linkage were identified on 2q, 9q, 13q, 15q and 16q.

Our group is involved in a european project NUGENOB (NUtrients GENes for OBesity). The overall objective of the NUGENOB is to elucidate the role in human obesity of interactions between macronutrient composition of the diet with particular emphasis on fat intake and specific genetic variants. It aims at combining clinical/physiological variables to the effects of a very high-fat test meal challenge and a long-term hypoenergetic low-fat or hypoenergetic high-fat diet with knowledge of genetic make up and expression levels of individual genes.

1. Identification and characterisation of novel nutrient-sensitive candidate genes for obesity,
 2. Assessment of the combined effects identified variants of novel and known nutrient-sensitive genes and a short- and long-term alterations in dietary fat content on the differential expression of selected functional genes in adipose tissue.
- Identification of predictors of the changes in body weight and composition of obese subjects during a long-term hypoenergetic low-fat or high-fat dietary intervention programme.