

Université de Montréal

**Identification de biomarqueurs génétiques pour la  
détection précoce des séquelles métaboliques chez les  
 survivants de la leucémie pédiatrique**

par Jade England

Programme Sciences biomédicales  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures  
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès sciences (M.Sc.)  
en Sciences biomédicales  
Option Générale

Août 2016

© Jade England, 2016

## RÉSUMÉ

**Introduction.** Avec l'optimisation des traitements, le taux de guérison de la leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) de l'enfant approche 90%. Cependant, 60% des survivants devront faire face à des complications à long-terme en lien avec les traitements. Ces patients ont un risque accru de complications cardiométaboliques telles que l'obésité, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle. Alors qu'il est reconnu que des facteurs génétiques contribuent au développement de ces complications, peu d'études ont observé l'impact de ces déterminants chez les survivants. Le but de cette étude est d'évaluer les associations entre les variantes rares et communes et le développement des complications cardiométaboliques chez les survivants de la LLA. **Méthodes.** La caractérisation du profil cardiométabolique et le séquençage de l'exome ont été réalisés dans une cohorte de 209 survivants de la LLA pédiatrique. Les variantes associées avec les complications cardiométaboliques ont été identifiées avec PLINK (commune) ou SKAT (rare et commune) et une régression logistique a été utilisée pour évaluer leur impact dans des modèles multivariés. **Résultats.** Nos analyses ont démontré que des variantes rares et communes dans les gènes *BAD* et *FCRL3* sont associées au risque de présenter un phénotype dit extrême, soit trois facteurs de risque cardiométabolique et plus. Les variantes communes dans *OGFOD3* et *APOB* et les variantes rares et communes dans *BAD* ont été associées à la dyslipidémie. Les variantes communes dans *BAD* et *SERPINA6* ont été associées respectivement à l'obésité et la résistance à l'insuline. **Conclusion.** Notre étude a révélé une susceptibilité génétique au développement des complications cardiométaboliques chez les survivants de la LLA pédiatrique. Ces biomarqueurs pourront être utilisés pour la détection précoce et l'intervention chez cette population à haut risque.

**Mots-clés :** Leucémie lymphoblastique aigüe, survivants du cancer, génétique, cardiométabolique, études d'association, obésité, dyslipidémie, résistance à l'insuline, hypertension, phénotype extrême

## ABSTRACT

**Background** While cure rates for childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) now exceed 80%, over 60% of survivors will face treatment-related long-term sequelae, including cardiometabolic complications such as obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. Although genetic susceptibility contributes to the development of these problems, there are very few studies that have so far addressed this issue in a cALL survivorship context. In this study, we aimed at evaluating the associations between common and rare genetic variants and long-term cardiometabolic complications in survivors of cALL.

**Method** We examined the cardiometabolic profile and performed whole-exome sequencing in 209 cALL survivors from the PETALE cohort. Variants associated with cardiometabolic outcomes were identified using PLINK (common) or SKAT (common and rare) and a logistic regression was used to evaluate their impact in multivariate models. **Results** Our results showed that rare and common variants in the *BAD* and *FCRL3* genes were associated ( $p < 0.05$ ) with an extreme cardiometabolic phenotype (3 or more cardiometabolic risk factors). Common variants in *OGFOD3* and *APOB* as well as rare and common *BAD* variants were significantly ( $p < 0.05$ ) associated with dyslipidemia. Common *BAD* and *SERPINA6* variants were associated ( $p < 0.05$ ) with obesity and insulin resistance, respectively. **Conclusion** In summary, we identified genetic susceptibility loci as contributing factors to the development of late treatment-related cardiometabolic complications in cALL survivors. These biomarkers could be used as early detection strategies to identify susceptible individuals and implement appropriate measures and follow-up to prevent the development of risk factors in this high-risk population.

**Keywords** : Acute lymphoblastic leukemia, cancer survivors, genetics, cardiometabolic, association study, obesity, dyslipidemia, insulin resistance, hypertension, extreme phenotype

## TABLE DES MATIÈRES

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des sigles et abréviations.....	x
Dédicace.....	xiii
Remerciements.....	xiv
CHAPITRE 1- INTRODUCTION.....	p.1
1. Leucémie lymphoblastique aigüe.....	p.2
1.1 Développement des cellules sanguines.....	p.2
1.2 Les origines du cancer.....	p.3
1.3 Tumeurs hématologiques.....	p.4
1.4 Leucémie lymphoblastique aigüe.....	p.5
1.4.1 Prévalence.....	p.5
1.4.2 Caractéristiques immunologique et cytogénétique.....	p.5
1.4.3 Manifestations cliniques.....	p.7
1.4.4 Traitements.....	p.8
1.4.5 Pronostic.....	p.10
1.5 Face à un nouveau défi : Les effets tardifs des traitements.....	p.11
2. Syndrome métabolique.....	p.12
2.1 Obésité abdominale.....	p.13
2.2 La résistance à l'insuline et le diabète de type 2.....	p.13
2.3 Dyslipidémie.....	p.14
2.3.1 Triglycérides et voie exogène.....	p.15
2.3.2 LDL et HDL : Voie endogène.....	p.18
2.4 Hypertension.....	p.20

2.5 L'obésité au cœur du syndrome métabolique.....	p.21
3. Leucémie lymphoblastique aigue et syndrome métabolique.....	p.22
3.1 Obésité et leucémie lymphoblastique aigüe.....	p.23
3.2 Résistance à l'insuline et LLA.....	p.24
3.3 La dyslipidémie et la LLA.....	p.25
3.4 L'hypertension artérielle et leucémie lymphoblastique aigüe.....	p.25
4. Syndrome métabolique et génétique.....	p.26
4.1 Prédisposition génétique au stress oxydatif.....	p.26
4.2 La génétique du syndrome métabolique.....	p.27
4.3 La génétique de l'obésité.....	p.27
4.4 La génétique de la résistance à l'insuline.....	p.28
4.5 Prédispositions génétiques à la dyslipidémie.....	p.29
4.6 La prédisposition génétique à l'hypertension artérielle.....	p.30
4.7 Limites des GWAS.....	p.30
5. Rationnelle.....	p.31
Hypothèse.....	p.32
6. Buts et Objectifs du projet.....	p.32
 CHAPITRE 2-MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	p.34
1. Cohorte.....	p.34
2. Classification des composants cardiométaboliques.....	p.34
3. Évaluation nutritionnelle.....	p.36
4. Estimation des doses de chimiothérapie et de radiothérapie.....	p.36
5. Sélection des variantes génétiques.....	p.36
6. Études de puissance.....	p.38
7. Études d'associations génétiques.....	p.39
 CHAPITRE 3- ARTICLE.....	p.41
 CHAPITRE 4- DISCUSSION.....	p.85
 CHAPITRE 5- CONCLUSION.....	p.94
 CHAPITRE 6- BIBLIOGRAPHIE.....	p.95

ANNEXES.....i

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Marqueurs immunologiques pour la classification de la leucémie lymphoblastique aigüe.....	p.6
Tableau II : Rapports des cotes détectables à une puissance de 80% pour les variantes communes.....	p.39
Tableau III : Rapports des cotes détectables à une puissance de 80% pour les variantes rares.....	p.39
Tableau IV : Sélection de gènes impliqués dans les voies cardiométaboliques.....	Annexes i
Tableau V : Sélection de gènes impliqués dans les voies du méthotrexate et des corticostéroïdes.....	Annexes xvi
Tableau VI : Scores SIFT et PolyPhen-2 des variantes significatives de la liste cardiométabolique.....	Annexes xvii
Tableau VII : Scores SIFT et PolyPhen-2 des variantes significatives de la liste des voies du méthotrexate et des corticostéroïdes.....	Annexes xviii

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Développement des cellules sanguines.....	p.3
Figure 2 : Distribution des anomalies cytogénétiques de la leucémie lymphoblastique aigüe selon les groupes d'âges.....	p.7
Figure 3 : Étapes de traitements de la LLA.....	p.10
Figure 4 : Composition des micelles.....	p.16
Figure 5 : Voie exogène des lipides.....	p.17
Figure 6 : Procédé d'analyse du séquençage de l'exome des patients PETALE.....	p.37

## **LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS**

ACAT : Acétyl-coenzyme A acétyltransférase

ADN : Acide désoxyribonucléique

AICR : American Institute for Cancer Research

CAT : Catalase

CETP : Cholesteryl ester transfer protein

DRO : Dérivés réactifs de l'oxygène

EBV : Epstein-Barr virus

GWAS : Genome wide association study

HDL : Lipoprotéine de haute densité

HDL-c : Lipoprotéine de haute densité cholestérol

HHV-8 : Herpès virus humain type 8

HMG-CoA : Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase

HOMA-IR : Homeostasis model assessment

HTLV-1 : Virus T-lymphotropique humain

ICAM : Intracellular Adhesion Molecule 1

IDF : International Diabetes Federation

IDL : Lipoprotéine de densité intermédiaire

Ig : Immunoglobuline

IL-6 : Interleukine 6

IMC : Indice de masse corporelle

KSHV : Kaposi Sarcoma-associated Herpesvirus

LCAT : Lécithine-cholestérol acyltransférase

LDL : Lipoprotéines de basse densité

LDL-c : Lipoprotéine de basse densité cholestérol

LLA : Leucémie lymphoblastique aigüe

LPL : Lipoprotéine lipase

MAF : Minor allele frequency

MCF-1: Macrophage chemotactic factor 1

MTP : Microsomal triglyceride transfer protein

NASH : Stéatose hépatique non-alcoolique

NK : Natural Killer

NF- $\kappa$ B : Nuclear factor-kappa B

NO : Oxyde nitrique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds ratio

PETALE: Prévenir les effets tardifs des traitements de la leucémie aigüe lymphoblastique chez l'enfant

Ph/BCR-ABL1 : Chromosome Philadelphie

SM : Syndrome métabolique

SNP : Single Nucleotid Polymorphism

SOD : Superoxyde dismutase

TdT : déoxynucléotidyl-transférase terminale

TG : Triglycérides

TNF- $\alpha$  : Tumor necrosis factor alpha

VCAM : Vascular cell adhesion protein 1

VLDL : Lipoprotéine de très basse densité

WCRF : World Cancer Research Fund

*Je dédie ce mémoire à tous mes patients  
Parce que vous me poussez toujours à donner le meilleur de moi-même  
Et votre bien-être sera toujours ma priorité*

## REMERCIEMENTS

Je tiens premièrement à remercier mon directeur de recherche Dr Daniel Sinnett qui m'a permis de faire partie d'un projet exceptionnel et d'une équipe de recherche dynamique. Il a toujours été disponible afin de me guider dans mes recherches et possède une approche scientifique hors du commun. Je remercie aussi mon co-directeur Dr Emile Levy, pour son support et toutes les discussions fascinantes relatives à la santé cardiométabolique. Leurs visions novatrices du sujet sauront influencer ma pratique future.

Il est important pour moi de souligner l'apport de Dr Valérie Marcil au projet. C'est grâce à sa guidance à travers toutes les étapes du projet et du mémoire que j'ai pu compléter ma maîtrise. Son soutien a été plus qu'essentiel, elle a su me transmettre sa passion de la recherche et je lui en suis très reconnaissante. Dr Simon Drouin fut aussi indispensable au bon déroulement du projet. Je ne le remercierai jamais assez pour tous ses conseils et pour avoir toujours gardé sa porte grande ouverte pour mes nombreux questionnements. Merci à Dr Maja Krajinovic pour ses conseils au niveau des analyses statistiques et génétiques.

Au laboratoire, Mathieu Lajoie, Pascal St-Onge et Patrick Beaulieu ont été des alliés hors pair. Merci pour votre patience et votre expertise au niveau de la bioinformatique. Merci aussi à Alexandre Lefebvre pour son soutien autant technique que moral. Je tiens à souligner l'apport de Sophia Morel au projet en ce qui a trait à toutes ses connaissances du volet métabolique.

Merci à ma famille pour leur appui et à Christophe qui croit en moi et sait toujours me faire rire. Je suis chanceuse d'avoir quelqu'un d'aussi exceptionnel à mes côtés.

Je mentionne aussi l'apport des bourses des IRSC en collaboration avec le programme

COPSE, les Bourses du Programme de sciences biomédicales 2014-2015 et les Bourses d'excellence de la Faculté des études supérieures et post-doctorales Hydro-Québec (2015-2016) pour leur contribution.

## **CHAPITRE 1- INTRODUCTION**

La leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) représente le tiers des cancers pédiatriques (1). C'est la principale cause de mortalité, par maladie, chez les enfants de moins de 14 ans (2). Grâce à l'amélioration des protocoles de traitement, le taux de guérison approche maintenant les 90%. Par contre, ce nombre grandissant de survivants est confronté à des risques augmentés de morbidité et de mort prématurée principalement causés par des maladies cardiovasculaires (3). En effet, les traitements pour la LLA sont toxiques et ont un impact délétère sur plusieurs systèmes du corps humain (1). Au centre de ces altérations, le syndrome métabolique (SM) y figure avec une prévalence qui pourrait atteindre 34% chez des sujets avec un âge médian de 31,7 ans (3). Le SM est un regroupement de facteurs de risque cardiovasculaires qui comprend l'obésité abdominale, le diabète, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle (4, 5). À ce jour, peu d'études ont pris en compte les facteurs génétiques associés au développement du SM malgré le fait qu'il est rapporté que 50% de la variance des valeurs de pression artérielle, d'indice de masse corporelle (IMC) et de lipides plasmatiques est attribuable aux composantes génétiques (6, 7). Depuis l'apparition des technologies de séquençage de nouvelle génération, il est maintenant possible d'avoir accès aux variations génétiques contenues dans l'exome des patients (8). Avec ces informations, nous pouvons évaluer la contribution de variantes génétiques au développement de traits complexes avec des approches par gènes candidats et des études d'association pangénomique (GWAS) (9, 10). En identifiant des marqueurs génétiques prédisposant aux complications cardiométaboliques, des mesures de prévention pourront être mises en place afin d'améliorer le suivi déjà précaire des survivants de la LLA (11).

## **1. Leucémie lymphoblastique aigüe**

### *1.1 Développement des cellules sanguines*

Les premières cellules progénitrices sanguines apparaissent durant la 3<sup>e</sup> semaine de développement embryonnaire. Les cellules souches hématopoïétiques apparaîtraient quelques semaines plus tard dans le mésoderme. Lors du 3<sup>e</sup> mois de l'embryogenèse, les cellules souches hématopoïétiques migrent au foie où seront produites les cellules sanguines jusqu'avant la naissance. Après la naissance, la moelle à travers le squelette prend le relais et le foie devient inactif en ce qui a trait à la formation des cellules sanguines. Jusqu'à la puberté, la moelle active est retrouvée dans tout le squelette, alors que par la suite elle devient restreinte au squelette axial.

Les cellules souches hématopoïétiques ont deux propriétés essentielles : elles sont pluripotentes et elles ont la capacité de se renouveler. Les cellules souches hématopoïétiques se divisent en cellules filles qui se dirigeront vers la différenciation cellulaire. Une fois la cellule engagée dans cette voie, elle perd la capacité de se renouveler et ainsi débute une série de divisions qui la mèneront à la différenciation terminale. Les cellules souches hématopoïétiques peuvent former deux types de cellules multipotentes: les progéniteurs lymphoïdes communs desquels sont dérivés les cellules T, B et NK et les progéniteurs myéloïdes communs qui formeront les granulocytes, les globules rouges et les plaquettes (2).

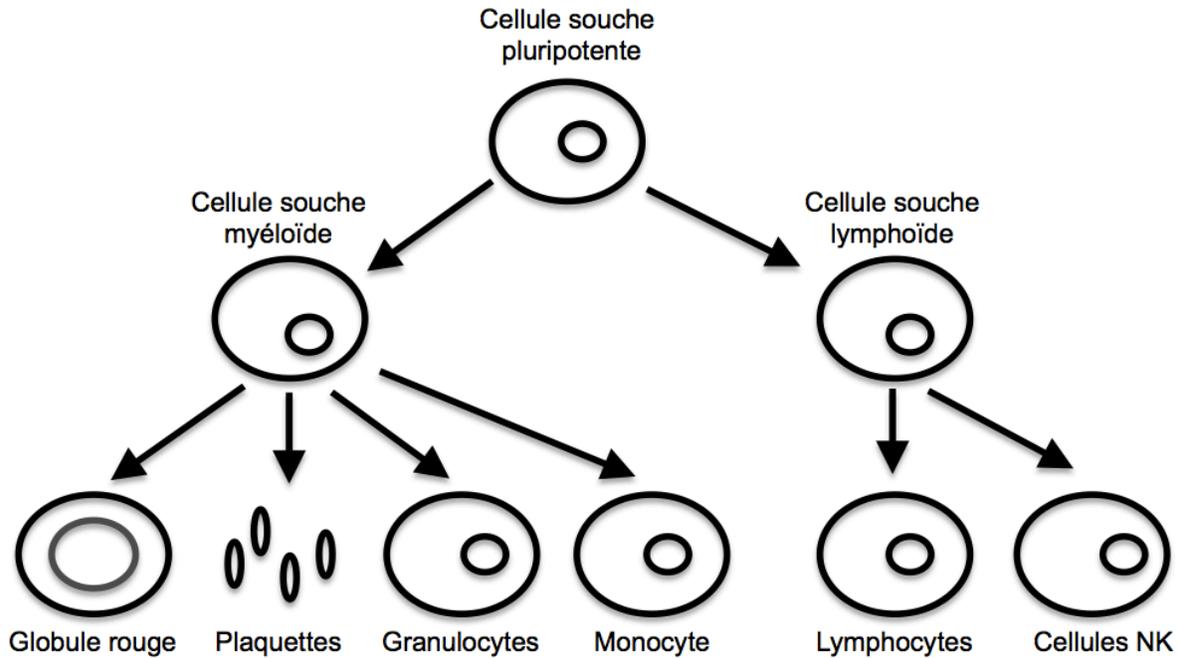


Figure 1: Développement des cellules sanguines. Adapté de Essential Haematology (12)

### 1.2 Les origines du cancer

Chez l'humain, plusieurs classes de gènes sont ciblées par des mutations qui participent à l'oncogenèse: les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes impliqués dans la réparation de l'ADN. Les gènes suppresseurs de tumeurs ont pour rôle d'empêcher la prolifération de cellules présentant des anomalies. Une mutation présente sur un seul allèle de ces gènes crée un locus de prédisposition au cancer. Si le deuxième allèle est muté, la fonction du gène est perdue et il y a possibilité de dérèglement de la croissance cellulaire. Ce sont donc des mutations récessives. Il s'agit des bases de la théorie des « two hit » de Knudson. Les proto-oncogènes sont des gènes qui favorisent la prolifération cellulaire. Lorsqu'un allèle est muté, il y a un gain de fonction du gène. Les mutations permettant d'activer un proto-oncogène en oncogène sont donc dominantes. Dans les cas où les mécanismes de réparation de l'ADN sont touchés, des mutations peuvent s'accumuler à travers le génome dans différents gènes incluant

des proto-oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs. Les mutations dans les gènes de réparation de l'ADN sont souvent à l'origine de syndromes héréditaires de prédisposition au cancer. Lorsque la cellule cumule des mutations qui inactivent les gènes suppresseurs de tumeurs, qui activent les proto-oncogènes et qui empêchent la réparation des mutations dans l'ADN, elle peut acquérir un avantage de croissance et devenir immortelle avec une capacité d'auto-renouvellement illimitée (13).

### *1.3 Tumeurs hématologiques*

Les tumeurs d'origine hématopoïétiques sont souvent causées par des mutations qui bloquent la maturation des cellules progénitrices ou qui arrêtent leur dépendance aux facteurs de croissance. Cela mène à une expansion clonale de la cellule portant ces mutations et à un remplacement des progéniteurs normaux de la moelle par ce clone tumoral. Les cancers des globules blancs peuvent être divisés en cancers lymphoïdes (cellules B, T et NK), cancers myéloïdes (granulocytes) et histiocytoses (macrophages et cellules dendritiques). Plusieurs facteurs peuvent mener au développement de cancers hématologiques comme par exemple les translocations chromosomales qui sont présentes dans la majorité des néoplasies des globules blancs. La contribution des facteurs génétiques héréditaires peut aussi causer de l'instabilité génétique comme dans le syndrome de Bloom, l'anémie de Fanconi et l'ataxie télangiectasie. Il existe aussi trois virus reconnus à l'origine de certains lymphomes : HTLV-1, EBV et KSHV/HHV-8. Les facteurs environnementaux qui causent une stimulation immunitaire peuvent aussi prédisposer à une néoplasie lymphoïde qui débute le plus souvent dans le tissu inflammé. Par exemple, les infections à *H. Pylori* et l'entéropathie au gluten sont des maladies avec inflammation associées à un risque augmenté de lymphomes. Des facteurs iatrogéniques tels que la radiothérapie et certaines formes de chimiothérapie augmentent aussi le risque de néoplasies

myéloïdes et lymphoïdes induites par le traitement. Finalement, les benzènes dans la fumée de cigarette accroissent le risque de développer une leucémie myéloïde aigue (2).

#### *1.4 Leucémie lymphoblastique aigüe*

##### 1.4.1 Prévalence

Parmi les néoplasies d'origine lymphoïde on retrouve la LLA qui est le cancer pédiatrique le plus fréquent. Elle représente 25-30% des cas de cancers pédiatriques (1) et 75% de toutes les leucémies aigües (1, 14). Les cellules néoplasiques sont des lymphoblastes, soit des cellules B immatures ou des cellules T immatures. Environ 85% des LLA originent de cellules B et causent la leucémie aigüe de l'enfant, généralement entre l'âge de 2 et 10 ans (2, 14). 75% des cas de LLA sont diagnostiqués avant l'âge de 6 ans (15). L'apparition de la maladie à cet âge s'expliquerait par le fait qu'il s'agit du moment où le nombre de cellules pré-B dans la moelle est le plus élevé (2, 14). En opposition, les leucémies à cellules T ont le plus souvent lieu à l'adolescence, au moment où le thymus atteint sa taille maximale (2).

##### 1.4.2 Caractéristiques immunologique et cytogénétique

Lors de la présentation leucémique, la moelle est hypercellulaire et les lymphoblastes remplacent la moelle osseuse. En ciblant la déoxynucléotidyl-transférase terminale (TdT) par immunocoloration, il est possible d'identifier les lymphoblastes pré-B et pré-T (2). Les LLA-B présentent des lymphoblastes pré-B à différents stades de développement et le plus souvent ils expriment les marqueurs CD10, CD19, CD21, CD22, CD23, CD79a et le facteur de transcription PAX5 (2, 15). Les LLA-T présentent des lymphoblastes à différents stades de développement et la plupart du temps ils sont positifs pour CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 et CD8 (2, 15).

Tableau I : Marqueurs immunologiques pour la classification de la leucémie lymphoblastique aigüe

<b>Marqueur</b>	<b>LLA B</b>	<b>LLA T</b>
<i>Lignée B</i>		
CD19	+	-
cCD22	+	-
cCD79a	+	-
CD10	+/-	-
Immunoglobuline cytoplasmique (cIg)	+	-
Immunoglobuline de surface (sIg)	-	-
TdT	+	+
<i>Lignée T</i>		
CD7	-	+
cCD3	-	+
CD2	-	+
TdT	+	+

c: Cytoplasmique, s: Surface. Adapté de Essential Haematology (15)

En ce qui a trait à la pathologie moléculaire, la plupart des LLA présentent des anomalies chromosomiques structurales ou numériques. Le changement le plus souvent retrouvé est une hyperploïdie, soit plus de 50 chromosomes. Cette anomalie est associée à un bon pronostic alors que les hypodiploïdies (moins de 44 chromosomes) sont associées à un mauvais pronostic (15). Les LLA-B et T sont caractérisées par des translocations distinctes ce qui met en évidence leurs différences pathogéniques. Plusieurs aberrations chromosomales retrouvées dans la LLA perturbent les activités des facteurs de transcription impliqués dans le développement normal des lymphocytes B et T. Par exemple, pour les LLA-T, 70% des patients ont une mutation causant un gain de fonction dans *NOTCH1* qui est essentiel au développement des lymphocytes T (2, 15). Pour les sujets avec LLA-B, plusieurs ont une perte de fonction dans des gènes du développement des cellules B comme *PAX5*, *E2A* et *EBF* ou une t(12 ;21) balancée impliquant

les gènes *TEL* et *AML1* (2). Les analyses en cytogénétique démontrent que la prévalence des anomalies varie selon s'il s'agit de cas pédiatriques ou adultes. Cela pourrait expliquer en partie les différents pronostics retrouvés chez ces groupes (15).

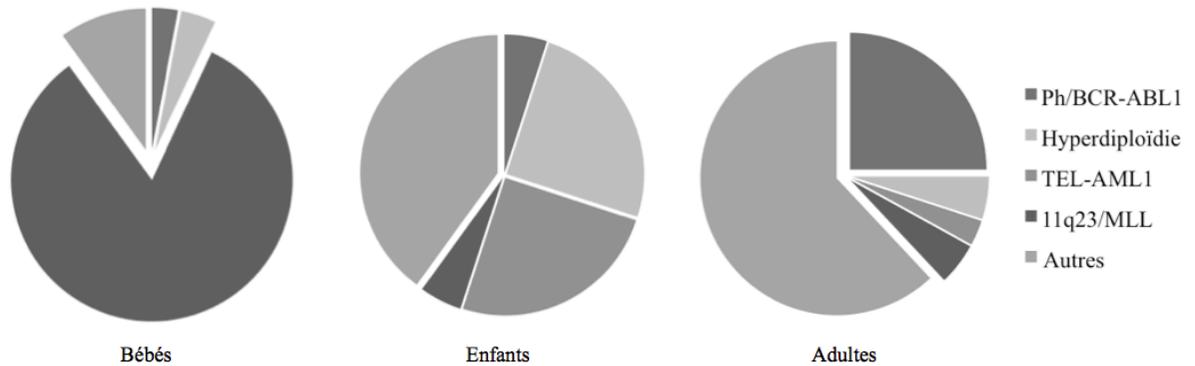


Figure 2 : Distribution des anomalies cytogénétiques de la leucémie lymphoblastique aigüe selon les groupes d'âges. Adapté de Essential Haematology (15)

Selon la théorie des « two-hit », une seule mutation n'est généralement pas suffisante pour mener au développement de la LLA. La plupart du temps, il existe un clone pré-leucémique porteur de remaniements chromosomiaux qui subit des mutations supplémentaires favorisant sa croissance et sa survie (2).

### 1.4.3 Manifestations cliniques

Lors d'une leucémie lymphocytaire, les blastes néoplasiques infiltrent la moelle ce qui supprime ses fonctions en raison d'une compétition pour l'espace et pour les facteurs de croissance. Les symptômes débutent rapidement et les patients ressentent de la fatigue causée par l'anémie, de la fièvre en raison de la neutropénie et des saignements causés par la thrombocytopénie. L'effet de masse de l'infiltration des blastes peut mener à de la douleur osseuse, des lymphadénopathies généralisées, une splénomégalie, une hépatomégalie et à un élargissement testiculaire. Dans la LLA-T, on peut aussi observer la compression des larges

vaisseaux et des voies respiratoires dans le médiastin et des possibilités d'infiltrations méningées occasionnant des maux de tête, des vomissements et des paralysies nerveuses (2).

#### 1.4.4 Traitements

Le traitement de la LLA comprend deux aspects soit le traitement de support général et la thérapie spécifique. Le traitement de support est administré pour palier à l'insuffisance de la moelle osseuse et implique des transfusions sanguines, la prévention du syndrome de lyse tumorale et le traitement des épisodes de fièvre. La thérapie spécifique comprend la chimiothérapie et parfois la radiothérapie. Il y a plusieurs phases de traitements illustrées à la figure 3 (page 10). Afin d'optimiser le traitement, ce dernier est ajusté selon le risque de rechute. Le traitement débute avec l'induction d'une rémission dont le but est de détruire rapidement la plupart des cellules tumorales. La dexaméthasone, la vincristine et l'asparaginase sont les médicaments utilisés pour induire la rémission qui se caractérise par un taux de blastes dans la moelle osseuse inférieur à 5%, un décompte normal de cellules sanguines périphériques et aucun autre signe de la maladie. Par contre, la rémission ne signifie pas que le patient est guéri et, sans chimiothérapie subséquente, les patients en rémission pourraient rechuter. L'étape suivante est celle de consolidation ou d'intensification, une chimiothérapie combinant plusieurs médicaments à hautes doses. Différentes combinaisons de vincristine, cyclophosphamide, cytosine arabinoside, daunorubicin, etoposide ou mercaptopurine sont données. Par la suite, une thérapie ciblant le système nerveux est administrée étant donné que peu de médicaments peuvent atteindre le liquide céphalorachidien. Cette partie de la thérapie permet de prévenir ou de traiter la présence de blastes dans le système nerveux central. Il est possible d'administrer de hautes doses de méthotrexate par la voie intra-veineuse, du méthotrexate par voie intrathécale ou encore procéder à l'irradiation crânienne. La dernière phase est celle de maintenance qui dure 2 à 3 ans. Les patients prennent alors de la mercaptopurine par voie orale à tous les jours et du méthotrexate

oral une fois par semaine. De la vincristine (voie intra-veineuse) ou de la dexaméthasone (voie orale) sont aussi donnés une fois par mois. En cas de rechute, une procédure de transplantation allogénique de cellules souches sera envisagée (15).

Le consortium de LLA du Dana Farber Cancer Institute (DFCI), dont fait partie le Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, s'est intéressé depuis 1981 à l'amélioration des traitements de la LLA (16). L'objectif de ces essais cliniques est d'optimiser le traitement et d'améliorer les taux de survie tout en minimisant la toxicité des traitements. Par exemple, certains protocoles ont tenté une infusion continue de doxorubicine, ont ajouté un agent cardioprotecteur pour minimiser la toxicité aux anthracyclines, ont testé des préparations alternatives d'asparaginase et ont changé la chimiothérapie intrathécale pour l'irradiation crânienne pour certains patients à moindre risque. Une étude rétrospective des protocoles de 1985 à 2000 a démontré que 82% des patients traités dans les années 1980 contre 88% des patients traités dans les années 1990 étaient considérés survivants à long terme (16). En effet, avec le perfectionnement des protocoles, ils ont pu observer une diminution des rechutes et du taux de décès en période de rémission. Le consortium s'intéresse de plus en plus à détecter les sous-types de LLA afin d'appliquer les principes de pharmacogénétique et de personnaliser les traitements selon les patients (16).

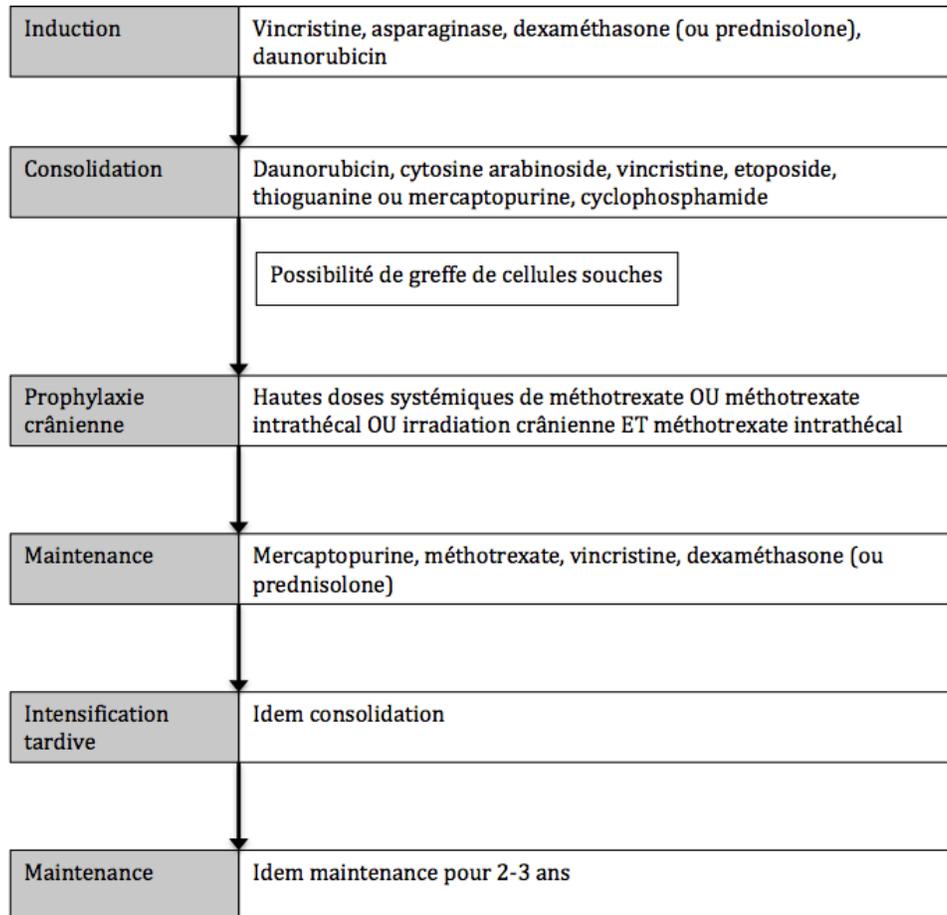


Figure 3: Étapes de traitements de la LLA adapté de Essential Haematology (15)

#### 1.4.5 Pronostic

Suite à une chimiothérapie agressive, 95% des enfants avec la LLA obtiendront une rémission complète et 75-85% seront guéris (2, 3, 17). Malgré l'amélioration des traitements, la LLA demeure la cause majeure de mortalité par cancer chez les enfants et le pronostic chez les adultes est plus sombre avec seulement 35-40% de guérison. Il existe plusieurs facteurs de mauvais pronostic. Les patients de moins de 2 ans ont un pronostic moins favorable à cause de la forte prévalence de translocations impliquant le gène *MLL*. La présentation à l'adolescence ou l'âge adulte constitue un pauvre facteur pronostic tout comme une haute charge tumorale qui se

manifeste avec un décompte de blastes sanguins périphériques supérieur à 100 000 et la présence d'aberrations cytogénétiques particulières comme la t(9;22) (2).

### *1.5 Face à un nouveau défi : Les effets tardifs des traitements*

La survie des enfants atteints de LLA s'est grandement améliorée dans les dernières décennies, mais ce nombre grandissant de survivants est confronté à une nouvelle problématique: des effets secondaires tardifs des traitements. Les survivants des cancers pédiatriques sont à risque d'avoir un statut de santé altéré et de mourir prématurément par rapport aux adultes n'ayant jamais eu de cancer (11). En effet, environ 75% des survivants de la LLA auront une condition de santé chronique contribuant à l'augmentation du risque de morbidité et de mort prématurée, principalement par le biais des maladies cardiovasculaires (2, 18). La mortalité chez les survivants de cancers pédiatriques est 9,6 fois plus élevée que dans la population générale (19) et l'incidence des conditions chroniques importantes augmente 10 ans après le diagnostic (20). Cela soulève la nécessité de faire un suivi des survivants basé sur la prévention ciblant le tabagisme, l'activité physique, le contrôle du poids et la gestion des maladies chroniques. Par contre, il a été rapporté que moins de 20% des survivants adultes de cancers pédiatriques ont leur suivi médical dans un centre d'oncologie ou par un oncologue, ce qui soulève des inquiétudes en ce qui a trait aux besoins particuliers de cette population (11). Certaines études ont montré que les femmes survivantes d'un cancer pédiatrique sont plus à risque d'avoir un statut de santé détérioré que les hommes, ainsi qu'une déficience en hormones de croissance et de l'obésité (11, 21).

La thérapie de la LLA est toxique et interfère avec la fonction de plusieurs systèmes pouvant favoriser le développement de l'obésité, des troubles métaboliques et endocriniens, de la faiblesse musculaire, des altérations neurosensorielles et des déficits neurocognitifs. Les traitements, comme les anthracyclines, peuvent endommager le myocarde et les structures

vasculaires ce qui place les survivants à risque d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque congestive et de maladie du péricarde (1, 22). Le taux de survie à 10 ans de la LLA excédant maintenant 80%, les efforts médicaux doivent viser la détection hâtive des effets à long terme de la LLA et de ses traitements afin de réduire les séquelles chez les survivants (21). Mon projet de maîtrise s'est surtout concentré sur le SM.

## **2. Syndrome métabolique**

Le SM est un regroupement de facteurs de risque pour les troubles cardiovasculaires et comprend la résistance à l'insuline, l'obésité abdominale, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle. Au cours des dernières décennies, la prévalence du SM dans la population générale a grandement augmentée à cause de l'industrialisation et du mode de vie sédentaire. Au niveau mondial, il est estimé que le quart des adultes est affecté par le SM et que l'association diabète-SM cause plus de mortalité que le VIH annuellement (4). La principale complication du SM est la maladie cardiovasculaire athérosclérotique (23). Plusieurs définitions du SM ont été élaborées au fil du temps, principalement par l'Organisation Mondiale de la Santé, le European Group for the Study of Insulin Resistance et le National Cholesterol Education Program. Malgré le fait que ces groupes s'entendent sur les principaux composants du syndrome métabolique soit l'obésité, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'hypertension, des subtilités persistent entre chaque définition et le besoin d'avoir une définition claire et applicable en clinique se faisait sentir dans le monde médical. Les experts de la International Diabetes Federation (IDF) ont donc établi des critères diagnostiques précis pour identifier les patients atteints du syndrome métabolique et donc à risque de diabète type 2 et de maladie cardiovasculaire. La définition du SM selon l'IDF comprend une obésité centrale accompagnée de 2 des critères suivants : augmentation des triglycérides de  $\geq 1,7$  mmol/L, des lipoprotéines de haute densité (HDL) abaissées  $< 1,03$  chez les

hommes et  $< 1,29$  chez les femmes, une pression artérielle systolique  $\geq 130$  mmHg et une diastolique  $\geq 85$  mmHg et un glucose à jeun  $\geq 5,6$  mmol/L (24).

### *2.1 Obésité abdominale*

La prévalence de l'obésité est à la hausse à travers le monde et près des 2/3 de la population adulte aux États-Unis serait en surpoids ou obèse ce qui souligne l'ampleur du problème. L'obésité pédiatrique est aussi à la hausse (25). 40 à 70% de la génétique des patients explique ce phénomène et des facteurs comme le poids à la naissance, le rebond d'adiposité, le statut socioéconomique, la maturation précoce, la sédentarité, les diètes riches en calories, le sexe et l'ethnicité modulent ce risque (5, 26-28). L'obésité est un facteur de risque de plusieurs complications de santé: athérosclérose, hypertension, apnée du sommeil, arthrose, SM, reflux gastro-œsophagien et hernie hiatale. L'augmentation du poids corporel affecte l'hémodynamie par une augmentation du volume sanguin total, de la pression sanguine et du débit cardiaque. Cela mène à une charge de travail cardiaque augmentée et affecte la structure du cœur mettant les obèses à risque de développer une dilatation ventriculaire et une hypertrophie. Suite à ces changements, une insuffisance cardiaque et une fibrillation auriculaire peuvent se développer. Au niveau du foie, la prévalence de la maladie hépatique non alcoolique chez les obèses est de 50 à 85% et varie entre la stéatose à la cirrhose en passant par la stéatohépatite non alcoolique et la fibrose (29). Les troubles locomoteurs tels que l'arthrose et la goutte sont aussi plus élevés chez les patients obèses (30). La durée de vie d'un obèse peut être diminuée de 2 à 5 ans et un homme de 20-30 ans ayant un IMC de plus de 45 peut diminuer de 13 ans son espérance de vie (30).

### *2.2 La résistance à l'insuline et le diabète de type 2*

La résistance à l'insuline est une diminution de la réponse des tissus à l'insuline qui est reflétée par un niveau élevé d'insuline, mais un glucose sérique normal (29). Les défauts dans l'action de l'insuline mènent à une altération de la suppression de la production de glucose par le

foie et les reins et à une diminution de la prise de glucose dans les tissus sensibles à l'insuline comme les muscles et les tissus adipeux (4). La résistance à l'insuline précède souvent l'apparition du diabète de type 2. Lorsque l'effet de l'insuline est diminué, les cellules  $\beta$  du pancréas tentent de compenser en augmentant leur sécrétion afin de maintenir l'euglycémie. L'exposition chronique à de hauts niveaux de glucose mène à une dysfonction des cellules  $\beta$  et voire même leur mort via des mécanismes reliés au stress oxydatif (31). Éventuellement, les cellules  $\beta$  du pancréas ne peuvent plus augmenter leur sécrétion d'insuline, la demande dépasse ce que les cellules  $\beta$  peuvent fournir, le glucose sanguin augmente et le diabète de type 2 se déclare (4). Le diabète de type 2 est un groupe hétérogène de désordres qui sont caractérisés par des degrés variables de résistance à l'insuline et d'altération de la sécrétion d'insuline, par l'augmentation de la production hépatique de glucose et par un métabolisme anormal des lipides (29, 32). Malgré tout, des défauts post-récepteurs joueraient un rôle plus important dans la résistance à l'insuline (29, 32). Le diabète de type 2 a une forte composante polygénique et multifactorielle (32). Des études chez des jumeaux estiment le rôle de la génétique jusqu'à 87% pour le développement de la résistance à l'insuline (27). Ces facteurs génétiques sont aggravés par d'autres facteurs comme l'âge, un mode de vie sédentaire et l'obésité viscérale (29).

### *2.3 Dyslipidémie*

Les lipoprotéines sont des complexes permettant le transport des lipides. Elles ont comme rôle principal le transport du cholestérol, des acides gras à longues chaînes et des vitamines liposolubles. Les lipoprotéines sont constituées d'un centre hydrophobique de triglycérides et d'esters de cholestérol entourés par des lipides hydrophiliques (phospholipides, cholestérol non estérifié). Associées aux lipoprotéines on retrouve les apolipoprotéines qui sont nécessaires pour l'assemblage, la structure et les fonctions des lipoprotéines. Elles peuvent aussi servir de ligands pour des récepteurs de surface cellulaire et activer des enzymes impliquées dans le métabolisme

des lipoprotéines. Les lipoprotéines se divisent en cinq grandes classes : chylomicrons, lipoprotéine de très basse densité (VLDL), lipoprotéine de densité intermédiaire (IDL), lipoprotéine de basse densité (LDL) et lipoprotéine de haute densité (HDL). Chaque classe se démarque par leur densité. Les HDL sont les lipoprotéines les plus petites et les plus denses alors que les chylomicrons et les VLDL sont plus larges et moins denses (33). La plupart du cholestérol plasmatique est transporté en ester de cholestérol dans les LDL et HDL, alors que les triglycérides sont majoritairement transportés dans des chylomicrons ou des VLDL (34). Les critères de la dyslipidémie prennent généralement en compte les niveaux sanguins de LDL- et HDL-cholestérol et de triglycérides. Les concentrations sériques de LDL-cholestérol, HDL-cholestérol et de triglycérides sont un facteur de risque pour la maladie cardiovasculaire et 25 à 78% de ces niveaux pourraient être attribuables à la génétique (6, 27, 35).

### 2.3.1 Triglycérides et voie exogène

Dans l'alimentation normale, environ 25% des apports caloriques proviennent des lipides et la plupart des lipides alimentaires sont sous forme de triglycérides. Ces derniers sont formés d'une molécule de glycérol liée à 3 molécules d'acides gras. Lors de la digestion, les triglycérides sont transformés en monoglycérides et en acides gras libres par la lipase pancréatique (36). Le cholestérol quant à lui est produit de manière endogène à 50% par l'enzyme HMG-CoA réductase et les 50% restants proviennent d'un apport externe (37). Les acides gras libres, le cholestérol, les phospholipides et les vitamines liposolubles (A, D, E, K) s'assemblent en micelles et les sels biliaires rendent ces dernières hydrosolubles afin que leurs composantes puissent traverser les entérocytes (36).

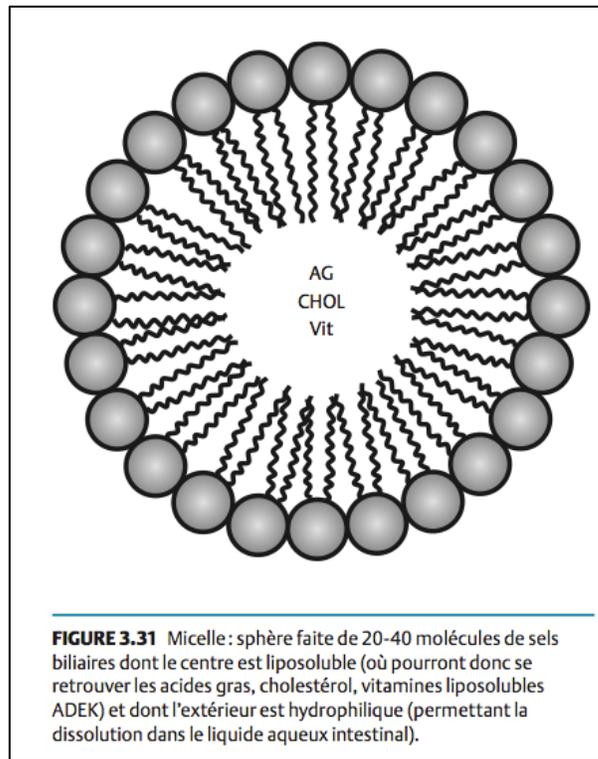


Figure 4: Composition des micelles. Tiré de l'appareil digestif : Des sciences fondamentales à la clinique (36). Reproduction autorisée par COPIBEC.

Une fois à l'entérocyte, la micelle se scinde et les acides gras, le cholestérol et les vitamines entrent dans la cellule alors que les sels biliaires demeurent dans l'intestin (36). Dans la cellule intestinale, les acides gras à chaînes courtes et moyennes rejoignent directement la circulation veineuse alors les acides gras à chaînes longues doivent subir plusieurs transformations avant d'être mis en circulation (36). Les acides gras à longues chaînes seront ré-estérifiés avec le glycérol pour former de nouveau des triglycérides, le cholestérol est ré-estérifié par la acétyl-coenzyme A acétyltransférase (ACAT) et/ou la cholestérol estérase et les phospholipides sont aussi reconstruits (37). Ensuite, les triglycérides, le cholestérol, les vitamines liposolubles et les apolipoprotéines sont associés pour former un chylomicron (36). La protéine de transfert microsomale des triglycérides (MTP) permet l'assemblage de l'apoB-48 avec les

autres composantes du chylomicron (37). Le chylomicron est alors sécrété de l'entérocyte pour rejoindre la circulation lymphatique (36). Ce mécanisme de transformations et de circulation jusqu'à la circulation systémique se nomme voie exogène des lipides.

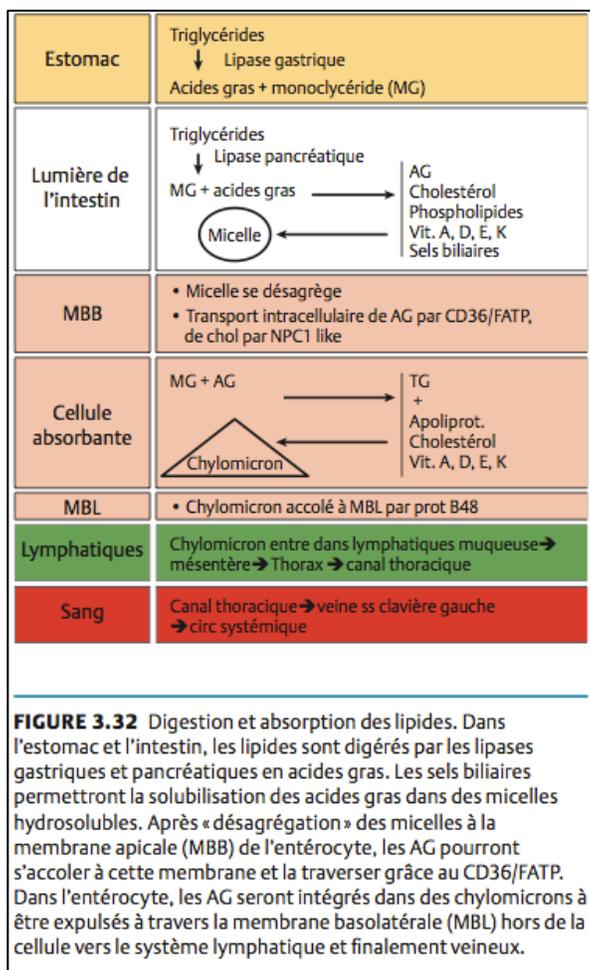


Figure 5: Voie exogène des lipides. Tiré de l'appareil digestif : Des sciences fondamentales à la clinique (36). Reproduction autorisée par COPIBEC.

Une fois en circulation, les chylomicrons sont hydrolysés par la lipoprotéine lipase (LPL) (37). La LPL hydrolyse les triglycérides présents dans les lipoprotéines riches en triglycérides soit les VLDL et les chylomicrons (34). Les acides gras libérés sont utilisés par les tissus périphériques comme les myocytes et les adipocytes pour générer de l'énergie ou sont ré-estérifiés et mis en réserve comme triglycérides (33). L'apoC-II provenant des HDL est

transférée aux chylomicrons et agit comme cofacteur pour la réaction avec la LPL. Les particules de chylomicrons diminuent donc progressivement de taille alors que leur cœur hydrophobique est hydrolysé et que les lipides hydrophilyques (cholestérol et phospholipides) et les apolipoprotéines de surface sont transférés aux HDL. Les résidus de chylomicrons sont ainsi formés et rapidement captés par le foie via un processus qui nécessite l'apoE comme ligand pour les récepteurs hépatiques. Normalement, après 12h de jeûne, il ne reste plus de chylomicrons en circulation (33). Des niveaux élevés de triglycérides à jeun sont associés avec un risque cardiovasculaire élevé. En opposition, il a été démontré qu'une hypotriglycéridémie causée par une mutation dans *APOC3* est associée avec la longévité (38).

### 2.3.2 LDL et HDL : Voie endogène

La voie endogène régule la circulation des lipides hépatiques. Il y a sécrétion de lipoprotéines contenant de l'apoB-100 soit les VLDL et les LDL. Ces derniers permettent de délivrer les triglycérides et le cholestérol aux tissus périphériques (33). Les VLDL sont des particules semblables aux chylomicrons dans leur composition protéinique, mais contiennent de l'apoB-100 au lieu de l'apoB-48 et ont un ratio plus élevé de cholestérol par rapport aux triglycérides. Les VLDL sont hydrolysés par la LPL et les résidus forment les particules appelées IDL. Le foie capture par endocytose 40 à 60% des IDL qui se lient aux récepteurs de LDL via l'apoE et le reste des IDL est remodelé par la lipase hépatique pour former des LDL. Les LDL sont capturés en majeure partie par les récepteurs de LDL au niveau du foie (33). La maladie coronarienne athérosclérotique et les accidents vasculaires cérébraux sont les causes principales de mort dans les pays industrialisés (39). L'athérosclérose est sous-jacente au développement de ces maladies et il est reconnu que les LDL et les VLDL ont un rôle crucial dans sa pathogénèse. Les niveaux de LDL-cholestérol augmentent donc le risque de maladies cardiovasculaires (40) et il a été prouvé que de contrôler les niveaux de LDL-cholestérol diminue le risque de maladie

cardiovasculaire (41). De plus, les LDL oxydées formés par l'augmentation de la production de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et la diminution de la protection antioxydante activent les cellules endothéliales et mènent à la formation de macrophages chargés en lipides. Par la suite, les cellules endothéliales produisent des molécules d'adhésion en réponse à l'inflammation ce qui facilite la migration des macrophages vers l'intima ce qui cause encore plus de dommages endothéliaux. C'est ainsi que se développe l'athérosclérose (40).

Le cholestérol dans les cellules périphériques est capté par les HDL et est rapporté au foie par un processus que l'on nomme transport inverse du cholestérol. L'apoA-I des HDL acquiert rapidement des phospholipides et du cholestérol non estérifié. Ce cholestérol est estérifié dans la particule de HDL par la lécithine-cholestérol acyltransférase (LCAT), une enzyme associée aux HDL. Les HDL peuvent se rendre au foie par une voie directe ou indirecte. La voie indirecte se fait grâce à la protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) qui transfère les esters de cholestérol des HDL aux lipoprotéines contenant de l'apoB. D'autre part, la voie directe implique que les HDL soient captés directement par les hépatocytes. (33). Les HDL sont reconnus comme ayant des fonctions cardioprotectrices (20, 119). Quarante % des patients avec une maladie coronarienne athérosclérotique auraient de bas niveaux de HDL (23) alors que de hautes concentrations de HDL sont associés à un risque faible de maladies cardiovasculaires (39). Les HDL ont des fonctions anti-athérogéniques, car en diminuant l'oxydation des LDL, la formation des cellules spumeuses impliquées dans le développement de l'athérosclérose est réduite (42, 43). Plusieurs composantes des HDL tels que l'apoA-I, l'apoE, l'apoJ et la vitamine E ont des fonctions anti-oxydantes (42). Les HDL ont aussi la particularité d'être anti-inflammatoires en diminuant l'expression de molécules d'adhésion cellulaire tel que VCAM-1, ICAM-1 et E-sélectine sur les cellules endothéliales et en diminuant l'activité du MCF-1 qui signale pour l'infiltration des monocytes à la surface des vaisseaux (42, 43). De plus, les HDL inhibent la

transcription des gènes inflammatoires et l'activité des facteurs de transcription impliqués dans la réponse inflammatoire (44). Il y aurait aussi une corrélation inverse entre les HDL et les facteurs impliqués dans la thrombose, car les HDL peuvent s'opposer à l'induction de l'agrégation des plaquettes, empêcher la relâche de sérotonine et la production de thromboxane B2 et peuvent lever l'inhibition de l'oxyde nitrique synthase par les LDL-oxydées (43).

#### *2.4 Hypertension*

Une augmentation de la pression diastolique et systolique a un impact sur la santé cardiovasculaire et est reliée à près de la moitié des décès causés par ces maladies (45). Les études cliniques ont même démontré que les médicaments réduisant la pression artérielle diminuent le risque d'évènements cardiovasculaires (46). L'hypertension artérielle est une maladie complexe qui serait expliquée à 20% par l'hérédité (27). Ce facteur de risque cardiométabolique est influencé par l'apport de sodium, la consommation d'alcool, un IMC élevé et la sédentarité (45). L'endothélium ressent les stimuli hormonaux et mécaniques et en réponse il libère des agents vasomoteurs. Parmi ces substances on retrouve le NO qui a un rôle essentiel dans la vasodilatation. De plus, l'oxyde nitrique (NO) inhibe l'adhésion des leucocytes à l'endothélium, la prolifération des cellules musculaires lisses des vaisseaux sanguins et leur migration ainsi que l'agrégation des plaquettes. Le tout a lieu afin de maintenir la santé cardiovasculaire (47). Le stress oxydatif occupe une place centrale dans la pathophysiologie de l'hypertension essentielle. Le stress oxydatif cause une diminution dans la disponibilité de NO qui est nécessaire pour maintenir le tonus vasculaire. Les DRO peuvent induire une vasoconstriction en augmentant les concentrations intracellulaires de calcium ce qui contribue au développement de l'hypertension. Ils peuvent aussi causer une dysfonction endothéliale et conséquemment une diminution de la vasodilatation et la création d'un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique (47). Le système rénine-angiotensine régule aussi la pression artérielle.

Lorsque les niveaux d'angiotensine-II sont élevés, il y a remodelage vasculaire et dysfonction endothéliale ce qui contribue à augmenter la pression artérielle (47).

### *2.5 L'obésité au cœur du syndrome métabolique*

L'adiposité viscérale est au cœur du SM et est un facteur de risque majeur pour le développement de l'hypertension, la dyslipidémie et de la résistance à l'insuline (48, 49). Le gras viscéral est en cause dans les mécanismes associés à l'inflammation, la thrombose, l'hyperglycémie, la dyslipidémie athérogénique et la production d'adipocytokines (5). Ces cytokines contribuent à augmenter la résistance à l'insuline au niveau des tissus périphériques ce qui accroît le risque de développer un diabète de type 2 (25, 50). Les adipokines TNF- $\alpha$ , IL-6, leptine, résistine et adiponectine sécrétées par la masse de tissus adipeux affecte la sensibilité à l'insuline en régularisant sa signalisation (29). L'obésité est fortement liée au diabète de type 2 et il est rapporté que 80% des patients diabétiques sont obèses (32). La résistance à l'insuline mène à des niveaux élevés d'insuline qui augmentent la rétention de sodium dans les tubules rénaux et l'activité du système nerveux sympathique ce qui contribue au développement de l'hypertension artérielle. De plus, lorsque la résistance à l'insuline est établie, il y a perte de l'effet vasodilatateur de l'insuline ce qui augmente le risque de souffrir d'hypertension artérielle (4). Il est aussi intéressant de noter que la pression systolique et diastolique ont été associées avec l'IMC (40). Les cytokines produites dans le foie lors de l'inflammation qui caractérise le SM, mènent à l'augmentation de la production de VLDL et favorisent la dyslipidémie. Il y a aussi augmentation de la production de fibrinogène qui est impliqué dans la pathogenèse de l'athérosclérose (50). Dans le SM, le métabolisme des lipides et des glucides est donc grandement altéré et le foie se retrouvant au centre de ces voies métabolique peut être endommagé causant la stéatose hépatique non-alcoolique (NASH) (51). Le NASH est maintenant reconnu comme une des causes les plus communes de maladies terminales du foie et du

carcinome hépatocellulaire (4). Les patients atteints de diabète de type 2 présentent souvent des perturbations lipidiques. De bas niveaux de HDL et leur catabolisme élevé, des TG élevés et une abondance de LDL petits et denses sont souvent retrouvés (42, 52). Les niveaux de lipoprotéines et les ratios sont altérés et des changements dans la structure des lipoprotéines ont lieu (42). Dans le diabète de type 2, lorsqu'il y a hyperglycémie, l'oxydation et la glycosylation des apolipoprotéines rend les HDL dysfonctionnels (42, 44). Le transport inverse du cholestérol est donc compromis. L'état inflammatoire retrouvé dans le diabète de type 2 mène à des changements dans le protéome des HDL ce qui peut même transformer ces derniers en particule athérogène. Le cholestérol peut s'accumuler dans les îlots de Langerhans ce qui contribue au développement de la résistance à l'insuline (42). Les adipocytes sécrètent des acides gras libres qui stimulent la production de glucose et de triglycérides et de VLDL par le foie (4). La relâche d'acides gras et l'augmentation du stock de lipides dans les adipocytes peuvent causer un changement dans la mise en réserve des lipides ce qui augmente les réserves de lipides ectopiques dans les muscles, foie et les cellules  $\beta$  du pancréas. Ces mécanismes contribuent à altérer la sensibilité à l'insuline de ces tissus (29).

### **3. Leucémie lymphoblastique aigüe et syndrome métabolique**

Plusieurs études ont démontré la haute prévalence du SM chez les survivants de la LLA. Entre autres, des travaux réalisés auprès de survivants de la cohorte de la St. Jude Children's Research Hospital montrent que 33,6% des sujets présentent un SM. (3). Il a été observé que l'obésité, le diabète et le SM sont plus fréquents chez les patients traités par corticostéroïdes et radiation crânienne (53, 54) ainsi que chez les femmes (21). En effet, dans une autre étude, 60% des patients traités avec la radiation crânienne présentaient 2 ou plus des 5 critères du SM (obésité centrale, triglycérides augmentés, HDL abaissés, pression artérielle élevée et glucose à jeun élevé), comparativement à seulement 20% chez les survivants n'ayant pas reçu d'irradiation

(55). Il serait estimé que 70% des survivants de cancers pédiatriques vont souffrir d'au moins une condition de santé chronique au courant de leur vie (11). Il serait surtout question d'une augmentation du risque de maladies cardiovasculaires et de maladies coronariennes (1). La chimiothérapie par anthracycline et la radiothérapie à la poitrine sont des facteurs de risques bien connus de la cardiomyopathie et cet état pourrait être aggravé par les composantes du SM (56).

### *3.1 Obésité et leucémie lymphoblastique aigüe*

Les survivants de la LLA ont un risque augmenté de souffrir d'obésité (rapport de cote de 1,5 pour les femmes et de 1,2 pour les hommes) (20). Une autre étude estime que 31% des survivants sont obèses par rapport à 13,6% dans la population générale de jeunes adultes (données de la National Health and Nutrition Examination Survey III) (57). Il a été démontré que 21% des enfants atteints de LLA sont obèses ou en surpoids au diagnostic alors qu'à la fin des traitements ce nombre s'élève à 40% (58). Le développement de l'obésité dans l'enfance et l'adolescence augmente le risque de souffrir des composantes du SM à l'âge adulte (59). En effet, ce gain de poids persiste même après l'arrêt des traitements et 40-50% des jeunes adultes survivants demeureront obèses (21, 58). Cette prise pondérale peut être expliquée par plusieurs mécanismes tels que des dommages au centre de la satiété de l'hypothalamus, l'insensibilité à la leptine, la déficience en hormones de croissance, les glucocorticoïdes, les agents alkylants, l'inactivité physique liée aux altérations neuromusculaires de la chimiothérapie et les problèmes psychosociaux (1, 26). La radiothérapie crânienne est associée à l'excès de gras viscéral et au stockage de gras ectopique dans les muscles et le foie ce qui augmente le risque cardiovasculaire, la résistance à l'insuline et le risque de dyslipidémie en comparaison avec les patients n'ayant pas reçu de radiothérapie crânienne (60). Un effet combiné de la radiothérapie et des glucocorticoïdes sur la prise alimentaire contribue au développement de l'obésité. La radiothérapie peut endommager l'hypothalamus, ce qui peut mener à une déficience hormonale et altérer le contrôle

de la prise alimentaire. Pour ce qui est des corticostéroïdes, ils ont un effet sur l'appétit et la dépense énergétique (18). Le moment du rebond d'adiposité dans l'enfance serait aussi corrélé à l'obésité adulte. Le rebond d'adiposité est une période entre 5 et 7 ans où l'IMC et les autres indices d'adiposité augmentent. Lorsque ce rebond a lieu de façon prématurée, il contribue à l'obésité à l'âge adulte (18, 26). Étant donné que la LLA se déclare chez les enfants le plus souvent entre 2-5 ans et que certains de ces patients prennent du poids suite à la chimiothérapie et la radiothérapie, le rebond précoce pourrait augmenter le risque d'obésité (18, 26). L'augmentation de l'IMC au début de la vie adulte est un marqueur de morbidité à long terme et est relié à une mortalité prématurée (21). De plus, dans le cas d'un cancer, il a été observé que l'obésité mène à un moins bon pronostic, une efficacité réduite du traitement et une augmentation de la mortalité liée au cancer (61). Les molécules inflammatoires et les hormones reliées à l'apparition de l'obésité telles la leptine auraient un rôle à jouer dans cette susceptibilité au cancer. L'adiponectine quant à elle a des effets anti-cancéreux et anti-inflammatoires via l'inhibition de NF- $\kappa$ B (61). Aussi, lorsque dosé sur l'aire de surface corporelle, les patients obèses reçoivent des doses plus petites de médicament par kg de poids et les lymphokines et facteurs de croissance sécrétés par les adipocytes ou produits dans le contexte du SM peuvent altérer les effets anti-cancer et la toxicité de la chimiothérapie (62).

### *3.2 Résistance à l'insuline et LLA*

Selon l'étude menée à St. Jude Children's Research Hospital, 31,4% de la cohorte des survivants de la LLA (âge médian 31,7 ans) présentent une hyperglycémie à jeun ou nécessiteraient des traitements pour le diabète et 49,9% ont un HOMA-IR anormal (3). Il a été déterminé que l'hyperinsulinémie, la résistance à l'insuline et le diabète de type 2 sont augmentés chez les survivants des cancers pédiatriques (63). La génétique des patients aurait un rôle à jouer dans le développement de ces troubles, car les patients avec une histoire familiale de diabète de

type 2 sont plus à risque de développer des anomalies associées au glucose (63). La déficience en hormone de croissance associée aux traitements anti-cancéreux serait aussi un facteur de risque pour le développement de la résistance à l'insuline. De plus, la radiothérapie pourrait altérer la fonction mitochondriale et affecter la sensibilité à l'insuline dans les muscles, foie et pancréas (63).

### *3.3 La dyslipidémie et la LLA*

Des niveaux élevés de LDL-cholestérol ou de triglycéride et des bas niveaux de HDL-cholestérol ont été retrouvés respectivement chez 31,8%, 28,2% et 44,6% des survivants de la LLA (3). La radiothérapie était aussi associée avec ces anomalies lipidiques (3). De plus, les LDL de petite densité, donc plus athérogènes, sont augmentées chez le tiers des survivants de la LLA, malgré des niveaux normaux de LDL-c (64). Les LDL petits et denses sont toxiques pour l'endothélium et sont plus susceptibles à l'oxydation et se lient aux récepteurs sur les macrophages (4). Les survivants de la LLA ont un risque augmenté d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque congestive et d'accident vasculaire cérébral en comparaison avec les membres de leur fratrie selon la Childhood Cancer Survivor Study (64). Le contrôle des facteurs de risques associés avec ces maladies cardiovasculaires tels que la dyslipidémie est donc très important pour favoriser la qualité de vie des survivants de la LLA.

### *3.4 L'hypertension artérielle et leucémie lymphoblastique aigüe*

Jusqu'à 46,5% des survivants de la LLA seraient atteints d'hypertension, affectant surtout les hommes plus âgés (3). Les agents chimiothérapeutiques utilisés pouvant induire des dommages rénaux, ces insultes peuvent se manifester par de l'hypertension artérielle, de la protéinurie et une tubulopathie. À long terme une insuffisance rénale chronique peut s'installer d'où la nécessité d'instaurer un suivi régulier des survivants (65).

Les traitements de la LLA ont donc un grand impact sur le métabolisme et mettent les patients à haut risque de développer le SM. Des mesures de dépistage et de prévention sont donc nécessaires afin d'assurer un suivi adéquat des survivants de la LLA (54).

#### **4. Syndrome métabolique et génétique**

Avec l'avancement et l'augmentation de la disponibilité des technologies de séquençage, plusieurs équipes de recherche se sont intéressées au SM et aux gènes impliqués dans son développement.

##### *4.1 Prédisposition génétique au stress oxydatif*

Le stress oxydatif est impliqué dans le développement de maladies complexes telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et le cancer (66). L'athérosclérose, une des principales causes de décès dans les pays de l'ouest, a une grande composante de stress oxydatif (67). Des polymorphismes dans les gènes des voies du stress oxydatif pourraient être associés au développement de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires (67). Les survivants de cancers sont exposés à de hauts niveaux de DRO suite aux cycles de chimiothérapie. Le génotype du patient relatif aux gènes des voies de métabolisation des médicaments pourrait avoir un effet sur la quantité de DRO auxquels un patient est exposé. Ceci pourrait expliquer en partie la vulnérabilité de certains patients à différents traitements. Les gènes qui codent pour les enzymes glutathion S-tranférase (*GSTM1*, *GSTP1*, *GSTT1*), superoxydes dismutases (*SOD1*, *SOD2*, *SOD3*), NADPH déhydrogénase quinone 1 (*NQO1*), catalase (*CAT*), oxyde nitrique synthase (*NOS1*, *NOS2*, *NOS3*), paraoxonases (*PON1*, *PON2*) et hème oxygénase 1 (*HMOX1*) sont tous impliqués dans la protection contre le stress oxydatif et des mutations dans ces derniers affectent le niveau de DRO auquel les patients sont exposés (66, 67). La maladie coronarienne athérosclérotique pourrait aussi venir d'un dérèglement dans les gènes régissant le cycle cellulaire comme le démontre l'association retrouvée avec *CDKN2A* et *CDKN2B* (68). Des

mutations dans le gène *MTHFD1L* affecteraient le niveau d'homocystéine plasmatique ce qui augmenterait le risque de maladie athérosclérotique (68). *ADAMTS17* a aussi montré une association avec la maladie athérosclérotique et cela pourrait s'expliquer par son rôle dans le remodelage vasculaire (68).

#### 4.2 La génétique du syndrome métabolique

Dans les études de GWAS visant à identifier les gènes responsables pour le développement du SM, des associations ont été trouvées avec des gènes du métabolisme des lipoprotéines, des adipokines et des gènes impliqués dans l'inflammation. En ce qui a trait aux lipoprotéines, *LPL*, *CETP*, *APOA5*, *ZNF259*, *BUD13*, *TRIB1*, *LOC100129500* et *LOC100128154* ont été associés avec le risque de développer le SM. Des polymorphismes dans les gènes codants pour des adipokines sont associés avec le risque de développer le SM : leptine (*LEP*), récepteur de leptine (*LEPR*), résistine (*RETN*), adiponectine (*ADIPOQ*), récepteur adiponectine 1 et 2 (*ADIPOR1* et *ADIPOR2*). Les gènes reliés à l'inflammation tel que *IL6*, *TNFA*, *ZFP36* ont été découverts comme ayant un rôle dans le développement des complications cardiométaboliques (27).

#### 4.3 La génétique de l'obésité

Des variantes des gènes *FTO*, *MC4R*, *BDNF*, *KCTD15*, *GNPDA2*, *MTCH2*, *NEGR1*, *POMC*, *NRXN3*, *TMEM18*, *SDCCAG8*, *TNKS/MSRA* et *SH2B1* sont associés à l'obésité (28, 49, 69-71). Plusieurs de ces variantes associées à l'obésité se retrouvent dans des gènes qui sont exprimés dans le cerveau ou qui ont des fonctions neuronales. Cela met en valeur l'importance de la régulation de la prise alimentaire, du métabolisme énergétique et des voies neuroendocrines. Des gènes ayant des fonctions dans la balance énergétique, la régulation de l'appétit et les comportements nutritionnels seraient donc de bonnes pistes pour élucider la génétique de l'obésité (28, 49, 71).

#### 4.4 La génétique de la résistance à l'insuline

La prédisposition génétique à développer le diabète de type 2 implique des gènes dans différentes voies de signalisations pour la formation et la fonction des cellules  $\beta$  du pancréas (*CDKN2A* et *CDKN2B*), dans fonction des cellules  $\beta$  et dans la sécrétion de l'insuline (*TCFL2*, *SLC30A8*, *HHEX-IDE*, *KCNJ11*, *CDKAL1*), dans les niveaux de glucose à jeun (*MTNR1B*), au niveau de l'indice de masse corporelle (*FTO*), dans la différenciation des adipocytes (*PPARG*) et dans la régulation des voies de l'insuline (*IGF2BP2*) (9, 68). Il existe d'autres gènes pour expliquer la variation génétique de la résistance à l'insuline. Ce sont des gènes dans la transduction des signaux, dans la prolifération cellulaire, la régulation du cycle circadien et la détection du glucose. Il s'agit de *ADCY5*, *MADD*, *ADRA2A*, *CRY2*, *FADS1*, *GLIS3*, *SLC2A2*, *PROX1*, *FAM148B*, *IGF1*, *GCK*, *GCKR*, *DGKB/TMEM195* (72). *ADRA2A* code pour le récepteur  $\alpha$ -2 adrénergique qui régule plusieurs voies de signalisation dans le système nerveux central et dans les fonctions métaboliques. Il a été établi que des polymorphismes dans ce gène sont associés au niveau de glucose à jeun et au risque de développer le diabète de type 2 (73). Malgré le fait que les nouvelles technologies aient permis de réaliser des GWAS et conséquemment la découverte de facteurs de risque génétique, seulement 20 à 50% de la variabilité génétique de la résistance à l'insuline peut être expliquée (74-79). De ce fait, les variantes rares doivent être explorées afin de trouver cette hérédité manquante. Il est intéressant de noter que les loci impliqués dans la régulation du glucose à jeun dans l'intervalle physiologique ne sont pas nécessairement associés avec des niveaux pathologiques de glucose à jeun. Cela suggère que le mécanisme sous-jacent prédomine sur le niveau de glucose en ce qui a trait au développement du diabète type 2 (72).

#### 4.5 Prédispositions génétiques à la dyslipidémie

Les niveaux de HDL-cholestérol sont fortement influencés par l'hérédité, jusqu'à 70% de la variance des valeurs pourrait être attribuable à la génétique (80). Des allèles dans des gènes des lipoprotéines tels que *LIPC*, *LIPG*, *LPL* et *CETP* régulent en partie les niveaux de HDL-cholestérol (80, 81). *ABCA1*, *APOA1*, *APOC3*, *APOA4*, *APOA5* et *LCAT* ont aussi été associés aux valeurs de HDL-cholestérol (23, 80, 81). Trois loci contrôlant les niveaux de HDL (8q22-24, 11q23-25 et 16q23-24) ont aussi été découverts (23).

Les LDL sont reconnus comme étant un facteur de risque majeur dans le développement de l'athérosclérose, ce qui implique que des gènes ayant un rôle dans leur métabolisme pourraient être en cause dans le développement de la maladie cardiovasculaire. Il a été révélé que des variantes au niveau de *APOB*, *APOA5*, *APOE*, *APOC1*, *APOC4*, *APOC2*, *CELSR2*, *PSRC1*, *LDLR*, *PCSK9*, *MLXIPL*, *MVK*, *ABCA1*, *CETPB4*, *GALT4*, *B3GALT4*, *GALNT2*, *LPL*, *LIPC*, *LIPG*, *MMAB*, *ANGPTL3*, *HMGCR*, *SORT1*, *TRIB1*, *NCAN* et dans la région 1p13.3 peuvent induire des changements délétères au niveau des vaisseaux sanguins suite à la modification des niveaux de LDL-cholestérol (39, 41, 81). Une autre étude ajoute *ABCG5*, *FAD2/3* et *CEACAM16-TOMM40* à la liste de gènes affectant les niveaux de LDL-cholestérol et de cholestérol total (35). Ces gènes sont impliqués dans le cycle de formation, d'activité et d'élimination des lipoprotéines, dans les facteurs de transcription activant la formation des triglycérides, dans le transport du cholestérol ou ont des fonctions de récepteur et d'enzyme telles les lipases (39).

En ce qui a trait aux niveaux de triglycérides sanguins, *APOA1*, *APOC3*, *APOA4*, *APOA5*, *APOB*, *LPL*, *MLXIPL*, *CETP*, *LIPC*, *ABCA1*, *GCKR*, *TRIB1*, *ANGPTL3* sont mis en valeur par les études GWAS. En effet, *MLXIPL* à l'état non muté permet de mettre en réserve rapidement

des gras en période d'abondance de nourriture, mais de nos jours étant donné l'apport constant de nourriture ce gène pourrait aussi avoir un effet délétère sur la prise de poids (82, 83).

#### 4.6 La prédisposition génétique à l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une cause de maladie cardiovasculaire qui a une grande part d'hérédité. Suite aux études faites chez les familles avec des syndromes causant une haute ou une basse pression artérielle, il semblerait que les gènes qui régissent les mouvements de sodium dans les compartiments du corps soient en cause (46). Des variantes dans *CYP17A1*, *CYP11A2*, *FGF5*, *SH2B3*, *MTHFR*, *c10orf107*, *ZNF652*, *PLCD3*, *ATP2B1*, *PLEKHA7*, *CACNB2*, *TBX3/5*, *ULK4* ont été significativement associés à l'hypertension (45, 46). Entre autres, *CYP17A1* fait partie de la biosynthèse des minéralocorticoïdes et des glucocorticoïdes qui régissent la gestion du sodium dans le corps. Le cytochrome P450 métabolise les dérivés de l'acide arachidonique ce qui module le tonus vasculaire, la fonction rénale et ainsi la pression artérielle (45). *RYR2* un gène impliqué dans la tachycardie ventriculaire et la dysplasie ventriculaire droite a démontré une association avec l'hypertension (68). *CHRM3* codant pour un récepteur muscarinique et *ZP4* permettant la production de la glycoprotéine de la zone pellucide ont aussi été associés à l'hypertension (68).

#### 4.7 Limites des GWAS

Malgré le succès des GWAS dans l'identification de gènes associés avec divers types de maladie, ces derniers ont plusieurs limites scientifiques. Premièrement, ils ne permettent pas d'établir les bases fonctionnelles du lien découvert entre un gène et un phénotype (9). Deuxièmement, les résultats ne sont pas transposables entre les populations: une association découverte dans une population peut ne pas être présente dans une autre (9). Cela peut s'expliquer par le fait que certains polymorphismes ont une fréquence qui varie selon l'origine ethnique et dans certaines ethnies un autre polymorphisme peut modifier l'effet observé. Donc un résultat obtenu dans une population peut ne pas être retrouvé avec la même magnitude dans une

autre (84, 85). Finalement, les marqueurs capturent seulement une partie de l'héritabilité : pour l'instant seulement 10% de la variance génétique des traits complexes est expliquée par les variantes communes découvertes dans les GWAS (9).

Dans les dernières années, les GWAS ont permis de découvrir plusieurs variantes communes associées aux maladies complexes comme l'obésité. Ces variantes communes se retrouvent chez plus 5% de la population (86). Par contre, seulement une partie de l'héritabilité peut être expliquée par ce type de variantes génétiques (87). En effet, il a été proposé que la plupart des variantes expliquant la maladie ne seraient pas capturées dans les études GWAS qui mettent l'accent sur les polymorphismes communs (88). Cette « hérédité manquante » serait plutôt expliquée par les variantes rares (fréquence d'allèle mineur (MAF) <5% (86, 89)), l'épistasie, l'épigénétique, les variantes structurales et l'environnement (80, 86, 87). Ces variations agiraient de façon conjointe avec les variantes communes afin d'influencer l'expression du phénotype (88). Des études ont démontré que les variantes rares sont plus susceptibles de prédisposer aux maladies que les variantes communes (90). Par exemple, une étude s'intéressant à 30 gènes portant des variantes communes impliquées dans les niveaux lipidiques a démontré que 11 de ces gènes portaient aussi des allèles rares ayant de grands impacts (86). Ceci suggère que les gènes portant des variantes communes ayant des effets modestes sur les traits complexes peuvent aussi contenir des variantes rares avec de grands effets phénotypiques.

## **5. Rationnelle**

Grâce à une meilleure compréhension de l'étiologie et à l'optimisation des traitements, le taux de guérison de la LLA atteint maintenant près de 90% (3). Par contre, 60 à 70% des survivants présentent des problèmes de santé chroniques liés à la toxicité des traitements (91). Parmi ces effets secondaires on note une plus forte propension (jusqu'à 34 % chez les survivants

de LLA) à l'obésité, la résistance à l'insuline, l'hypertension artérielle et aux dyslipidémies, toutes des composantes du SM (3). Toutefois, la plupart des études réalisées sur le sujet n'ont pas pris en compte le risque génétique des sujets, malgré le fait qu'environ 50% de la variance des valeurs de pression artérielle, d'indice de masse corporelle et de lipides plasmatiques est attribuable à cette composante (6, 7). Les avancées dans le domaine du séquençage de nouvelle génération ont permis de diminuer les coûts de séquençage (8) et de détecter de façon plus complète les variantes génétiques rares (92). De ce fait, il est maintenant possible d'étudier plus facilement leur rôle dans le développement de traits complexes (92). Pouvoir prédire le développement de certaines maladies à partir des informations génétiques constitue une voie pour améliorer le traitement et le suivi des patients (9).

Ce projet s'inscrit dans le cadre du programme Prévenir les effets tardifs des traitements de la leucémie aigüe lymphoblastique chez l'enfant (PETALE), une étude multidisciplinaire se consacrant à l'étude des complications à long terme chez les survivants de la LLA pédiatrique.

### *Hypothèse*

Une susceptibilité génétique contribue à élever le risque de développer des complications métaboliques chez les patients atteints de LLA suite à leurs traitements anticancéreux tels que la radiothérapie crânienne, les glucocorticoïdes, l'asparaginase et le méthotrexate.

### **6. Buts et Objectifs du projet**

Le but principal de ce projet est de définir les facteurs génétiques pouvant contribuer au développement de facteurs de risque cardiométaboliques dans une population homogène (Canadiens-Français). Pour atteindre ce but, nous désirons:

- (1) évaluer la prévalence du SM et de ses composantes;
- (2) étudier les associations entre les variantes génétiques rares et communes et la présence de facteurs de risque cardiométaboliques et;

(3) déterminer la contribution de covariables [types/doses de traitement, âge, sexe, qualité de la diète (score de diète méditerranéenne) et bilan énergétique (différence entre les apports et les besoins)] dans la susceptibilité au développement des complications cardiométaboliques.

## **CHAPITRE 2- MATÉRIEL ET MÉTHODES**

### **1. Cohorte**

L'étude PETALE est constituée de patients ayant été diagnostiqués et traités, selon les protocoles du Dana Farber Cancer Institute (DFCI) (16), pour une LLA pédiatrique au CHU Sainte-Justine et faisant partie de la cohorte QcALL (cohorte de patients atteints de la LLA suivis au CHU Sainte-Justine) (93). De plus, cette cohorte est génétiquement plus homogène puisque composée principalement de sujets Canadiens-français (94, 95). Les critères d'inclusion de l'étude PETALE sont : être âgé de moins de 19 ans au moment du diagnostic, être en rémission depuis au moins 5 ans post-diagnostic (en moyenne, les participants sont 15,5 ans après leur diagnostic (93)), être de descendance européenne (établi à partir d'un questionnaire) et ne pas avoir reçu de greffe cellules souches hématopoïétiques. Afin de limiter l'hétérogénéité, l'étude s'est intéressée aux survivants de la LLA pré-B étant donné que ce sous-type est le plus fréquent (2, 14). Tous les participants de l'étude PETALE se sont soumis à des analyses biochimiques et génétiques ainsi qu'à une évaluation par une équipe multidisciplinaire composée de médecins, nutritionnistes, physiothérapeutes et psychothérapeutes. Toutes les données recueillies ont été sécurisées et anonymisées dans la base de données PETALE. Les exomes séquencés de 209 patients de la cohorte PETALE ont été utilisés afin de mener cette étude approuvée par le comité d'éthique du CHU Sainte-Justine et est en accord avec les principes de la Déclaration d'Helsinki. Un consentement écrit a été obtenu auprès de tous les participants de l'étude ou de leurs parents/représentant légaux.

### **2. Classification des composants cardiométaboliques**

Les facteurs de risque cardiométaboliques d'intérêt étaient l'obésité, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et la pré-hypertension (pré-HTA) tous des composants du syndrome

métabolique. Chez les adultes, l'obésité était définie comme un indice de masse corporel (IMC)  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  et/ou un tour de taille  $\geq 88 \text{ cm}$  (femmes) et  $\geq 102 \text{ cm}$  (hommes) (24). Chez les enfants, un IMC  $\geq 97^{\text{e}}$  percentile selon les chartes d'IMC de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (96) et/ou un tour de taille  $> 95^{\text{e}}$  percentile représentait l'obésité (97).

La pression artérielle était mesurée le matin, au repos au bras droit des sujets. Chez les adultes, une pression artérielle  $\geq 130/85 \text{ mmHg}$  et  $< 140/90 \text{ mmHg}$  a défini la pré-HTA alors qu'une pression  $\geq 140/90 \text{ mmHg}$  représentait l'hypertension (HTA) (98). Pour les enfants, nous avons utilisé les recommandations actuelles en fonction de l'âge et de la taille: pression artérielle  $\geq 90^{\text{e}}$  et  $< 95^{\text{e}}$  percentile indiquait la pré-hypertension et  $\geq 95^{\text{e}}$  percentile représentait l'hypertension (99, 100).

Le glucose à jeun, le taux d'hémoglobine glyquée (Hb1Ac) et l'HOMA-IR (« homeostasis model assessment » =  $\text{insuline (mIU/L)} \times \text{glucose (nmol/L)} / 22,5$ ) ont été utilisés pour évaluer l'état du métabolisme du glucose. Les valeurs seuils étaient une glycémie à jeun  $\geq 6,1 \text{ mmol/L}$  (101) et/ou une Hb1Ac  $\geq 6\%$  (101) pour les adultes et les enfants. Un HOMA-IR  $> 2,86$  (adultes) (3, 102) et  $\geq 95^{\text{e}}$  percentile pour une population pédiatrique de référence étaient considérés comme élevés (103).

La dyslipidémie fut aussi évaluée selon la présence d'au moins un de ces trois facteurs : concentration élevée de LDL-C ou TG ou basse concentration de HDL-C. Chez les adultes les valeurs seuils étaient : LDL-C  $\geq 3,4 \text{ mmol/L}$  (104-106), TG  $\geq 1,7 \text{ mmol/L}$  (104, 106, 107) et HDL-C  $< 1,03 \text{ mmol/L}$  chez les hommes et  $< 1,3 \text{ mmol/L}$  chez les femmes (107). Pour les enfants les valeurs étaient comparées aux lignes directrices de la « National Heart, Lung and Blood Institute » selon le groupe d'âge et le sexe (108).

L'accumulation des facteurs de risque cardiométaboliques a été déterminée en additionnant la présence de la dyslipidémie, pré-HTA/HTA, résistance à l'insuline et de l'obésité.

Les patients avec les phénotypes extrêmes cardiométaboliques étaient définis comme étant les patients sans facteurs de risque (« extrêmes sains ») et ceux qui présentaient trois facteurs de risque et plus (« phénotype extrême »).

### **3. Évaluation nutritionnelle**

Un questionnaire de fréquence alimentaire validé (109) a été administré par une nutritionniste auprès de chaque participant de l'étude PETALE et a été combiné avec un journal alimentaire enregistrant les apports alimentaires sur 3 jours. L'évaluation des apports en macro- et micro-nutriments a été faite à l'aide du programme « Nutrition Data System for Research » (110). Un score de diète Méditerranéenne validé a été calculé sur un maximum de 9 points (111) afin d'évaluer la qualité de la diète. Les différences entre l'apport énergétique (calculé avec les équations de la Institute of Medicine (112)) et les besoins estimés (113) ont permis de déterminer la balance énergétique.

### **4. Estimation des doses de chimiothérapie et de radiothérapie**

Les doses cumulées théoriques de corticoïdes [en équivalent de prednisone ( $\text{mg}/\text{m}^2$ )], méthotrexate ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) et asparaginase ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) ont été calculées pour chaque patient selon les protocoles de traitements du Dana Farber Cancer Institute (16). L'exposition à la radiothérapie crânienne a aussi été enregistrée selon le protocole pour chaque patient.

### **5. Sélection des variantes génétiques**

L'exome complet de tous les participants a été séquencé sur les plateformes SOLiD (ThermoFisher Scientific) ou HiSeq2500 (Illumina) au Centre de génomique clinique pédiatrique intégré Génome Québec. Les données ont été alignées sur le génome de référence Hg19 (Figure 6).

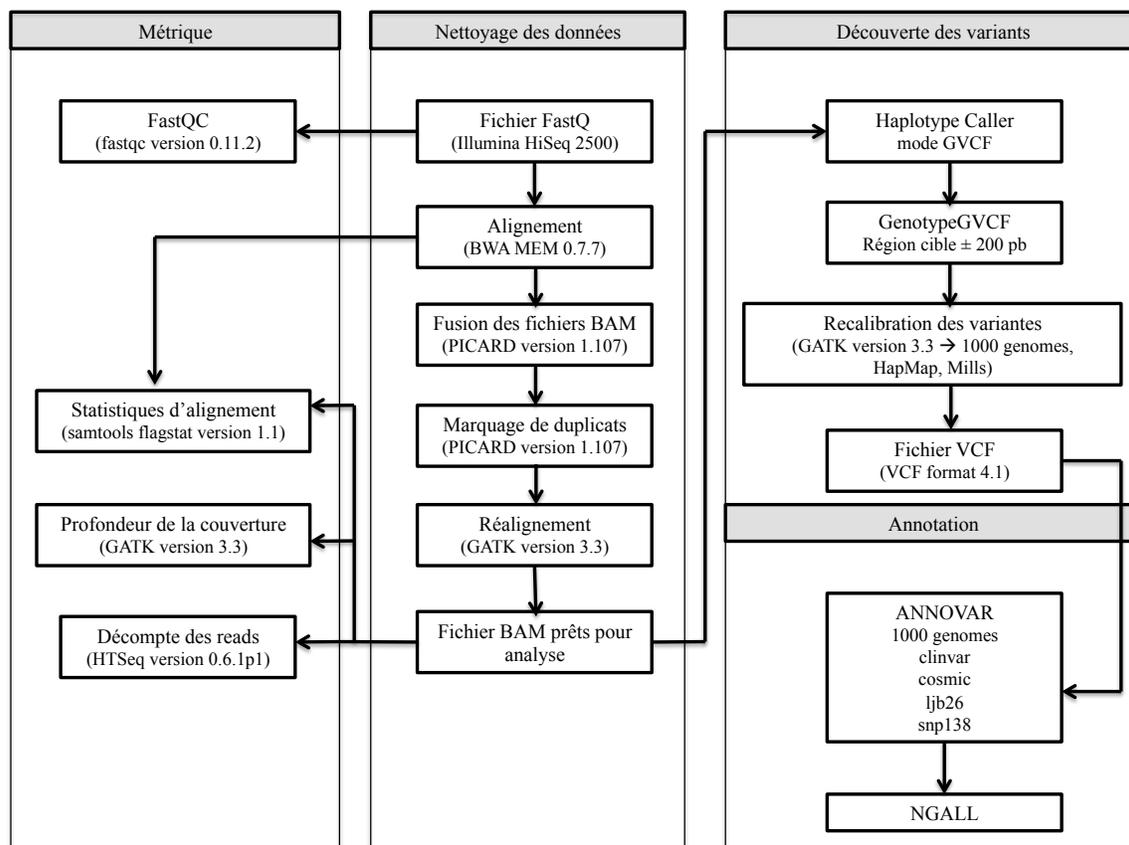


Figure 6 : Procédé d'analyse du séquençage de l'exome des patients PETALE

Les variantes génétiques communes et rares pouvant avoir un impact fonctionnel ont été identifiées à l'aide du logiciel ANNOVAR (114) qui regroupe plusieurs outils permettant de leur assigner une annotation fonctionnelle. Seules les variantes ayant un score d'impact PolyPhen-2 (115)  $\geq 0,85$  ou un score SIFT (116, 117)  $\leq 0,1$ , déterminées comme pouvant affecter la structure ou la fonction de la protéine touchée, ont été conservées pour les analyses ultérieures. SIFT est un score qui se base sur le degré de conservation des acides aminés ce qui permet de prédire si le changement de cet acide aminé peut affecter la fonction de la protéine (116). PolyPhen-2 est un autre score qui permet de déterminer si un changement d'acide aminé peut être dommageable sur la fonction de protéine en comparant les caractéristiques de l'allèle muté avec celles de l'allèle sauvage. Il existe deux scores PolyPhen-2, celui élaboré à partir de la base de donnée HumDiv

utilisé pour les allèles plus rares et les maladies complexes alors que HumVar est utilisé pour les maladies mendéliennes (115). Afin d'identifier les gènes d'intérêts nous avons développé deux listes : une s'intéressant aux gènes impliqués dans le SM et ses composantes et une autre constituée de gènes faisant partie des voies du méthotrexate et des glucocorticoïdes. Pour les voies du SM, nous avons effectué une recherche de termes d'ontologie génétique (« gene ontology »; GO) à l'aide de l'outil GOrilla (118, 119) et une recherche dans la base de donnée DisGeNET (120-123). Pour les gènes impliqués dans le métabolisme des glucocorticoïdes et du méthotrexate nous avons utilisé la base de données « Pharmacogenomics knowledge database » (124). Pour les analyses, nous avons séparé les variantes rares (fréquence <5%) et communes (fréquence  $\geq$ 5%) selon la fréquence observée dans la population caucasienne dans les bases de données de variantes génétiques « 1000genome » (125) et « ESP6500 » (126). Un total de 198 variantes de la liste cardiométabolique et 7 variantes de la liste des voies métaboliques du méthotrexate et des corticoïdes ont été exclues, car elles ne se conformaient pas à l'équilibre de Hardy-Weinberg.

## **6. Études de puissance**

Les études de puissance statistiques ont été accomplies à l'aide du logiciel Quanto version 1.2.4 (127) et les résultats ont été corrigées pour les tests multiples. Les résultats des tests de puissance à 80% pour les variantes communes et rares sont présentés aux tableaux II et III. En ce qui a trait à la méthode par accumulation de variantes pour les variantes rares, un MAF de 0,01 a été déterminé.

Tableau II: Rapports des cotes détectables à une puissance de 80% pour les variantes communes

	MAF 0,05	MAF 0,3
	<i>Rapport de cotes</i>	
Obésité	5	3
Pré-hypertension	9	6
Résistance à l'insuline	7	4
Dyslipidémie	5	3
Phénotype extrême	11	6

MAF : Minor allele frequency, pour fréquence de l'allèle mineur

Tableau III: Rapports des cotes détectables à une puissance de 80% pour les variantes rares

	MAF 0,01
	<i>Rapport de cotes</i>
Obésité	16
Pré-hypertension	30
Résistance à l'insuline	22
Dyslipidémie	16
Phénotype extrême	40

MAF : Minor allele frequency, pour fréquence de l'allèle mineur

## 7. Études d'associations génétiques

Les analyses des variantes communes ont été accomplies à l'aide du logiciel PLINK (128, 129). Avec les fonctions intégrées dans PLINK, il a été possible d'évaluer le modèle par lequel les variantes affectent le phénotype : modèle dominant (un allèle muté est suffisant pour avoir un effet), récessif (deux allèles mutés sont nécessaires) et génotypique (chaque ajout d'allèle muté aggrave l'effet). Les études d'association entre facteurs de risque cardiométaboliques et variantes rares sont faites à l'aide du test SKAT-O du module SKAT (89) développé pour le progiciel d'analyse statistique R (130). De plus, SKAT a permis de réaliser des études d'association combinant la contribution de variantes rares et communes, ce qui confère une puissance d'analyse supplémentaire pour la détection des interactions entre plusieurs polymorphismes dans un gène. Une correction pour tests multiples avec la méthode de Benjamini et Hochberg fut accomplie avec le progiciel R. Cette méthode permet d'obtenir un taux de découverte de faux

positifs (« false discovery rate »; FDR), soit la probabilité de trouver un faux positif parmi les résultats des analyses. Les variantes avec un FDR  $<0,20$  ont été sélectionnées afin de poursuivre les investigations. Par la suite, les modèles de régression logistique incluant les covariables d'intérêt soit le sexe, l'âge, le score de diète méditerranéenne, la balance énergétique, l'exposition à la radiothérapie crânienne, les doses cumulées théoriques de corticoïdes, asparaginase et méthotrexate ont été accomplis avec le logiciel d'analyse statistique SPSS version 22.0 (131).

## **CHAPITRE 3- ARTICLE**

**Article soumis à BMC cancer le 10 janvier 2017**

**GENOMIC DETERMINANTS OF LONG-TERM CARDIOMETABOLIC  
COMPLICATIONS IN CHILDHOOD ACUTE LYMPHOBLASTIC  
LEUKEMIA SURVIVORS**

**Jade England<sup>1</sup>, Simon Drouin<sup>1</sup>, Patrick Beaulieu<sup>1</sup>, Pascal St-Onge<sup>1</sup>, Maja Krajinovic<sup>1</sup>,  
Caroline Laverdière<sup>1,2</sup>, Emile Levy<sup>1,3</sup>, Valérie Marcil<sup>1,3</sup>, Daniel Sinnett<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Research Centre, Sainte-Justine University Health Center, Departments of <sup>2</sup>Pediatrics and

<sup>3</sup>Nutrition, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

**Corresponding author:**

Daniel Sinnett

Research Centre, Sainte-Justine University Health Center

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

e-mail : [daniel.sinnett@umontreal.ca](mailto:daniel.sinnett@umontreal.ca)

Phone: 514 345-4931 #2990

## ABSTRACT

While cure rates for childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) now exceed 80%, over 60% of survivors will face treatment-related long-term sequelae, including cardiometabolic complications such as obesity, insulin resistance, dyslipidemia and hypertension. Although genetic susceptibility contributes to the development of these problems, there are very few studies that have so far addressed this issue in a cALL survivorship context. In this study, we aimed at evaluating the associations between common and rare genetic variants and long-term cardiometabolic complications in survivors of cALL. We examined the cardiometabolic profile and performed whole-exome sequencing in 209 cALL survivors from the PETALE cohort. Variants associated with cardiometabolic outcomes were identified using PLINK (common) or SKAT (common and rare) and a logistic regression was used to evaluate their impact in multivariate models. Our results showed that rare and common variants in the *BAD* and *FCRL3* genes were associated ( $p < 0.05$ ) with an extreme cardiometabolic phenotype (3 or more cardiometabolic risk factors). Common variants in *OGFOD3* and *APOB* as well as rare and common *BAD* variants were significantly ( $p < 0.05$ ) associated with dyslipidemia. Common *BAD* and *SERPINA6* variants were associated ( $p < 0.05$ ) with obesity and insulin resistance, respectively. In summary, we identified genetic susceptibility loci as contributing factors to the development of late treatment-related cardiometabolic complications in cALL survivors. These biomarkers could be used as early detection strategies to identify susceptible individuals and implement appropriate measures and follow-up to prevent the development of risk factors in this high-risk population.

## **KEYWORDS**

Acute lymphoblastic leukemia, cancer survivors, genetic determinants, cardiometabolic complications, genetic association study, extreme phenotype, obesity, dyslipidemia, insulin resistance, hypertension.

## INTRODUCTION

Childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) represents one third of all pediatric cancers (1). Better understanding of the disease and treatment optimization over the last few decades has led to remarkable cure rates reaching 85% (2). However, this therapeutic success comes at a substantial price since 60% of survivors currently face treatment-related long-term complications (3). Children with cALL are exposed to chemo- and radiotherapy during a critical period of their development and thus have a greater risk of developing obesity (4), insulin resistance (2, 5), hypertension (HTN) (2, 6) and dyslipidemia (2), forming a metabolic syndrome (MetS) cluster (2). These late treatment effects are worrisome since people affected by the MetS are at higher risk of atherosclerotic vascular disease (7), type 2 diabetes (8), and stroke (7). The causes of these complications in cALL survivors remain unknown, but exposition to corticoids, methotrexate and cranial radiotherapy has been reported as contributing factor (9-12).

In the general population, accumulating evidence indicate that nutrition has an important influence on MetS susceptibility and treatment response (13-17). Furthermore, several susceptibility loci and genes are linked to MetS occurrence (13). For instance, 20-40% of the variance of arterial blood pressure, insulin resistance, body mass index (BMI) and lipid levels are explained by genetic components (13, 18-22). Genome-wide association studies (GWAS) revealed that genes coding for adipokines or proteins implicated in lipoprotein metabolism and inflammation are linked to the pathogenesis of MetS (13). Obesity is influenced by variants in genes regulating food intake, energy metabolism and neuroendocrine pathways (18, 23, 24). Numerous genes regulating  $\beta$ -cells function and insulin secretion explain a significant fraction of insulin resistance (25, 26), while variants in genes related to lipoprotein metabolism could explain up to 70% of lipid level inheritance (22, 27-29).

Despite their importance, most studies but few (30-32) evaluating the cardiometabolic risk

of cALL survivors have not taken genetic factors into consideration. The identification of genetic biomarkers could help pinpoint high-risk individuals and develop prevention strategies to counter the development of late cardiometabolic complications. Even with the success of GWAS in identifying genetic predisposition, only 10% of the genetic variance of complex diseases can be explained by common variants (26, 33). The missing genetic contribution might be attributed to rare variants that were not captured by traditional GWAS (34, 35) or to the combined impact of rare and common variants (36). With next-generation sequencing technologies, it is now possible to have simultaneously access to both common and rare variants for genetic association studies (37). The aim of this study was to assess the contribution of both rare and common genetic variants in the prevalence of cardiometabolic complication in a cohort of cALL survivors.

## **METHODS**

### ***Cohort***

Participants included were treated for cALL at Sainte-Justine University Health Center (SJUHC, Montreal, Canada) with the Dana Farber Cancer Institute (DFCI) protocols (38). The cALL survivors were recruited as part of the PETALE study at SJUHC and had an average of 15.5 years ( $\pm$  5.2 SD) after diagnosis (39). Subjects who were less than 19 years old at diagnosis, more than 5 years post diagnosis, free of relapse, and who did not receive hematopoietic stem cell transplantation were invited to participate. To limit heterogeneity, the emphasis was put on pre-B ALL since this type is the most frequent (40, 41). Participants were mainly of French Canadian origin (42, 43). During their medical visits, participants were subjected to a series of genetic and biochemical analyses and examined by a multidisciplinary team of health professionals including physicians, nutritionists, physiotherapists and psychotherapists. The study was approved by the Institutional Review Board of SJUHC and

investigations were carried out in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from study participants or parents/guardians.

### ***Classification of cardiometabolic risk factors***

The presence of the cardiometabolic risk factors, obesity, insulin resistance, dyslipidemia and pre-HTN was assessed in all subjects. In adults, obesity was defined as a BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> and/or having a waist circumference  $\geq 88$  cm (women) or 102 cm (men) (44). In children, BMI  $\geq 97^{\text{th}}$  percentile according to the BMI charts of the World Health Organization (45) and/or waist circumference  $\geq 95^{\text{th}}$  percentile defined obesity (46). Blood pressure was measured on the right arm in the morning at rest. In adults, blood pressure  $\geq 130/85$  and  $< 140/90$  mmHg determined arterial pre-HTN and  $\geq 140/90$  mmHg HTN (47). For children, we used current recommendations according to age and height: blood pressure  $\geq 90^{\text{th}}$  and  $< 95^{\text{th}}$  percentile indicated pre-HTN and  $\geq 95^{\text{th}}$  percentile HTN (48, 49). Elevated fasting glucose, glycated hemoglobin (HbA1c) and/or homeostasis model assessment (HOMA-IR) were used to identify insulin resistance. Cut-off values were fasting glucose  $\geq 6.1$  mmol/L (50) and HbA1c  $\geq 6\%$  (50) for both adults and children. HOMA-IR  $\geq 2.86$  (adults) (2, 51) and  $\geq 95^{\text{th}}$  percentile for a pediatric reference population (52) were considered elevated. Dyslipidemia was defined based on high low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG) and/or low high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) concentrations. For adults, thresholds were LDL-C  $\geq 3.4$  mmol/L (53-55), TG  $\geq 1.7$  mmol/L (53, 55, 56) and HDL-C  $< 1.03$  mmol/L in men and  $< 1.3$  in women (56). For children, the values were compared to the National Heart, Lung and Blood Institute guidelines for age and gender (57). Accumulation of cardiometabolic risk factors was determined by adding the presence of dyslipidemia, pre-HTN/HTN, insulin resistance and obesity. Participants with 3 or more risk factors were defined as “extreme phenotype” while those without risk factor were defined as “healthy”.

### *Nutritional evaluation*

Participants' dietary intakes were collected using a validated interviewer-administered food frequency questionnaire (FFQ) (58) combined with a 3-day food record. Evaluation of nutrient intakes was performed using the Nutrition Data System for Research software v.4.03 (59). A validated Mediterranean score calculated on a nine-point scale (60) was used to assess overall diet quality. Differences between calorie intake (calculated with the Institute of Medicine equations (61)) and estimated energy requirement (accounting for level of physical activity, equations shown in **Table 1** (62)) determined energy balance.

Table 1. Estimated energy requirement equations

<b>Group</b>	<b>Equation EER (kcal/d)</b>
<b>Boys 3-8 y</b>	$88.5 - (61.9 \times \text{age [y]}) + \text{PA} \times \{(26.7 \times \text{weight [kg]} + 903 \times \text{height [m]})\} + 20$
<b>Boys 9-18 y</b>	$88.5 - (61.9 \times \text{age [y]}) + \text{PA} \times \{(26.7 \times \text{weight [kg]} + 903 \times \text{height [m]})\} + 25$
<b>Men <math>\geq 19</math> y</b>	$662 - (9.53 \times \text{age [y]}) + \text{PA} \times \{(15.91 \times \text{weight [kg]} + (539.6 \times \text{height [m]})\}$
<b>Girls 3-8 y</b>	$135.3 - (30.8 \times \text{age [y]}) + \text{PA} \times \{(10.0 \times \text{weight [kg]} + (934 \times \text{height [m]})\} + 20$
<b>Girls 9-18 y</b>	$135.3 - (30.8 \times \text{age [y]}) + \text{PA} \times \{(10.0 \times \text{weight [kg]} + (934 \times \text{height [m]})\} + 25$
<b>Women <math>\geq 19</math> y</b>	$354 - (6.91 \times \text{age [y]}) + \text{PA} \times \{(9.36 \times \text{weight [kg]} + (726 \times \text{height [m]})\}$

PA: Physical activity coefficient; y: years, EER: estimated energy requirement.

### *Chemotherapeutic medication dose estimation*

Theoretical cumulative doses of glucocorticoids (in prednisone equivalent [ $\text{mg}/\text{m}^2$ ]), methotrexate ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) and asparaginase ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) were calculated for each participant according to DFCI treatment protocols (38). Exposure and doses of cranial radiotherapy were recorded according to protocol.

### *Genetic data treatment and selection of variants*

We performed whole-exome sequencing (WES) on a total of 209 participants from the

PETALE cohort. Sequencing data were obtained from SJUHC and G n me Québec Integrated Centre for Pediatric Clinical Genomic using the SOLiD (ThermoFisher Scientific) or Illumina HiSeq 2500 platforms and were aligned on the Hg19 reference genome (**Figure 1**).

### Pipeline DNASEQ germline

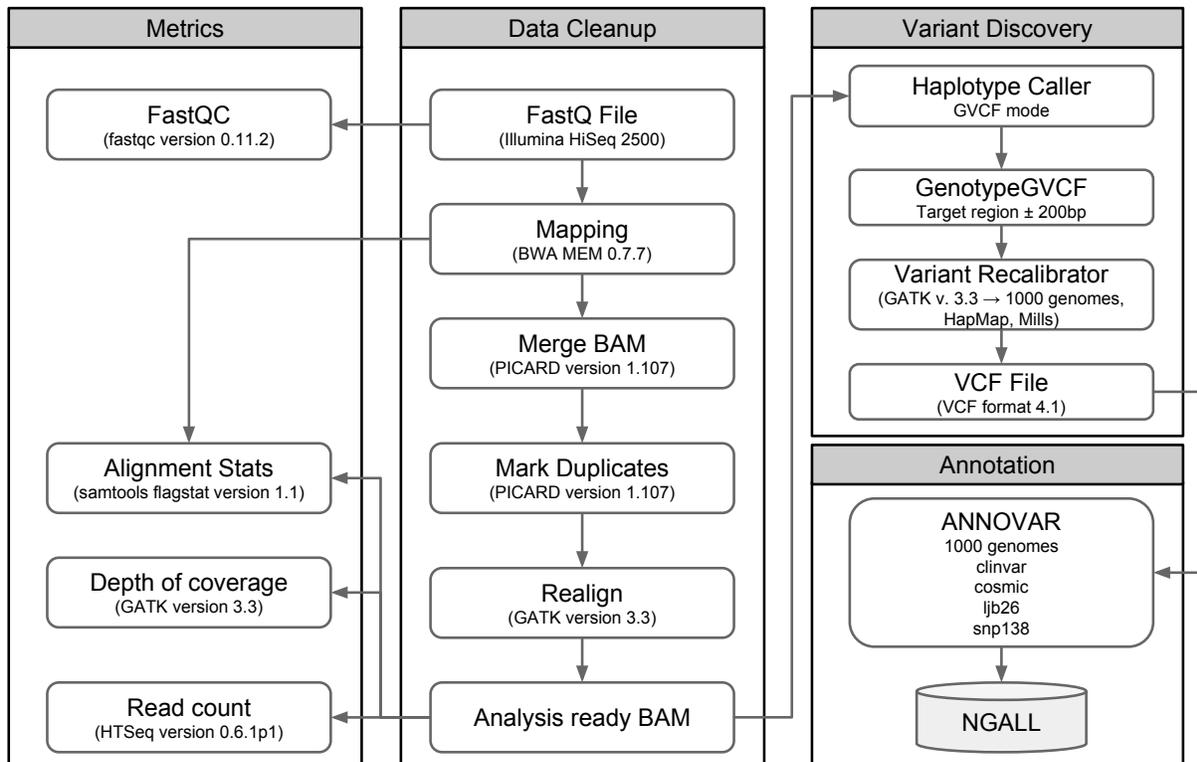


Figure 1: Pipeline for the analysis of the germline variants

Rare and common variants with a predicted functional impact on protein were identified by the functional annotation from ANNOVAR (63). Only variants with a PolyPhen-2 score  $\geq 0.85$  (64) or a SIFT score  $\leq 0.1$  (65, 66) were labeled as “potentially damaging” and used for further analyses. Two lists were assembled; the first was composed of genes involved in methotrexate and corticoid metabolic pathways (67) and few genes of lipid metabolism shown to affect corticosteroid-related complications such as hypertension or osteonecrosis (68, 69). The second list contained genes related to cardiometabolic pathways that were selected based on gene

ontology terms using GOrilla (70, 71) and DisGeNET (72-75). Variants were defined as rare (minor allele frequency (MAF) <5%) and common (MAF  $\geq$ 5%) according to the reported frequency in the 1000genome (76) and ESP6500 (77) datasets for Caucasian populations. A total of 198 variants in the cardiometabolic list and 7 variants in the methotrexate and corticoid list did not conform to the Hardy-Weinberg equilibrium and were rejected.

### ***Power analysis***

We used Quanto version 1.2.4 to compute power analysis at 80% (78) and Bonferroni correction for the number of SNPs or genes tested. The power analysis for common variant revealed that odds ratio (OR) ranging from 3 to 11 (depending on phenotype analyzed) for variants with MAF of 5-30% can be detected, whereas the lowest OR for rare variants, assuming a MAF of 0.01 that can be detected with a given sample size, was 16.

### ***Association studies and statistical analyses***

Association between cardiometabolic risk factors and common variants were studied using PLINK (<http://pngu.mgh.harvard.edu/~purcell/plink/>) (79, 80). For each association, we also determined the genetic model in which the common variant affects the phenotype: dominant model (one variant allele impacts the phenotype), recessive model (two variant alleles are needed to modify the phenotype) and additive model (accumulation of variant alleles causes a gradation in the risk of developing the phenotype). Association analyses of rare variants were performed using the SKAT-O test in the SKAT package (<https://cran.r-project.org/web/packages/SKAT/index.html>) (35) developed for the open software R (81). Combined rare and common variant analyses were also done with the SKAT package. The Benjamini and Hochberg method (FDR) was used to correct for multiple testing for each list and variants with a FDR less than 0.20 were kept for further analyses (81). Finally, selected polymorphisms were analyzed using a logistic regression model including eight covariables: age

at interview, gender, cumulative doses of corticoids, methotrexate and asparaginase, exposure or not to cranial radiotherapy, Mediterranean diet score and energy balance. Statistical analyses were performed using SPSS version 22.0 (82).

## RESULTS

### *Cohort characteristics*

The characteristics of the cohort are presented in **Table 2**. The cohort (53.6% female) was mostly composed of adolescents and young adults (median age of 22.4 years). Dyslipidemia was the most prevalent cardiometabolic risk factor (41.8%), followed by obesity (33.0%), insulin resistance (18.5%) and pre-HTN (10.1%). Prevalence was found lower in children than in adults, except for obesity (33.3% and 32.9% respectively). Of note, less than 40% of the cohort was classified as “healthy” (no MetS risk factor) and 10.7% as “extreme phenotype” ( $\geq 3$  MetS risk factors).

Table 2. Characteristics of the PETALE cohort

	Total cohort	Adults	Children
<b>Gender, n (%)</b>			
Male	97 (46.4)	68 (46.6)	29 (46.0)
Female	112 (53.6)	78 (53.4)	34 (54.0)
<b>Age, median (range)</b>	22.4 (8.5-41.0)	24.9 (18.1-41.0)	16.2 (8.5-17.9)
<b>Phenotype, n (%)</b>			
Obesity	69 (33.0)	48 (32.9)	21 (33.3)
Pre-hypertension	21 (10.1)	16 (10.9)	5 (7.9)
Insulin resistance	38 (18.5)	29 (20.1)	9 (14.5)
Dyslipidemia	87 (41.8)	68 (46.9)	19 (30.2)
Extreme phenotype	22 (10.7)	18 (12.5)	4 (6.5)
<b>Number of risk factors</b>			
0	81 (39.3)	51 (35.4)	30 (48.4)
1	62 (30.1)	45 (31.3)	17 (27.4)
2	41 (19.9)	30 (20.8)	11 (17.7)
3	19 (9.2)	16 (11.1)	3 (4.9)
4	3 (1.5)	2 (1.4)	1 (1.6)

Extreme phenotype: Three and more cardiometabolic risk factor

### *Genetic associations with cardiometabolic candidate genes*

We analyzed 1,202 common variants from the cardiometabolic candidate gene list (Figure 2).

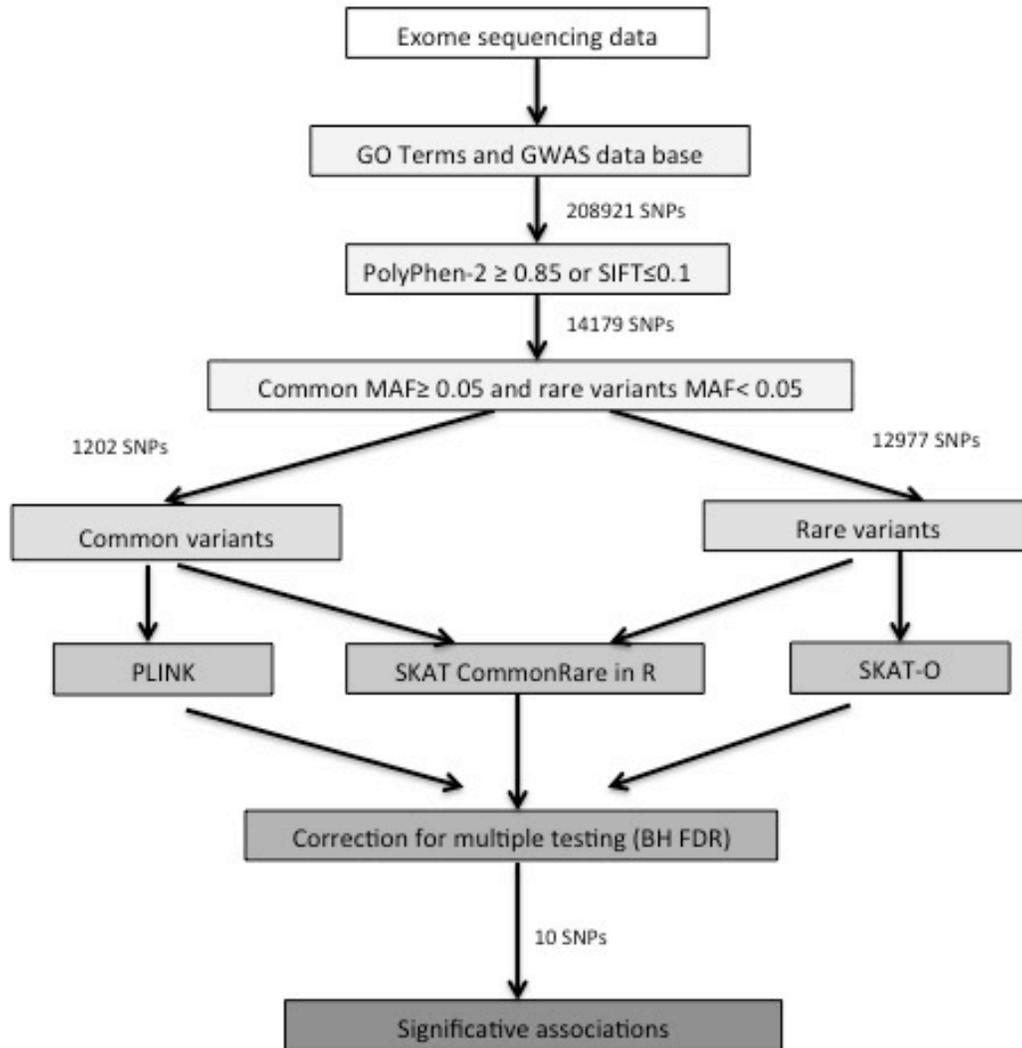


Figure 2: Processing of single nucleotide polymorphism in the cardiometabolic candidate genes

We found associations between common variants and two phenotypes (Table 3): dyslipidemia and the extreme phenotype. Eukaryotic Translation Initiation Factor 4B (*EIF4B*) (FDR 0.18) and 2-oxoglutarate and iron dependent oxygenase domain containing 3 (*OGFOD3*)

(FDR 0.18) was associated with dyslipidemia while extreme phenotype was linked to BCL2 Associated Agonist Of Cell Death (*BAD*) (FDR 0.20) and Fc Receptor Like 3 (*FCRL3*) (FDR 0.20). The SKAT-O test performed on the 12,977 rare variants did not reveal any significant association. The rare/common variant combined analysis showed associations between the extreme phenotype and 3 genes: *BAD* (FDR 0.09), *FCRL3* (FDR 0.09) and *EIF4B* (FDR 0.10) (**Table 3**).

Table 3. Significant genetic associations with cardiometabolic candidate genes

		<b>Common Variants</b>				
	Gene	SNP ID	MAF	p-value	FDR	Model
Dyslipidemia	<i>EIF4B</i>	rs146008363	0.05	0.00018	0.180	DOM
	<i>OGFOD3</i>	rs62079523	0.33	0.00032	0.180	DOM
Extreme phenotype	<i>BAD</i>	rs2286615	0.10	0.00034	0.200	DOM
	<i>FCRL3</i>	rs2282284	0.03	0.00042	0.200	DOM
		<b>Common/Rare variants</b>				
	Gene	Rare (n)	Common (n)	p-value	FDR	
Extreme phenotype	<i>BAD</i>	3	1	$5.79 \times 10^{-5}$	0.087	
	<i>FCRL3</i>	2	1	$3.86 \times 10^{-5}$	0.087	
	<i>EIF4B</i>	1	1	0.00010	0.100	

MAF: Minor allele frequency

DOM: Dominant effect

Rare (n): Number of rare variants analyzed in the gene

Common (n): Number of common variants analyzed in the gene

Extreme phenotype: Three and more cardiometabolic risk factor

### ***Genetic associations with methotrexate and corticosteroid candidate genes***

Next, we studied 34 common variants in the methotrexate/corticoid candidate gene list (**Figure 3**).

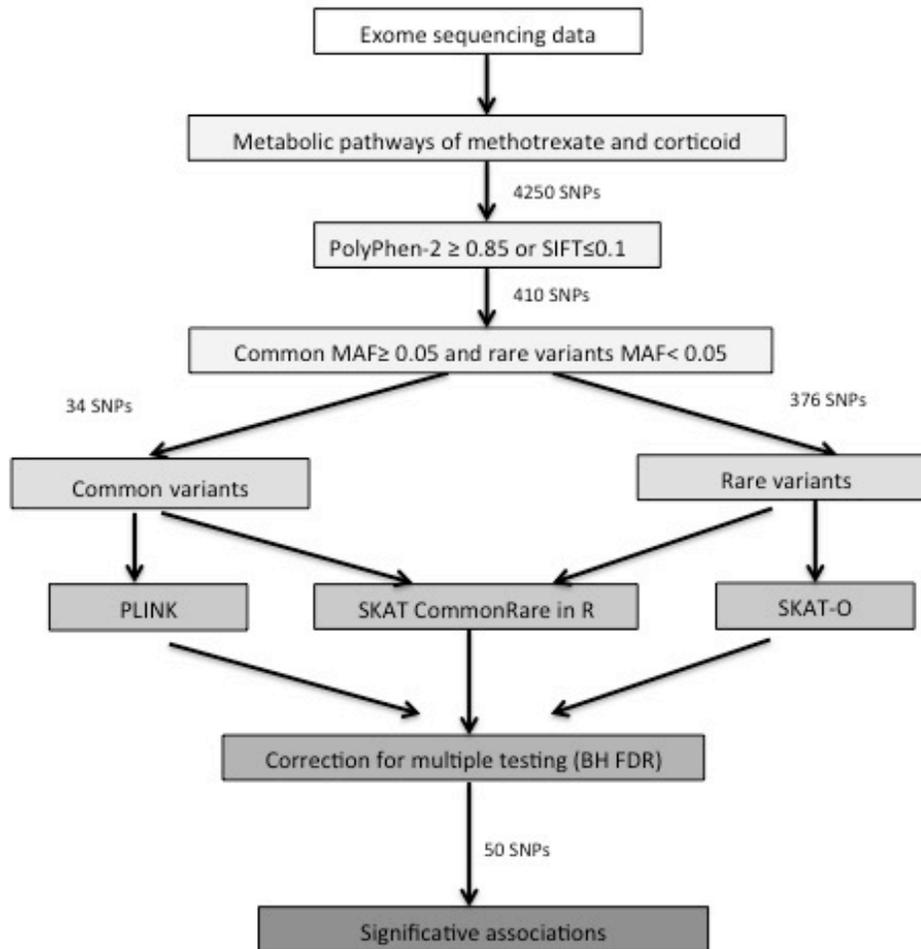


Figure 3: Processing of single nucleotide polymorphism in the methotrexate and corticoid candidate genes

For dyslipidemia, we observed associations with *BAD* (FDR 0.02) and Apolipoprotein B (*APOB*) (FDR 0.11) (**Table 4**). *BAD* was also associated with the extreme phenotype (FDR 0.009), insulin resistance (FDR 0.07) and obesity (FDR 0.08). Moreover, insulin resistance was associated with a common variant in Serpin Family A Member 6 (*SERPINA6*) (FDR 0.07) (**Table 4**). The SKAT-O analysis for 376 rare variants revealed associations between glucocorticoid receptor (Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member 1, *NR3C1*, FDR 0.17) and the extreme

phenotype as well as between pre-HTN and Corticotropin Releasing Hormone Receptor 1 (*CRHR1*) (FDR 0.20) and Corticotropin Releasing Hormone Receptor 2 (*CRHR2*) (FDR 0.20) (**Table 4**). Combined rare and common variant analyses exhibited 8 associations: *BAD* (FDR 0.04), *APOB* (FDR 0.12), Cystathionine-Beta-Synthase (*CBS*) (FDR 0.12) and Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 4C1 (*SLCO4C1*) (FDR 0.14) with dyslipidemia; *BAD* (FDR 0.003) and *NR3C1* (FDR 0.15) with the extreme phenotype; and *CRHR1* (FDR 0.14) and *CRHR2* (FDR 0.14) with pre-HTN (**Table 4**).

Table 4. Significant genetic associations with methotrexate and corticosteroid candidate genes

Common Variants						
	Gene	SNP ID	MAF	p-value	FDR	Model
Dyslipidemia	<i>BAD</i>	rs2286615	0.10	0.00065	0.021	ADD
	<i>APOB</i>	rs676210	0.23	0.0069	0.110	DOM
Extreme phenotype	<i>BAD</i>	rs2286615	0.10	0.00034	0.0089	ADD, DOM
Insulin resistance	<i>BAD</i>	rs2286615	0.10	0.0044	0.069	DOM
	<i>SERPINA6</i>	rs2228541	0.50	0.0051	0.069	ADD, DOM, REC
Obesity	<i>BAD</i>	rs2286615	0.10	0.0025	0.081	ADD, DOM
Rare variants						
	Gene	Rare (n)		p-value	FDR	
Extreme phenotype	<i>NR3C1</i>	2		0.0021	0.17	
Pre-hypertension	<i>CRHR1</i>	1		0.0025	0.20	
	<i>CRHR2</i>	2		0.0048	0.20	
Common/Rare variants						
	Gene	Rare (n)	Common (n)	p-value	FDR	
Dyslipidemia	<i>BAD</i>	3	1	0.00049	0.040	
	<i>APOB</i>	30	3	0.0028	0.12	
	<i>CBS</i>	3	0	0.0042	0.12	
	<i>SLCO4C1</i>	4	0	0.0066	0.14	
Extreme phenotype	<i>BAD</i>	3	1	3.35x10 <sup>-5</sup>	0.0028	
	<i>NR3C1</i>	2	0	0.0037	0.15	
Pre-hypertension	<i>CRHR1</i>	1	0	0.0032	0.14	
	<i>CRHR2</i>	2	0	0.0033	0.14	

MAF: Minor allele frequency

DOM: Dominant effect, ADD: Additive effect, REC: Recessive effect

Rare (n): Number of rare variants analyzed in the gene

Common (n): Number of common variants analyzed in the gene

Extreme phenotype: Three and more cardiometabolic risk factor

### ***Logistic regression analysis with significant cardiometabolic candidate genes***

Significant genetic variants were further analyzed in a logistic regression model including 8 covariables (see Methods). Analysis revealed independent associations between the extreme phenotype and the common variant rs2286615 in *BAD* ( $p=0.006$ , in a dominant effect model), age at interview ( $p=0.04$ ), and exposure to cranial radiotherapy ( $p=0.04$ ) (**Table 5**). The common and rare variant analysis showed associations between the extreme phenotype and age ( $p=0.03$ ), cumulative doses of methotrexate ( $p=0.05$ ), exposure to cranial radiotherapy ( $p=0.04$ ) and the *BAD* gene ( $p=0.003$ ) (**Table 5**). The common variant rs2282284 in *FCRL3* was also associated with the extreme phenotype with a dominant effect ( $p=0.006$ ) (**Table 5**). *FCRL3* (rare and common variants) was associated with the extreme phenotype ( $p=0.04$ ) while no other covariable reached statistical significance in this model (**Table 5**). The variant rs62079523 in *OGFOD3*, associated with dyslipidemia in the dominant model, was found highly significant in the logistic regression model ( $p=0.005$ ) (**Table 5**).

Table 5. Logistic regression model with significant cardiometabolic candidate genes

	Extreme Phenotype				Dyslipidemia
	<i>BAD</i> /rs2286615 (C, DOM)	<i>FCRL3</i> /rs2282284 (C,DOM)	<i>BAD</i> (CR)	<i>FCRL3</i> (CR)	<i>OGFOD3</i> /rs6207952 3 (C, DOM)
	OR (95% CI)				
	p-value				
Age	1.219 (1.005-1.478) <b>0.044</b>	1.151 (0.993-1.334) 0.062	1.213 (1.017-1.447) <b>0.032</b>	1.150 (0.993-1.332) 0.062	1.033 (0.962-1.109) 0.374
Gender	1.152 (0.216-6.142) 0.869	1.062 (0.268-4.201) 0.932	1.624 (0.340-7.749) 0.543	1.039 (0.266-4.063) 0.956	0.720 (0.360-1.439) 0.352
Corticoid	1.000 (1.000-1.000) 0.577	1.000 (1.000-1.000) 0.570	1.000 (1.000-1.000) 0.355	1.000 (1.000-1.000) 0.574	1.000 (1.000-1.000) 0.528
Asparaginase	1.000 (1.000-1.000) 0.714	1.000 (1.000-1.000) 0.158	1.000 (1.000-1.000) 0.444	1.000 (1.000-1.000) 0.270	1.000 (1.000-1.000) 0.346
Methotrexate	0.999 (0.999-1.000) 0.075	1.000 (0.999-1.000) 0.800	0.999 (0.999-1.000) <b>0.048</b>	1.000 (0.999-1.000) 0.729	1.000 (1.000-1.000) 0.696
CRT	14.506 (1.116-188.530) <b>0.041</b>	4.938 (0.687-35.491) 0.112	16.098 (1.220-212.463) <b>0.035</b>	3.544 (0.561-22.385) 0.178	1.708 (0.668-4.366) 0.264
Energy balance	0.999 (0.998-1.001) 0.297	0.999 (0.998-1.000) 0.304	1.000 (0.998-1.001) 0.421	0.999 (0.999-1.000) 0.306	1.000 (0.999-1.000) 0.210
Med score	0.652 (0.319-1.329) 0.239	0.884 (0.518-1.509) 0.651	0.752 (0.374-1.513) 0.425	0.815 (0.491-1.353) 0.430	1.008 (0.807-1.259) 0.944
SNP	57.900 (3.152-1063.462) <b>0.006</b>	67.983 (3.393-1362.288) <b>0.006</b>	68.819 (4.202-1159.995) <b>0.003</b>	11.695 (1.150-118.907) <b>0.038</b>	2.712 (1.352-5.442) <b>0.005</b>

Top: Odds ratio [95% CI], bottom: p-value

Boldface: significant association

C: common, CR: common/rare

DOM: Dominant effect

CRT: Cranial radiotherapy

Med score: Mediterranean diet score

Extreme phenotype: Three and more cardiometabolic risk factor

### ***Logistic regression model with significant methotrexate and corticoid candidate genes***

The results of the logistic regression analyses for the significant genes in the methotrexate/corticosteroid list are presented in **Table 6**. We found that the common *BAD* variant rs2286615 was associated with the extreme phenotype ( $p=0.006$ ) in a dominant and additive effect as it was with age ( $p=0.04$ ) and cranial radiotherapy ( $p=0.04$ ). The combined analysis of common and rare *BAD* variants was significant for the extreme phenotype ( $p=0.003$ ). In this model, age ( $p=0.03$ ), cumulative doses of methotrexate ( $p=0.05$ ) and cranial radiotherapy ( $p=0.04$ ) were also significant. *BAD* was associated with dyslipidemia for the common variant rs2286615 ( $p=0.008$ , additive model) and for the common and rare variants ( $p=0.006$ ). Also the rs2286615 variant was associated in dominant ( $p=0.009$ ) and additive ( $p=0.006$ ) effect model with the presence of obesity. Rs676210, a variant in *APOB*, had a dominant effect on the risk of dyslipidemia and was the only significant association in the logistic regression model ( $p=0.02$ ). An additive effect was observed for the common variant rs2228541 (*SERPINA6*) and insulin resistance ( $p=0.05$ ). Finally, the logistic regression model including rare variants in *CRHR1* and *CRHR2* for pre-HTN revealed associations for gender ( $p=0.03$ ) but the genetic associations did not reach statistical significance.

Table 6. Logistic regression model with significant methotrexate and corticoid candidate genes

	<b>Extreme phenotype</b>		<b>Dyslipidemia</b>		
	<i>BAD</i> /rs2286615 (C, DOM, ADD)	<i>BAD</i> (CR)	<i>APOB</i> /rs676210 (C, DOM)	<i>BAD</i> /rs2286615 (C, ADD)	<i>BAD</i> (CR)
			OR (95% CI)		
			p-value		
Age	1.219 (1.005-1.478) <b>0.044</b>	1.213 (1.017-1.447) <b>0.032</b>	1.041 (0.971-1.117) 0.259	1.047 (0.961-1.141) 0.292	1.037 (0.966-1.114) 0.313
Gender	1.152 (0.216-6.142) 0.869	1.624 (0.340-7.749) 0.543	0.726 (0.365-1.444) 0.361	1.058 (0.453-2.472) 0.896	1.043 (0.506-2.151) 0.908
Corticoid	1.000 (1.000-1.000) 0.577	1.000 (1.000-1.000) 0.355	1.000 (1.000-1.000) 0.411	1.000 (1.000-1.000) 0.519	1.000 (1.000-1.000) 0.571
Asparaginase	1.000 (1.000-1.000) 0.714	1.000 (1.000-1.000) 0.444	1.000 (1.000-1.000) 0.372	1.000 (1.000-1.000) 0.704	1.000 (1.000-1.000) 0.344
Methotrexate	0.999 (0.999-1.000) 0.075	0.999 (0.999-1.000) 0.048	1.000 (1.000-1.000) 0.783	1.000 (1.000-1.000) 0.225	1.000 (1.000-1.000) 0.642
CRT	14.506 (1.116-188.530) 0.041	16.098 (1.220-212.463) 0.035	1.572 (0.619-3.994) 0.341	2.361 (0.751-7.425) 0.142	2.255 (0.843-6.033) 0.105
Energy balance	0.999 (0.998-1.001) 0.297	1.000 (0.998-1.001) 0.421	1.000 (0.999-1.000) 0.469	1.000 (0.999-1.000) 0.319	1.000 (0.999-1.000) 0.350
Med score	0.652 (0.319-1.329) 0.239	0.752 (0.374-1.513) 0.425	1.017 (0.813-1.272) 0.885	1.029 (0.793-1.334) 0.831	0.984 (0.780-1.240) 0.888
SNP	57.900 (3.152-1063.462) <b>0.006</b>	69.819 (4.202-1159.995) <b>0.003</b>	0.434 (0.215-0.877) <b>0.020</b>	4.022 (1.441-11.226) <b>0.008</b>	3.560 (1.427-8.882) <b>0.006</b>
	<b>Obesity</b>		<b>Pre-hypertension</b>		<b>Insulin resistance</b>
	<i>BAD</i> /rs2286615 (C, DOM)	<i>BAD</i> /rs2286615 (C, ADD)	<i>CRHR1</i> (R)	<i>CRHR2</i> (R)	<i>SERPINA6</i> /rs2228541 (C, ADD)
			OR (95% CI)		
			p-value		
Age	0.996 (0.914-1.085) 0.926	0.998 (0.916-1.087) 0.959	1.010 (0.873-1.169) 0.896	0.995 (0.869-1.139) 0.940	1.085 (0.993-1.185) 0.073

Gender	1.979 (0.824-4.750) 0.127	2.073 (0.854-5.034) 0.107	0.081 (0.009-0.741) <b>0.026</b>	0.165 (0.033-0.809) <b>0.026</b>	1.330 (0.562-3.150) 0.517
Corticoid	1.000 (1.000-1.000) 0.998	1.000 (1.000-1.000) 0.971	1.000 (1.000-1.000) 0.828	1.000 (1.000-1.000) 0.830	1.000 (1.000-1.000) 0.898
Asparaginase	1.000 (1.000-1.000) 0.863	1.000 (1.000-1.000) 0.824	1.000 (1.000-1.000) 0.621	1.000 (1.000-1.000) 0.452	1.000 (1.000-1.000) 0.141
Methotrexate	1.000 (1.000-1.000) 0.825	1.000 (1.000-1.000) 0.786	1.000 (0.999-1.000) 0.160	1.000 (0.999-1.000) 0.364	1.000 (1.000-1.000) 0.935
CRT	1.915 (0.607-6.038) 0.267	2.029 (0.636-6.480) 0.232	7.685 (0.713-82.885) 0.093	3.558 (0.550-23.009) 0.183	1.539 (0.463-5.118) 0.482
Energy balance	1.000 (0.999-1.000) 0.137	1.000 (0.999-1.000) 0.153	1.000 (0.999-1.001) 0.573	0.999 (0.998-1.000) 0.168	1.000 (0.999-1.000) 0.257
Med score	0.921 (0.710-1.195) 0.534	0.911 (0.700-1.184) 0.485	0.871 (0.562-1.349) 0.536	0.806 (0.555-1.170) 0.257	0.939 (0.713-1.236) 0.652
SNP	3.993 (1.410-11.307) <b>0.009</b>	4.044 (1.504-10.879) <b>0.006</b>	76.406 (0.948-6158.616) 0.053	3.417 (0.384-30.405) 0.271	0.534 (0.286-0.998) <b>0.049</b>

Top: Odds ratio (95% CI), bottom: p-value

Boldface: Significant association

C: common, CR: common/rare, R: rare

DOM: Dominant effect, ADD: Additive effect

CRT: Cranial radiotherapy

Med score: Mediterranean diet score

Extreme phenotype: Three and more cardiometabolic risk factor

## DISCUSSION

This study is among first studies to address the contribution of genetic determinants in the development of long-term cardiometabolic complications in cALL survivors. Globally, we found that the development of an extreme cardiometabolic phenotype can be predicted by common and rare variants in *BAD* and *FCRL3*. The presence of dyslipidemia in cALL survivors is influenced by common variants in *OGFOD3* and *APOB* and by common and rare variants in *BAD*. Obesity was predicted by a common variant in *BAD* and insulin resistance was associated with a common variant in *SERPINA6*. Pre-HTN was related to survivors' gender as being a female was found protective for this complication. This gender difference between men and women before menopause has been well described in the literature (83, 84).

We found similar prevalence of obesity in children and in adults, suggesting that obesity acquired during childhood following the treatments persists thorough adulthood, a hypothesis supported by other studies (85-87). Obesity is central to the MetS and is a major risk factor for HTN, dyslipidemia and insulin resistance (23, 88). The PETALE cohort appeared to be particularly affected by dyslipidemia as almost 47% of adults were afflicted. For comparison, a study conducted in a population of young Canadian adults (18-39 years old) revealed that 34% were affected by dyslipidemia (89). Given their young age, this finding raises concerns for the long-term cardiovascular risk of cALL survivors. In fact, 60% of our cohort was affected by at least one cardiometabolic risk factor, 10.7% of them being classified as extreme phenotypes. The observation related to the median age of 22.4 years places the survivors at high risk for early cardiovascular disease.

The common variant rs2286615 in *BAD* gene was associated with extreme phenotype and obesity, whereas interactions between rare and common variants were linked to extreme phenotype and dyslipidemia. *BAD* is a gene that codes for a protein member of the pro-apoptotic

Bcl-2 proteins named Bcl2-associated agonist of cell death. In response to activation by hypoxia, reactive oxygen species, nutrient withdrawal or DNA damage, the pro-apoptotic proteins in the Bcl-2 family create pores in the mitochondrial membrane by which cytochrome can be released, triggering the apoptotic cascade leading to cell death (90). *BAD* could have an impact on the development of insulin resistance since an imbalance between pro-apoptotic and anti-apoptotic proteins in situation of high blood glucose promotes  $\beta$ -cell apoptosis (90), the latest playing an important role in the pathophysiology of type 2 diabetes (90). Studies suggest that *BAD* has a role in  $\beta$ -cell function and can promote glucose-stimulated insulin secretion (91-93). Besides, it has been reported that *BAD* suppresses the formation of tumors in lymphocytes and that *Bad*-deficient mice are at higher risk of lymphoma and leukemia (94). In another study, *Bad*-deficient mice were prone to cancer and did not respond adequately to DNA damage (95). This gene is thus a suitable candidate to explain a common etiology between the predisposition to cardiometabolic complication and hematologic malignancies. Because *BAD* is recurrent in almost all associations with the cardiometabolic risk factors in our study, we can conclude that it is a strong candidate gene for MetS in cALL survivors. It is possible that through its effects on insulin resistance, *BAD* can predispose the participants to develop obesity, dyslipidemia and pre-HTN (8, 96-98). As expected, age had an impact on the presence of the extreme phenotype in the model with *BAD*. We observed that adults were more affected by cardiometabolic complications than children. This can be explained by the fact that the establishment of cardiometabolic risk factors is a long-term and latent process. Other studies on cALL survivors have reported that obesity, diabetes and the metabolic syndrome are more frequent in patients who received cranial radiotherapy (9, 10, 99). This is in accordance with our results showing that cranial radiotherapy significantly increased the risk of extreme phenotype. This could be caused by the impact of

radiotherapy on the brain satiety control center and on hormones implicated in energy regulation (1, 100, 101). Indeed, damages caused by cranial radiotherapy could lead to growth hormone deficiency and then to the development of metabolic disorders such as visceral obesity, hyperinsulinemia and low HDL-C (102).

Carriers of one allele of the variant rs2282284 in *FCRL3*, encoding for a protein that is part of the immunoglobulin receptors, were at increased risk of presenting the extreme phenotype. The common and rare variant analysis also revealed a significant association between *FCRL3* and the extreme phenotype. It has a role in immune function and is expressed in secondary lymphoid organs, mostly in B lymphocytes (103). This gene has been linked to rheumatoid arthritis, autoimmune thyroid disease and systemic lupus erythematosus (103-105). In particular, the SNP rs2282284 has been associated to higher risk of neuromyelitis optica (a severe inflammatory demyelinating disease of the central nervous system) (106) and correlated with the risk of multiple sclerosis (107) in the Chinese Han population. *FCRL3* role in immune regulation is of interest given the contribution of inflammation in MetS pathogenesis (7, 108, 109).

The common variant rs62079523 in *OGFOD3* was found associated with dyslipidemia in the dominant model. No clear function has been reported for this gene in the literature but it was linked with the gene ontology term 2-oxoglutarate and iron-dependent oxygenase domain-containing protein 3 in our analysis.

We found the common variant rs676210 in *APOB* correlated with the development of dyslipidemia, the presence of the minor allele (A) being protective for the outcome. *APOB* codes for the apolipoproteins B-48 and B-100 that play a central role in lipid transport and metabolism. They are the main apolipoproteins of chylomicron, very low density lipoprotein (VLDL) and LDL (110, 111). The rs676210 polymorphism induces a change (proline to leucine) in position 2739 of the protein, thereby not affecting apolipoprotein B-48, a 2152 amino acid protein that is

the result of *APOB* RNA editing (112, 113). In line with our results, it was demonstrated that the carriers of the major allele (G) had higher levels of oxidized LDL (114, 115) that predispose to atherosclerosis. However, these studies failed to find an association between the SNP and risk of cardiovascular events (114). Moreover, in comparison with the carriers of the major allele G, the minor allele A was linked to lower TG, total cholesterol and LDL-C levels and with higher HDL-C (114). This profile is favorable to a healthy cardiovascular system (114) and is in agreement with our findings. A study also reported a higher prevalence of glucocorticoid-induced hypertension in patients with an *APOB* polymorphism (68), which demonstrate the multiple impacts this gene can have on cardiovascular health.

The variant rs2228541 in *SERPINA6* was associated with a decreased risk of insulin resistance. Similarly, common variants at the *SERPINA6* locus were found associated with plasma levels of cortisol in a study comprising of 12,597 Caucasians (116). It was postulated that this effect was mediated by changes in the total cortisol binding capacity by the corticosteroid binding globulin. Variations in plasma cortisol levels have been associated with cardiovascular disease, obesity, type 2 diabetes, HTN and dyslipidemia (116). Thus, this SNP could be linked to cortisol levels and thus predisposes to type 2 diabetes.

Rare variants in the *CRHRI* and *CRHR2* genes were linked to pre-HTN. This effect was lost in the logistic regression model, but the latter uncovered the impact of gender on the phenotype, women being protective for the outcome. The unequal distribution of the phenotype between the genders (17.53% in men and 3.57% in women) could probably explain the observed relationship.

On the other hand, corticoid and asparaginase cumulative doses did not have a significant impact on the development of cardiometabolic risk factors in our study. It appeared that exposure to cranial radiotherapy was the major risk factor to predict the development of late

cardiometabolic complications. Moreover, neither the quality of diet (evaluated with the Mediterranean diet score) nor the excess in calories were found significantly associated with the outcomes in our models.

Standard contingency tables and regression model allowed us to study common variants but did not provide enough power to study rare variants (36). We had to use a technique that analyzes the cumulative effects of different rare variants on the same gene (117). We also performed combined rare and common variants analysis in order to detect interactions. With this strategy we were able to discover associations that could not be seen with traditional associations studies, consisting the strength of this study. The limited sample size did not provide us with optimal power, especially for rare variants analysis. Replication studies in other cohorts of cALL survivors will be needed to confirm the observed associations.

## **CONCLUSION**

This study contributes to better understand the genetic determinants in the development of long-term cardiometabolic complication in childhood ALL survivors. Genetic information associated with both common and rare variants can help predict the development of late onset cardiometabolic complications. Genetic biomarkers can be used to propose prevention strategies, personalize the treatment and the follow-up to minimize the long-term sequelae and increase the quality of life of this high-risk population.

## **LIST OF ABBREVIATIONS**

cALL: Childhood acute lymphoblastic leukemia

BMI: Body mass index

FDR: False discovery rate

FFQ: Food frequency questionnaire

GWAS: Genome-wide association study

HbA1c: Glycated hemoglobin

HDL-C: High-density lipoprotein cholesterol

HOMA-IR: Homeostasis model assessment

HTN: Hypertension

LDL-C: Low-density lipoprotein cholesterol

MetS: Metabolic syndrome

PETALE: Prévenir les effets tardifs des traitements de la leucémie aigüe lymphoblastique chez l'enfant

SNP: Single nucleotide polymorphism

TG: Triglycerides

VLDL: Very low-density lipoprotein

WES: Whole exome sequencing

## **DECLARATIONS**

### ***Ethics approval and consent to participate***

The study was approved by the Institutional Ethics Review Board of Sainte-Justine UHC. Written informed consent was obtained from study participants and/or parents/guardians.

### ***Consent for publication***

Not applicable

### ***Availability of data and material***

The datasets during and/or analysed during the current study available from the corresponding author upon request.

### ***Competing interests***

The authors declare that they have no competing interests

### ***Funding***

The PETALE study is funded by the Canadian Institutes of Health Research in collaboration with the Cancer Research Society Inc. (CRS), the Garron Family Cancer Center of the Hospital for Sick Children, the Pediatric Oncology Groups of Ontario (POGO), the Canadian Cancer Society Research Institute (CCSRI), the C17 Research Network (C17), the Sainte-Justine Hospital Foundation and the FRQS Applied Medical Genetics Network. JE was a recipient of studentships from the Canadian Institutes of Health Research, the Programme de sciences biomédicales, the Bourse d'excellence Hydro-Quebec de la Faculté des études supérieures et post-doctorales. VM was funded by a Transition grant from the Cole Foundation.

### ***Authors's contributions***

DS, MK, EL, SD, VM and CL conceived the study and participated in the design and coordination. VM collected the cardiometabolic data, VM and JE classified participants according to their metabolic status. PSO and PB processed the genetic data of the PETALE

survivors. JE did the genetic association studies and the logistic regression model and interpreted the data. JE, VM, SM, EL and DS contributed to the writing of the manuscript. All authors have read and approved this manuscript.

### ***Acknowledgements***

Expert assistance by nutritionist Sophia Morel in the classification of cardiometabolic risk factors, Mediterranean diet score and estimated energy requirements is gratefully acknowledged. We would like to thank Alexandre Lefebvre, Aziz Rezgui for their expertise in calculating the theoretical doses of methotrexate, asparaginase and corticoids.

### ***Authors' information***

#### **Jade England**

E-mail: jade.england@umontreal.ca

#### **Simon Drouin**

Research Centre, Sainte-Justine University Health Center

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

Phone: 514-345-4931 #6932

#### **Patrick Beaulieu**

Research Centre, Sainte-Justine University Health Center

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

Phone: (514) 345-4931 #6261

#### **Pascal Saint-Onge**

Research Centre, Sainte-Justine University Health Center

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

Phone: (514) 345-4931 #6261

**Maja Krajinovic**

Research Centre, Sainte-Justine University Health Center

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

E-mail: [maja.krajinovic@umontreal.ca](mailto:maja.krajinovic@umontreal.ca)

Fax: 514-345-4731

Phone: 514-345-4931 #6259

**Caroline Laverdière**

Research Centre, Sainte-Justine University Health Center

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

E-mail: [caroline.laverdiere@umontreal.ca](mailto:caroline.laverdiere@umontreal.ca)

Fax: 514-345-4884

Phone: 514-345-4931 #3483

**Emile Levy**

Research Centre, Sainte-Justine University Health Center

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

E-mail: [emile.levy@recherche-ste-justine.qc.ca](mailto:emile.levy@recherche-ste-justine.qc.ca)

Fax: 514-345-4999

Phone: 514-345-7783

**Valérie Marcil**

Research Centre, Sainte-Justine University Health Center

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

E-mail: [valerie.marcil@umontreal.ca](mailto:valerie.marcil@umontreal.ca)

Phone: 514-345-4931 #3272

**Daniel Sinnett**

Research Centre, Sainte-Justine University Health Center

3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine

Montreal, Quebec, Canada, H3T 1C5

E-mail : [daniel.sinnett@umontreal.ca](mailto:daniel.sinnett@umontreal.ca)

Phone: 514 345-4931 #2990

## REFERENCES

1. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert review of hematology*. 2011;4(2):185-97.
2. Nottage KA, Ness KK, Li C, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort. *British journal of haematology*. 2014;165(3):364-74.
3. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1572-82.
4. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, Denke MA, Andrews TC, Germak JA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(7):424-30.
5. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4401-7.
6. Mudi A, Levy CS, Geel JA, Poole JE. Paediatric cancer survivors demonstrate a high rate of subclinical renal dysfunction. *Pediatric blood & cancer*. 2016.
7. G.Gardner D, Shoback D. Obesity. 2011. In: Greenspan : Greenspan Basic and Clinical Endocrinology [Internet]. San Francisco: McGraw Hill. 9th edition.

8. L.Longo. D, L.Kasper. D, Jameson. L, Fauci. AS, L.Hauser. S, Loscalzo. J, et al. The Metabolic Syndrome. 2012. In: Harrison's Principles of Internal Medicine [Internet]. McGraw Hill. 18th edition.
9. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer*. 2011;56(3):372-8.
10. Marcoux S, Langlois-Pelletier C, Charpentier A-M, Laverdière C. Prise en charge médicale des patients adultes ayant été soignés pour un cancer pédiatrique. *MedActual DPC*. 2013;13(14):25-8.
11. Navarro-Millan I, Charles-Schoeman C, Yang S, Bathon JM, Bridges SL, Jr., Chen L, et al. Changes in lipoproteins associated with methotrexate or combination therapy in early rheumatoid arthritis: results from the treatment of early rheumatoid arthritis trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65(6):1430-8.
12. Oeffinger KC. Are survivors of acute lymphoblastic leukemia (ALL) at increased risk of cardiovascular disease? *Pediatric blood & cancer*. 2008;50(2 Suppl):462-7; discussion 8.
13. Aguilera CM, Olza J, Gil A. Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood. *Nutricion hospitalaria*. 2013;28 Suppl 5:44-55.
14. Carruba G, Cocciadiferro L, Di Cristina A, Granata OM, Dolcemascolo C, Campisi I, et al. Nutrition, aging and cancer: lessons from dietary intervention studies. *Immun Ageing*. 2016;13:13.
15. Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Current nutrition reports*. 2016;5:9-17.

16. Smith WA, Li C, Nottage KA, Mulrooney DA, Armstrong GT, Lanctot JQ, et al. Lifestyle and metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*. 2014;120(17):2742-50.
17. Tonorezos ES, Robien K, Eshelman-Kent D, Moskowitz CS, Church TS, Ross R, et al. Contribution of diet and physical activity to metabolic parameters among survivors of childhood leukemia. *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):313-21.
18. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42(11):937-48.
19. Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, Dahlen G, McClearn GE. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med*. 1993;328(16):1150-6.
20. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8):75.
21. Goode EL, Cherny SS, Christian JC, Jarvik GP, de Andrade M. Heritability of longitudinal measures of body mass index and lipid and lipoprotein levels in aging twins. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2007;10(5):703-11.
22. Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2008;40(2):161-9.
23. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadóttir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009;41(1):18-24.

24. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet.* 2009;41(1):25-34.
25. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007;447(7145):661-78.
26. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nature reviews Genetics.* 2009;10(4):241-51.
27. Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burtt NP, Rieder MJ, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet.* 2008;40(2):189-97.
28. Sandhu MS, Waterworth DM, Debenham SL, Wheeler E, Papadakis K, Zhao JH, et al. LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study. *Lancet.* 2008;371(9611):483-91.
29. Turner SD, Berg RL, Linneman JG, Peissig PL, Crawford DC, Denny JC, et al. Knowledge-driven multi-locus analysis reveals gene-gene interactions influencing HDL cholesterol level in two independent EMR-linked biobanks. *PLoS One.* 2011;6(5):e19586.
30. Ross JA, Oeffinger KC, Davies SM, Mertens AC, Langer EK, Kiffmeyer WR, et al. Genetic variation in the leptin receptor gene and obesity in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2004;22(17):3558-62.
31. Szymon S, Bik-Multanowski M, Balwierz W, Pietrzyk JJ, Surmiak M, Strojny W, et al. Homozygosity for the rs9939609T allele of the FTO gene may have protective effect on

becoming overweight in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Journal of genetics*. 2011;90(2):365-8.

32. Wilson CL, Liu W, Yang JJ, Kang G, Ojha RP, Neale GA, et al. Genetic and clinical factors associated with obesity among adult survivors of childhood cancer: A report from the St. Jude Lifetime Cohort. *Cancer*. 2015;121(13):2262-70.

33. Dering C, Hemmelmann C, Pugh E, Ziegler A. Statistical analysis of rare sequence variants: an overview of collapsing methods. *Genet Epidemiol*. 2011;35 Suppl 1:S12-7.

34. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461(7265):747-53.

35. Wu MC, Lee S, Cai T, Li Y, Boehnke M, Lin X. Rare-variant association testing for sequencing data with the sequence kernel association test. *Am J Hum Genet*. 2011;89(1):82-93.

36. Bansal V, Libiger O, Torkamani A, Schork NJ. Statistical analysis strategies for association studies involving rare variants. *Nature reviews Genetics*. 2010;11(11):773-85.

37. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol*. 2008;26(10):1135-45.

38. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia*. 2010;24(2):320-34.

39. Marcoux S, Drouin S, Laverdiere C, Alos N, Andelfinger GU, Bertout L, et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric blood & cancer*. 2016.

40. Kumar. V, K.Abbas. A, Fausto. N, C.Aster. J. Diseases of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen and Thymus. 2010. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease [Internet]. Saunders, Elsevier. 8th edition.
41. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. Hematology/oncology clinics of North America. 2009;23(4):655-74.
42. Krajcinovic M, Labuda D, Richer C, Karimi S, Sinnett D. Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms. Blood. 1999;93(5):1496-501.
43. Labuda D, Zietkiewicz E, Labuda M. The genetic clock and the age of the founder effect in growing populations: a lesson from French Canadians and Ashkenazim. Am J Hum Genet. 1997;61(3):768-71.
44. IDF worldwide definition of the metabolic syndrome Bruxelles: IDF; 2006 [cited 2015 4 sep]. Available from: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
45. Growth references 5-19 years: World Health Organization; 2014 [cited 2015 4 sep]. Available from: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/).
46. Katzmarzyk PT. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11-18y of age. Eur J Clin Nutr. 2004;58(7):1011-5.
47. CHEP Ontario: Hypertension Canada; 2014 [cited 2015 5 sep]. Available from: <https://www.hypertension.ca/fr/chep>.
48. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76.
49. Growth Charts Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2010 [cited 2015 4 sep]. Available from: <http://www.cdc.gov/growthcharts>.

50. Cheng AY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. Canadian journal of diabetes. 2013;37 Suppl 1:S1-3.
51. Chen J, Wildman RP, Hamm LL, Muntner P, Reynolds K, Whelton PK, et al. Association between inflammation and insulin resistance in U.S. nondiabetic adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Diabetes care. 2004;27(12):2960-5.
52. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallee C, et al. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. Clinical chemistry. 2003;49(4):644-9.
53. High Cholesterol: Mayo Clinic; 1998-2014 [cited 2015 1 sep]. Available from: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/in-depth/cholesterol-levels/art-20048245>.
54. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486-97.
55. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. Atherosclerosis. 2014;232(2):410-3.
56. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. Can J Cardiol. 2009;25(10):567-79.

57. Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2013 [cited 2015 2 sep]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/cardiovascular-health-pediatric-guidelines/>.
58. Goulet J, Nadeau G, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Validity and reproducibility of an interviewer-administered food frequency questionnaire for healthy French-Canadian men and women. *Nutrition journal*. 2004;3:13.
59. Schakel SF, Sievert YA, Buzzard IM. Sources of data for developing and maintaining a nutrient database. *J Am Diet Assoc*. 1988;88(10):1268-71.
60. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58(11):1550-2.
61. Medicine Io. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington, DC: The National Academies Press; 2005. 1357 p.
62. Dietary Reference Intakes Tables Canada: Health Canada; 2010 [updated 29/11/2010; cited 2016 16 jun]. Available from: <http://www.hc-sc.gc.ca>.
63. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res*. 2010;38(16):e164.
64. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nature methods*. 2010;7(4):248-9.

65. SIFT: J.Craig Venter Institute; 2011 [cited 2015 1 nov]. Available from: <http://sift.jcvi.org/>.
66. Ng PC, Henikoff S. SIFT: predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(13):3812-4.
67. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4):414-7.
68. Kamdem LK, Hamilton L, Cheng C, Liu W, Yang W, Johnson JA, et al. Genetic predictors of glucocorticoid-induced hypertension in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(6):507-14.
69. Kawedia JD, Kaste SC, Pei D, Panetta JC, Cai X, Cheng C, et al. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and pharmacogenetic determinants of osteonecrosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2011;117(8):2340-7; quiz 556.
70. Eden E, Lipson D, Yogev S, Yakhini Z. Discovering motifs in ranked lists of DNA sequences. *PLoS Comput Biol.* 2007;3(3):e39.
71. Eden E, Navon R, Steinfeld I, Lipson D, Yakhini Z. GOrilla: a tool for discovery and visualization of enriched GO terms in ranked gene lists. *BMC Bioinformatics.* 2009;10:48.
72. Bauer-Mehren A, Bundschuh M, Rautschka M, Mayer MA, Sanz F, Furlong LI. Gene-disease network analysis reveals functional modules in mendelian, complex and environmental diseases. *PLoS One.* 2011;6(6):e20284.
73. Bauer-Mehren A, Rautschka M, Sanz F, Furlong LI. DisGeNET: a Cytoscape plugin to visualize, integrate, search and analyze gene-disease networks. *Bioinformatics.* 2010;26(22):2924-6.

74. Pinero J, Queralt-Rosinach N, Bravo A, Deu-Pons J, Bauer-Mehren A, Baron M, et al. DisGeNET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes. *Database (Oxford)*. 2015;2015:bav028.
75. Queralt-Rosinach N, Pinero J, Bravo A, Sanz F, Furlong LI. DisGeNET-RDF: harnessing the innovative power of the Semantic Web to explore the genetic basis of diseases. *Bioinformatics*. 2016;32(14):2236-8.
76. 1000 genomes project: The European Bioinformatics Institute; 2008-2015 [cited 2015 1 nov]. Available from: <http://www.1000genomes.org>.
77. NHLBI GO Exome Sequencing Project (ESP) Seattle: Exome Variant Server; [cited 2015 1 nov]. Available from: <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>.
78. Morrison J, Gauderman WJ. *Quanto*. 1.2.4 ed. Los Angeles, CA: USC University of Southern California; 2009.
79. PLINK. 1.07 ed. Cambridge and Boston: Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital and the Broad Institute of Harvard and MIT; 2009.
80. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559-75.
81. RStudio. 0.98.1056 ed. Boston: Free Software Foundation INC.; 2009-2013.
82. IBM SPSS Statistics for Macintosh. Version 22.0 ed. Armonk, New-York: IBM; 2013.
83. Maranon R, Reckelhoff JF. Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci (Lond)*. 2013;125(7):311-8.
84. Reckelhoff JF. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension*. 2001;37(5):1199-208.

85. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2007;110(10):2313-20.
86. Harper RL, Breene RA, Gattens M, Williams RM, Murray MJ. Non-irradiated female survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia are at risk of long-term increases in weight and body mass index. *British journal of haematology*. 2013;163(4):510-3.
87. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, Must A, MacPherson C, Roberts SB, et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(7):1263-9.
88. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):379-84.
89. Riediger ND, Clara I. Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population. *CMAJ*. 2011;183(15):E1127-34.
90. Tomita T. Apoptosis in pancreatic beta-islet cells in Type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016.
91. Danial NN, Walensky LD, Zhang CY, Choi CS, Fisher JK, Molina AJ, et al. Dual role of proapoptotic BAD in insulin secretion and beta cell survival. *Nat Med*. 2008;14(2):144-53.
92. Hui H, Dotta F, Di Mario U, Perfetti R. Role of caspases in the regulation of apoptotic pancreatic islet beta-cells death. *J Cell Physiol*. 2004;200(2):177-200.
93. Liang Y, Bai G, Doliba N, Buettger C, Wang L, Berner DK, et al. Glucose metabolism and insulin release in mouse beta HC9 cells, as model for wild-type pancreatic beta-cells. *Am J Physiol*. 1996;270(5 Pt 1):E846-57.

94. Ranger AM, Zha J, Harada H, Datta SR, Danial NN, Gilmore AP, et al. Bad-deficient mice develop diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(16):9324-9.
95. Datta SR, Ranger AM, Lin MZ, Sturgill JF, Ma YC, Cowan CW, et al. Survival factor-mediated BAD phosphorylation raises the mitochondrial threshold for apoptosis. *Dev Cell*. 2002;3(5):631-43.
96. Brunham LR, Kruit JK, Hayden MR, Verchere CB. Cholesterol in beta-cell dysfunction: the emerging connection between HDL cholesterol and type 2 diabetes. *Current diabetes reports*. 2010;10(1):55-60.
97. Farbstein D, Levy AP. HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(3):353-61.
98. L.Longo. D, L.Kasper. D, Jameson. L, Fauci. AS, L.Hauser. S, Loscalzo. J, et al. Diabetes Mellitus. 2012. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine* [Internet]. McGraw Hill. 18th edition.
99. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006;107(6):1303-12.
100. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ital J Pediatr*. 2012;38:4.
101. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009;53(2):190-200.

102. Talvensaari KK, Lanning M, Tapanainen P, Knip M. Long-term survivors of childhood cancer have an increased risk of manifesting the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(8):3051-5.
103. Duchatelet S, Caillat-Zucman S, Dubois-Laforgue D, Blanc H, Timsit J, Julier C. FCRL3 -169CT functional polymorphism in type 1 diabetes and autoimmunity traits. *Biomed Pharmacother.* 2008;62(3):153-7.
104. Chistiakov DA, Chistiakov AP. Is FCRL3 a new general autoimmunity gene? *Hum Immunol.* 2007;68(5):375-83.
105. Plagnol V, Howson JM, Smyth DJ, Walker N, Hafler JP, Wallace C, et al. Genome-wide association analysis of autoantibody positivity in type 1 diabetes cases. *PLoS genetics.* 2011;7(8):e1002216.
106. Lan W, Fang S, Zhang H, Wang DT, Wu J. The Fc Receptor-Like 3 Polymorphisms (rs7528684, rs945635, rs3761959 and rs2282284) and The Risk of Neuromyelitis Optica in A Chinese Population. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(38):e1320.
107. Yuan M, Wei L, Zhou R, Bai Q, Wei Y, Zhang W, et al. Four FCRL3 Gene Polymorphisms (FCRL3\_3, \_5, \_6, \_8) Confer Susceptibility to Multiple Sclerosis: Results from a Case-Control Study. *Mol Neurobiol.* 2016;53(3):2029-35.
108. Badawi A, Klip A, Haddad P, Cole DE, Bailo BG, El-Sohemy A, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy.* 2010;3:173-86.
109. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2004;15(11):2792-800.

110. L.Longo. D, L.Kasper. D, Jameson. L, Fauci. AS, L.Hauser. S, Loscalzo. J, et al. Disorders of Lipoprotein Metabolism. 2012. In: Harrison's Principles of Internal Medicine [Internet]. McGraw Hill. 18th edition.
111. Liu C, Yang J, Han W, Zhang Q, Shang X, Li X, et al. Polymorphisms in ApoB gene are associated with risk of myocardial infarction and serum ApoB levels in a Chinese population. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):16571-7.
112. Davidson NO. RNA editing of the apolipoprotein B gene A mechanism to regulate the atherogenic potential of intestinal lipoproteins? *Trends Cardiovasc Med*. 1994;4(5):231-5.
113. Skarda J, Amariglio N, Rechavi G. RNA editing in human cancer: review. *APMIS*. 2009;117(8):551-7.
114. Makela KM, Seppala I, Hernesniemi JA, Lyytikainen LP, Oksala N, Kleber ME, et al. Genome-wide association study pinpoints a new functional apolipoprotein B variant influencing oxidized low-density lipoprotein levels but not cardiovascular events: AtheroRemo Consortium. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(1):73-81.
115. Makela KM, Traylor M, Oksala N, Kleber ME, Seppala I, Lyytikainen LP, et al. Association of the novel single-nucleotide polymorphism which increases oxidized low-density lipoprotein levels with cerebrovascular disease events. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):214-7.
116. Bolton JL, Hayward C, Direk N, Lewis JG, Hammond GL, Hill LA, et al. Genome wide association identifies common variants at the SERPINA6/SERPINA1 locus influencing plasma cortisol and corticosteroid binding globulin. *PLoS genetics*. 2014;10(7):e1004474.
117. Morris AP, Zeggini E. An evaluation of statistical approaches to rare variant analysis in genetic association studies. *Genet Epidemiol*. 2010;34(2):188-93.

## CHAPITRE 4- DISCUSSION

Notre étude avait pour but d'évaluer l'impact de la génétique sur le risque de développer des complications cardiométaboliques à long terme chez les survivants de la LLA. Notre cohorte de survivants était composée à 46,4% (n=97) d'hommes et 53,6% (n=112) de femmes ce qui démontre une distribution des genres équilibrée. La cohorte PETALE est composée de jeunes adultes avec un âge médian de 22,4 ans (écart-type +/- 6,4). Nous avons mis en lumière une prévalence équivalente de l'obésité chez les adultes et les enfants. L'obésité, reconnue comme étant au centre du SM, est un facteur de risque important pour le développement de l'hypertension, la dyslipidémie et la résistance à l'insuline (48, 49). Il est donc possible que l'apparition de cette complication à un jeune âge favorise le développement des autres facteurs de risques cardiométaboliques. En effet, l'excès de gras viscéral cause de l'inflammation et entraîne la sécrétion des adipocytokines qui perturbent le métabolisme des lipides et contribuent à la résistance à l'insuline des tissus périphériques (25, 50). Cette résistance à l'insuline peut quant à elle avoir un impact sur la gestion du sodium au niveau rénal et favoriser le développement de l'hypertension artérielle (4). De plus, il a été démontré que l'IMC est corrélé à l'augmentation de la pression artérielle (40). Dans la population générale canadienne, 21,6% des enfants (132) et 23,1% des adultes (133) ont été classés comme obèses en comparaison avec 32,9% des adultes et 33,3% des enfants de la cohorte PETALE. Dans les études portant sur la population générale, jusqu'à 34% des jeunes adultes (133) et 19,1% des enfants (132) étaient atteints de dyslipidémie comparativement à 46,9% des adultes et 30,2% des enfants de la cohorte PETALE. La résistance à l'insuline était présente chez 20,1% des adultes alors qu'une prévalence de 4,4% a été rapportée dans la population canadienne (133). Seulement 1,7% des enfants canadiens présentent des niveaux de glucose

élevés (132) en comparaison avec notre population pédiatrique de survivants qui affiche une prévalence de résistance à l'insuline de 14,5%. La pré-hypertension artérielle était présente chez 10,9% des adultes survivants, par rapport à 4,9% des Canadiens. Chez les enfants de PETALE, 7,9% étaient atteints de pré-hypertension alors que dans la population générale, la prévalence était trop faible pour être publiée en vertu des normes de confidentialité de Statistique Canada (132, 133). Globalement, il ressort que les survivants de la LLA sont plus affectés par les complications cardiométaboliques que la population générale du Canada, particulièrement pour la dyslipidémie. Cela est inquiétant, car il s'agit d'une jeune cohorte (médiane d'âge de 22,4 ans) et indique que ces patients sont à risque élevé de développer une maladie cardiovasculaire précoce. Ces données appuient la nécessité de développer un programme de prévention chez les survivants de la LLA afin de diminuer la prévalence de complications cardiométaboliques.

Notre étude est la première à identifier la contribution des variantes génétiques dans le développement des complications cardiométaboliques. L'interaction entre les variantes rares et la variante commune rs2286615 du gène *BAD* confère un risque augmenté de développer un phénotype extrême, soit trois facteurs de risque cardiométaboliques ou plus. Pour la variante commune, le modèle dominant et génotypique sont ressortis comme étant significatifs. Ceci signifie qu'un seul allèle variant est nécessaire pour observer une augmentation du risque de présenter un phénotype extrême. La dyslipidémie a pu être prédite par la variante commune rs2286615 avec un effet phénotypique graduel pour chaque allèle variant présent (modèle génotypique) et l'accumulation de variantes rares et communes dans le gène *BAD* augmentait aussi le risque de développer une dyslipidémie. La variante commune rs2286615 du gène *BAD* était associée dans la présence de l'obésité. *BAD* est un gène codant pour une protéine de la

famille pro-apoptotiques Bcl-2. En réponse à l'hypoxie, aux DRO, au manque de nutriments ou aux dommages à l'ADN, les protéines Bcl sont activées et mènent à la formation de pores dans la membrane mitochondriale. Cela permet de libérer le cytochrome c et d'enclencher la cascade apoptotique (134). De hauts niveaux de glucose peuvent moduler la balance entre les protéines pro-apoptotiques et anti-apoptotiques et ainsi favoriser l'apoptose des cellules  $\beta$  du pancréas ce qui peut mener au développement du diabète de type 2 (134). Comme certaines études le suggèrent, *BAD* aurait un rôle dans les cellules  $\beta$  outre l'apoptose et pourrait promouvoir la sécrétion de l'insuline stimulée par le glucose (134). Une autre étude a démontré que *BAD* supprime la formation de tumeurs des lymphocytes et les souris déficientes en *Bad* ont un risque plus élevé de développer des leucémies et des lymphomes (135). Les souris déficientes en *Bad* seraient aussi prédisposées au cancer et ne répondraient pas de façon adéquate aux dommages dans l'ADN (136). Ce gène est donc un candidat intéressant pour expliquer une étiologie commune à la leucémie et aux complications cardiométaboliques. De plus, la résistance à l'insuline, pouvant être causée par des déséquilibres au niveau des protéines pro- et anti-apoptotiques, peut influencer le développement de la dyslipidémie (42, 52), de l'hypertension artérielle (4) et a un fort lien avec l'obésité viscérale (32). Nos résultats dans les modèles de régression logistique du gène *BAD* ont aussi montré que l'âge est associé au risque de développer un phénotype extrême. Ce résultat est attendu compte tenu de la plus grande prévalence des complications cardiométaboliques chez les adultes en comparaison avec les enfants. Les patients ayant été exposés à la radiothérapie crânienne étaient aussi à risque élevé de présenter un phénotype extrême. Il a été démontré à travers plusieurs études dans des cohortes de survivants que les sujets ayant reçu de la radiothérapie sont à risque de développer le diabète, l'obésité abdominale et le SM (53-55). Cet effet proviendrait de l'impact de la

radiothérapie sur le centre de contrôle de la satiété et sur les hormones impliquées dans la balance énergétique (1, 18, 26).

La variante commune rs2282284 et la combinaison de variantes communes et rares dans le gène *FCRL3* ont été associées au phénotype extrême. *FCRL3* est un gène codant pour une protéine faisant partie des récepteurs d'immunoglobulines. Il a un rôle dans la fonction immune et est exprimé dans les organes lymphoïdes secondaires et les lymphocytes B (137). Plusieurs études ont démontré une association entre ce gène et l'arthrite rhumatoïde, les maladies thyroïdiennes auto-immunes et le lupus systémique érythémateux (137-139). De plus, la variante rs2282284 a déjà été associée à un risque plus élevé de neuromyéélite optique, une maladie inflammatoire démyélinisante du système nerveux central, dans la population Chinoise Han (140). Cette variante serait aussi associée à un risque accru de sclérose en plaques (141). Ce rôle de *FCRL3* dans la régulation du système immunitaire est très intéressant étant donné le rôle important des réactions inflammatoires dans la pathogenèse du SM (5, 25, 50).

Le risque de développer une dyslipidémie s'est avéré associé à la variante commune rs62079523 dans *OGFOD3*, un seul allèle variant était nécessaire pour exercer un effet. Ce gène n'a pas de fonction identifiée et peu de littérature est disponible à son sujet. Dans nos analyses, les termes d'ontologie génétique « 2-oxoglutarate » et « iron-dependent oxygenase domain-containing protein 3 » étaient associés à ce gène.

En ce qui a trait à la dyslipidémie, le gène *APOB* des voies du méthotrexate et des corticoïdes a démontré une association. Sa variante commune rs676210 exerce un effet protecteur dominant sur le développement de cette complication. *APOB* est un gène codant pour l'apoB-48 et apoB-100 qui sont des parties intégrantes des VLDL, des LDL et des

chylomicrons. Ces particules lipidiques jouent un rôle central dans le transport et le métabolisme des lipides (33, 142). Le polymorphisme rs676210 induit un changement à la position 2739 de la protéine (proline vers leucine) ce qui n'affecte pas l'apoB-48. ApoB-48 est une protéine de 2152 acides aminés qui résulte de la modification de l'ARN d'*APOB* (143, 144) donc une modification au 2739<sup>e</sup> acide aminé affecterait seulement l'apoB-100. Une étude portant sur le variant rs676210 démontre que les patients porteurs de l'allèle majeur G présentent un niveau de LDL oxydés plus élevé que les porteurs de l'allèle mineur A (145, 146). Cette élévation prédisposerait au développement de l'athérosclérose malgré le fait que les études n'ont pas pu démontrer un risque augmenté d'évènements cardiovasculaires (145). Il a aussi été découvert que les porteurs de l'allèle mineur A présentent des niveaux abaissés de TG, de LDL-C et de cholestérol total tout en ayant des niveaux augmentés de HDL-C, ce qui correspond à un profil lipidique favorable à la santé cardiovasculaire (145). Ces résultats sont en accord avec les associations observées dans notre cohorte.

Nos résultats ont montré que la variante commune rs2228541 dans le gène *SERPINA6* a un effet protecteur sur le développement de la résistance à l'insuline dans le modèle génotypique. Des variantes communes dans ce gène ont été associées aux niveaux plasmatiques de cortisol dans une étude réalisée chez 12 597 Caucasiens (147). Des changements dans la capacité de liaison de la globuline liant les corticostéroïdes seraient en cause dans cet effet. Ces observations sont à considérer étant donné que la variation dans les niveaux de cortisol plasmatique est associée avec la maladie cardiovasculaire, l'obésité, le diabète de type 2, l'HTA et la dyslipidémie (147). Cette variante pourrait donc être liée aux niveaux de cortisol et influencer la prédisposition au diabète de type 2.

Une association entre les variantes rares de *CRHR1* et *CRHR2* avec la pré-HTA a été observée, mais une fois les modèles de régressions logistiques complétés, l'effet de ces variantes s'est vu effacé. Il s'avère que le sexe est le principal prédicteur pour le développement de la pré-HTA et les patients de sexe masculin ont un risque augmenté de développer ce facteur de risque. L'étude de la distribution de la pré-HTA dans la cohorte a révélé que 17,53% des hommes en sont atteints comparativement à 3,57% des femmes. Cette distribution inégale du phénotype entre les sexes explique la relation entre le sexe et la pré-HTA.

Les doses théoriques de corticoïdes et d'asparaginase n'avaient pas d'impact sur le développement des complications cardiométaboliques dans notre étude. L'exposition à la radiothérapie crânienne était le principal facteur prédicteur de complications cardiométaboliques en lien avec les traitements. De plus, nos résultats n'ont pas démontré d'associations avec la qualité de la diète (selon le score de diète méditerranéenne) ni la balance énergétique. Pourtant, plusieurs études ont démontré que la diète méditerranéenne est associée à une amélioration des mesures anthropométriques et métaboliques et à une diminution du risque de développer le SM chez les survivants de la LLA (148) et dans la population générale (149). La diète méditerranéenne est caractérisée par des apports élevés en fruits, légumes, poissons, céréales entières et légumineuses, un apport modeste en alcool, une prédominance de l'huile d'olive pour les gras alimentaires et une faible consommation de viandes et de produits laitiers (148, 150, 151). Les études démontrent que l'adhérence à cette diète est associée à la diminution de la mortalité reliée à plusieurs maladies telles que les maladies cardiovasculaires et les cancers via ses actions antioxydantes et les effets épigénétiques des nutriments qui la composent (152-155). De plus, la balance énergétique n'a

pas été associée aux complications cardiométaboliques dans notre étude, indiquant que la sur- ou sous-consommation de calories par rapport aux besoins ne constituent pas des facteurs contributifs à ces facteurs de risque dans notre population. Ces résultats concernant l'alimentation chez les survivants laissent croire que l'effet des traitements, comme la radiothérapie crânienne, serait plus important pour le développement des phénotypes cardiométaboliques que la nutrition. Malgré le fait que dans notre étude nous n'avons pas été en mesure de démontrer un bénéfice de l'alimentation par rapport au SM, il est reconnu qu'une diète équilibrée a des avantages chez les survivants. Par exemple, dans une autre cohorte de survivants de cancer pédiatrique, ne pas suivre les recommandations de la World Cancer Research Fund et de la American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) conférait un risque relatif de développer un SM de 2,2 à 2,4, suggérant que des changements comportementaux peuvent modifier le risque de développer le SM (56). La prévention et l'intervention précoce doivent donc être priorités, car l'accumulation de facteurs de risque au début de l'âge adulte démontre un effet synergique sur la morbidité et la mortalité (57). L'obésité étant la composante essentielle du SM, une approche orientée vers la gestion du poids pourrait permettre de corriger, dans la plupart des cas, les anomalies métaboliques, conférant la diète comme bonne piste de solution (4).

Une force importante de cette étude est l'évaluation exhaustive du risque cardiométabolique à laquelle tous les participants de la cohorte se sont soumis. Ceci a permis d'obtenir un phénotypage optimal des patients. La méthode d'analyse utilisée, regroupant l'analyse des variantes rares et combinées (variantes rares et communes) constitue une avancée par rapport aux GWAS traditionnels. Selon la théorie de l'évolution, les allèles délétères causant une maladie sont de faible prévalence dans la population (86, 92). On peut

donc s'attendre à ce que ces variantes rares aient de plus gros impacts fonctionnels que les variantes communes (156). Par contre, l'approche servant à détecter des associations avec des variantes communes consiste à tester chaque SNP individuellement en utilisant une table de contingence standard et une méthode de régression. Cela n'est pas adéquat pour les variantes rares, car ce type de test a peu de pouvoir statistique pour détecter de petites différences de fréquence entre les groupes phénotypiques (88). Des méthodes qui évaluent l'effet conjoint de plusieurs variantes rares à travers une région du génome sont maintenant disponibles (88). Ces méthodes d'analyse se basent sur la charge en mutation d'une région génomique (par exemple un gène) et la traduisent en une variable qui est testée pour des associations avec le trait d'intérêt (89, 157). Ces tests sont puissants lorsque la plupart des variantes dans une région sont causals et ont un effet dans la même direction en ce qui concerne le phénotype. Par contre, lorsqu'une grande fraction des polymorphismes n'est pas causale et que l'effet des variantes s'oriente dans différentes directions, un test SKAT est plus approprié (157). Dans une étude de l'exome, il est fort probable de rencontrer ces deux scénarios, c'est pourquoi l'utilisation d'un test SKAT-O nous a permis de contourner ce problème. Ce test se comporte automatiquement comme un test de charge en mutation, quand ce dernier est plus puissant qu'un test SKAT, et il se comporte comme un test SKAT quand celui-ci est plus puissant que le test de charge (157, 158). En utilisant cette approche statistique, il nous a donc été possible de mettre à jour des associations qui n'auraient pas pu être identifiées via des analyses d'association traditionnelles (159). Une limite de notre étude était la taille limitée de la cohorte et de ce fait une puissance d'analyse non optimale, particulièrement pour l'analyse des variantes rares. Des études de réplication dans d'autres cohortes de survivants de la LLA seront nécessaires pour confirmer les associations observées. Il est aussi pertinent de noter que

cette étude a été effectuée chez les survivants de la LLA pré-B seulement, donc les résultats ne sont pas généralisables aux patients atteints d'autres types de leucémies telle la LLA pré-T.

## CHAPITRE 5- CONCLUSION

En conclusion, notre étude a démontré que 60% des survivants de la LLA pédiatrique sont affectés par au moins un facteur de risque cardiométabolique, ce qui justifie la mise en place de stratégies de dépistage et de prévention. Les biomarqueurs génétiques peuvent contribuer à identifier les patients à risque afin de mettre en place les mesures appropriées. Une accumulation de variantes rares et communes dans les gènes *BAD* et *FCRL3* était associée au risque développer un phénotype extrême. L'âge et l'exposition à la radiothérapie crânienne étaient aussi associés au risque accru de développer ce phénotype. Des variantes communes dans les gènes *OGFOD3* et *APOB* et des variantes rares et communes dans *BAD* étaient reliés à la dyslipidémie. Les variantes communes rs2286615 (*BAD*) et rs2228541 (*SERPINA6*) avaient un impact sur le risque de développer l'obésité et la résistance à l'insuline, respectivement. Le sexe masculin augmentait le risque d'être atteint de pré-HTA et aucune variante génétique n'a été identifiée en lien avec ce phénotype. Cette étude contribue à améliorer notre compréhension du rôle des variantes génétiques dans la prédisposition aux complications cardiométaboliques à long-terme chez les survivants de la LLA pédiatrique. Ces biomarqueurs pourront servir à élaborer des stratégies de prévention, personnaliser le traitement et améliorer le suivi de ces patients à haut risque afin de minimiser les séquelles à long terme. D'autres études seront nécessaires pour démontrer les liens et nos résultats supportent que ces études soient menées.

## CHAPITRE 6- BIBLIOGRAPHIE

1. Ness KK, Armenian SH, Kadan-Lottick N, Gurney JG. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. *Expert review of hematology*. 2011;4(2):185-97. Epub 2011/04/19.
2. Kumar. V, K.Abbas. A, Fausto. N, C.Aster. J. Diseases of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen and Thymus. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 8th edition éd.: Saunders, Elsevier; 2010.
3. Nottage KA, Ness KK, Li C, Srivastava D, Robison LL, Hudson MM. Metabolic syndrome and cardiovascular risk among long-term survivors of acute lymphoblastic leukaemia - From the St. Jude Lifetime Cohort. *British journal of haematology*. 2014;165(3):364-74. Epub 2014/01/29.
4. L.Longo. D, L.Kasper. D, Jameson. L, Fauci. AS, L.Hauser. S, Loscalzo. J, et al. The Metabolic Syndrome. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th edition éd.: McGraw Hill; 2012.
5. G.Gardner D, Shoback D. Obesity. Dans: Lange, rédacteur. *Greenspan : Greenspan Basic and Clinical Endocrinology*. 9th edition éd. San Francisco: McGraw Hill; 2011.
6. Heller DA, de Faire U, Pedersen NL, Dahlen G, McClearn GE. Genetic and environmental influences on serum lipid levels in twins. *N Engl J Med*. 1993;328(16):1150-6. Epub 1993/04/22.
7. Goode EL, Cherny SS, Christian JC, Jarvik GP, de Andrade M. Heritability of longitudinal measures of body mass index and lipid and lipoprotein levels in aging twins. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. 2007;10(5):703-11. Epub 2007/10/02.

8. Shendure J, Ji H. Next-generation DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2008;26(10):1135-45. Epub 2008/10/11.
9. Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ. Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nature reviews Genetics.* 2009;10(4):241-51. Epub 2009/03/19.
10. Trevino LR, Yang W, French D, Hunger SP, Carroll WL, Devidas M, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2009;41(9):1001-5. Epub 2009/08/18.
11. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1572-82. Epub 2006/10/13.
12. Hoffbrand. V, A.H.Moss. P. Haemopoiesis. *Essential Haematology.* 6th ed.: Wiley-Blackwell; 2011.
13. Kumar. V, K.Abbas. A, Fausto. N, C.Aster. J. *Molecular Basis of Cancer.* Robbins and Cotran *Pathologic Basis of Disease.* Saunders, Elsevier; 2010.
14. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America.* 2009;23(4):655-74. Epub 2009/07/07.
15. Hoffbrand. V, A.H.Moss. P. Acute lymphoblastic leukaemia. *Essential Haematology.* 6th ed.: Wiley-Blackwell; 2011.
16. Silverman LB, Stevenson KE, O'Brien JE, Asselin BL, Barr RD, Clavell L, et al. Long-term results of Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium protocols for children with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia (1985-2000). *Leukemia.* 2010;24(2):320-34. Epub 2009/12/18.

17. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2013;381(9881):1943-55. Epub 2013/03/26.
18. Iughetti L, Bruzzi P, Predieri B, Paolucci P. Obesity in patients with acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Ital J Pediatr*. 2012;38:4. Epub 2012/01/31.
19. Trimis G, Moschovi M, Papassotiriou I, Chrousos G, Tzortzatou-Stathopoulou F. Early indicators of dysmetabolic syndrome in young survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood as a target for preventing disease. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(5):309-14. Epub 2007/05/08.
20. Diller L, Chow EJ, Gurney JG, Hudson MM, Kadin-Lottick NS, Kawashima TI, et al. Chronic disease in the Childhood Cancer Survivor Study cohort: a review of published findings. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(14):2339-55. Epub 2009/04/15.
21. Harper RL, Breene RA, Gattens M, Williams RM, Murray MJ. Non-irradiated female survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia are at risk of long-term increases in weight and body mass index. *British journal of haematology*. 2013;163(4):510-3. Epub 2013/09/17.
22. Rosen GP, Nguyen HT, Shaibi GQ. Metabolic syndrome in pediatric cancer survivors: a mechanistic review. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(12):1922-8. Epub 2013/08/06.
23. Daneshpour MS, Rebai A, Houshmand M, Alfadhli S, Zeinali S, Hedayati M, et al. 8q24.3 and 11q25 chromosomal loci association with low HDL-C in metabolic syndrome. *Eur J Clin Invest*. 2011;41(10):1105-12. Epub 2011/03/30.
24. IDF worldwide definition of the metabolic syndrome [En ligne]. Bruxelles: IDF; 2006 [cité le 4 sep 2015]. Disponible: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>

25. Wisse BE. The inflammatory syndrome: the role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2004;15(11):2792-800. Epub 2004/10/27.
26. Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Adiposity in childhood cancer survivors: insights into obesity physiopathology. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2009;53(2):190-200. Epub 2009/05/26.
27. Aguilera CM, Olza J, Gil A. Genetic susceptibility to obesity and metabolic syndrome in childhood. *Nutricion hospitalaria*. 2013;28 Suppl 5:44-55. Epub 2013/10/22.
28. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010;42(11):937-48. Epub 2010/10/12.
29. G.Gardner D, Shoback D. Pancreatic Hormones and Diabetes Mellitus. Dans: Lange, rédacteur. Greenspan: Greenspan Basic and Clinical Endocrinology. 9th editione éd. San Francisco: McGraw Hill; 2011.
30. L.Longo. D, L.Kasper. D, Jameson. L, Fauci. AS, L.Hauser. S, Loscalzo. J, et al. Biology of Obesity. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th editione éd.: McGraw Hill; 2012.
31. Koren-Gluzer M, Aviram M, Meilin E, Hayek T. The antioxidant HDL-associated paraoxonase-1 (PON1) attenuates diabetes development and stimulates beta-cell insulin release. *Atherosclerosis*. 2011;219(2):510-8. Epub 2011/08/25.
32. L.Longo. D, L.Kasper. D, Jameson. L, Fauci. AS, L.Hauser. S, Loscalzo. J, et al. Diabetes Mellitus. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th editione éd.: McGraw Hill; 2012.

33. L.Longo. D, L.Kasper. D, Jameson. L, Fauci. AS, L.Hauser. S, Loscalzo. J, et al. Disorders of Lipoprotein Metabolism. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th edition éd.: McGraw Hill; 2012.
34. Kersten S. Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochimica et biophysica acta*. 2014;1841(7):919-33. Epub 2014/04/12.
35. Demirkan A, Amin N, Isaacs A, Jarvelin MR, Whitfield JB, Wichmann HE, et al. Genetic architecture of circulating lipid levels. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(7):813-9. Epub 2011/03/31.
36. Poitras P. L'intestin grêle. L'appareil digestif: Des sciences fondamentales à la clinique. 1the éd.: Les Presses de l'Université de Montréal; 2014.
37. Marcil V, Peretti N, Delvin E, Levy E. [Digestive and absorptive processes of lipids]. *Gastroenterologie clinique et biologique*. 2004;28(12):1257-66. Epub 2005/01/27. Les processus digestifs et absorbifs des lipides alimentaires.
38. Hassing HC, Surendran RP, Mooij HL, Stroes ES, Nieuwdorp M, Dallinga-Thie GM. Pathophysiology of hypertriglyceridemia. *Biochimica et biophysica acta*. 2012;1821(5):826-32. Epub 2011/12/20.
39. Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, Clarke R, et al. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2008;40(2):161-9. Epub 2008/01/15.
40. van Waas M, Neggers SJ, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Components of the metabolic syndrome in 500 adult long-term survivors of childhood cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21(5):1121-6. Epub 2009/10/24.

41. Sandhu MS, Waterworth DM, Debenham SL, Wheeler E, Papadakis K, Zhao JH, et al. LDL-cholesterol concentrations: a genome-wide association study. *Lancet*. 2008;371(9611):483-91. Epub 2008/02/12.
42. Farbstein D, Levy AP. HDL dysfunction in diabetes: causes and possible treatments. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10(3):353-61. Epub 2012/03/07.
43. Shah AS, Tan L, Long JL, Davidson WS. Proteomic diversity of high density lipoproteins: our emerging understanding of its importance in lipid transport and beyond. *Journal of lipid research*. 2013;54(10):2575-85. Epub 2013/02/26.
44. Drew BG, Rye KA, Duffy SJ, Barter P, Kingwell BA. The emerging role of HDL in glucose metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(4):237-45. Epub 2012/01/25.
45. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M, Coin L, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet*. 2009;41(6):666-76. Epub 2009/05/12.
46. Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet*. 2009;41(6):677-87. Epub 2009/05/12.
47. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LC, van den Bos C, van der Pal HJ, Heinen RC, et al. Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA*. 2007;297(24):2705-15. Epub 2007/06/28.
48. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(3):379-84. Epub 2004/02/27.

49. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, Helgadottir A, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet.* 2009;41(1):18-24. Epub 2008/12/17.
50. Badawi A, Klip A, Haddad P, Cole DE, Bailo BG, El-Sohemy A, et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy.* 2010;3:173-86. Epub 2010/01/01.
51. Grattagliano I, Palmieri VO, Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G. Oxidative stress-induced risk factors associated with the metabolic syndrome: a unifying hypothesis. *The Journal of nutritional biochemistry.* 2008;19(8):491-504. Epub 2007/09/15.
52. Brunham LR, Kruit JK, Hayden MR, Verchere CB. Cholesterol in beta-cell dysfunction: the emerging connection between HDL cholesterol and type 2 diabetes. *Current diabetes reports.* 2010;10(1):55-60. Epub 2010/04/29.
53. Esbenshade AJ, Simmons JH, Koyama T, Koehler E, Whitlock JA, Friedman DL. Body mass index and blood pressure changes over the course of treatment of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatric blood & cancer.* 2011;56(3):372-8. Epub 2010/09/23.
54. Marcoux S, Langlois-Pelletier C, Charpentier A-M, Laverdière C. Prise en charge médicale des patients adultes ayant été soignés pour un cancer pédiatrique. *MedActual DPC.* 2013;13(14):25-8.
55. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2006;107(6):1303-12. Epub 2006/08/09.

56. Smith WA, Li C, Nottage KA, Mulrooney DA, Armstrong GT, Lanctot JQ, et al. Lifestyle and metabolic syndrome in adult survivors of childhood cancer: a report from the St. Jude Lifetime Cohort Study. *Cancer*. 2014;120(17):2742-50. Epub 2014/07/30.
57. Oeffinger KC, Buchanan GR, Eshelman DA, Denke MA, Andrews TC, Germak JA, et al. Cardiovascular risk factors in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(7):424-30. Epub 2002/03/07.
58. Zhang FF, Rodday AM, Kelly MJ, Must A, MacPherson C, Roberts SB, et al. Predictors of being overweight or obese in survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(7):1263-9. Epub 2014/02/01.
59. Chow EJ, Pihoker C, Hunt K, Wilkinson K, Friedman DL. Obesity and hypertension among children after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2007;110(10):2313-20. Epub 2007/09/28.
60. Janiszewski PM, Oeffinger KC, Church TS, Dunn AL, Eshelman DA, Victor RG, et al. Abdominal obesity, liver fat, and muscle composition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(10):3816-21. Epub 2007/07/27.
61. Vucenik I, Stains JP. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1271:37-43. Epub 2012/10/12.
62. Butturini AM, Dorey FJ, Lange BJ, Henry DW, Gaynon PS, Fu C, et al. Obesity and outcome in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(15):2063-9. Epub 2007/05/22.
63. Neville KA, Cohn RJ, Steinbeck KS, Johnston K, Walker JL. Hyperinsulinemia, impaired glucose tolerance, and diabetes mellitus in survivors of childhood cancer: prevalence and risk factors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(11):4401-7. Epub 2006/09/07.

64. Malhotra J, Tonorezos ES, Rozenberg M, Vega GL, Sklar CA, Chou J, et al. Atherogenic low density lipoprotein phenotype in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Journal of lipid research*. 2012;53(12):2747-54. Epub 2012/09/18.
65. Mudi A, Levy CS, Geel JA, Poole JE. Paediatric cancer survivors demonstrate a high rate of subclinical renal dysfunction. *Pediatric blood & cancer*. 2016. Epub 2016/07/10.
66. Minelli C, Gogele M. The role of antioxidant gene polymorphisms in modifying the health effects of environmental exposures causing oxidative stress: a public health perspective. *Free Radic Biol Med*. 2011;51(5):925-30. Epub 2011/02/22.
67. Farbstein D, Soloveichik YZ, Levy NS, Levy AP. Genetics of redox systems and their relationship with cardiovascular disease. *Current atherosclerosis reports*. 2011;13(3):215-24. Epub 2011/03/05.
68. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature*. 2007;447(7145):661-78. Epub 2007/06/08.
69. Heard-Costa NL, Zillikens MC, Monda KL, Johansson A, Harris TB, Fu M, et al. NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genome-wide association study from the CHARGE Consortium. *PLoS genetics*. 2009;5(6):e1000539. Epub 2009/06/27.
70. Scherag A, Dina C, Hinney A, Vatin V, Scherag S, Vogel CI, et al. Two new Loci for body-weight regulation identified in a joint analysis of genome-wide association studies for early-onset extreme obesity in French and German study groups. *PLoS genetics*. 2010;6(4):e1000916. Epub 2010/04/28.
71. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, Heid IM, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*. 2009;41(1):25-34. Epub 2008/12/17.

72. Dupuis J, Langenberg C, Prokopenko I, Saxena R, Soranzo N, Jackson AU, et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk. *Nat Genet.* 2010;42(2):105-16. Epub 2010/01/19.
73. Talmud PJ, Cooper JA, Gaunt T, Holmes MV, Shah S, Palmen J, et al. Variants of ADRA2A are associated with fasting glucose, blood pressure, body mass index and type 2 diabetes risk: meta-analysis of four prospective studies. *Diabetologia.* 2011;54(7):1710-9. Epub 2011/04/02.
74. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(8):75. Epub 2016/06/18.
75. Goodarzi MO, Langefeld CD, Xiang AH, Chen YD, Guo X, Hanley AJ, et al. Insulin sensitivity and insulin clearance are heritable and have strong genetic correlation in Mexican Americans. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2014;22(4):1157-64. Epub 2013/10/15.
76. Lehtovirta M, Kaprio J, Forsblom C, Eriksson J, Tuomilehto J, Groop L. Insulin sensitivity and insulin secretion in monozygotic and dizygotic twins. *Diabetologia.* 2000;43(3):285-93. Epub 2000/04/18.
77. Poulsen P, Levin K, Petersen I, Christensen K, Beck-Nielsen H, Vaag A. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins. *Diabetes.* 2005;54(1):275-83. Epub 2004/12/24.
78. Rasmussen-Torvik LJ, Pankow JS, Jacobs DR, Steffen LM, Moran AM, Steinberger J, et al. Heritability and genetic correlations of insulin sensitivity measured by the euglycaemic clamp. *Diabet Med.* 2007;24(11):1286-9. Epub 2007/10/25.
79. Watanabe RM. The genetics of insulin resistance: Where's Waldo? *Current diabetes reports.* 2010;10(6):476-84. Epub 2010/09/08.

80. Turner SD, Berg RL, Linneman JG, Peissig PL, Crawford DC, Denny JC, et al. Knowledge-driven multi-locus analysis reveals gene-gene interactions influencing HDL cholesterol level in two independent EMR-linked biobanks. *PLoS One*. 2011;6(5):e19586. Epub 2011/05/19.
81. Kathiresan S, Melander O, Guiducci C, Surti A, Burt NP, Rieder MJ, et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans. *Nat Genet*. 2008;40(2):189-97. Epub 2008/01/15.
82. Kooner JS, Chambers JC, Aguilar-Salinas CA, Hinds DA, Hyde CL, Warnes GR, et al. Genome-wide scan identifies variation in MLXIPL associated with plasma triglycerides. *Nat Genet*. 2008;40(2):149-51. Epub 2008/01/15.
83. Johansen CT, Wang J, Lanktree MB, Cao H, McIntyre AD, Ban MR, et al. Excess of rare variants in genes identified by genome-wide association study of hypertriglyceridemia. *Nat Genet*. 2010;42(8):684-7. Epub 2010/07/27.
84. Bush WS, Moore JH. Chapter 11: Genome-wide association studies. *PLoS Comput Biol*. 2012;8(12):e1002822. Epub 2013/01/10.
85. Carlson CS, Matisse TC, North KE, Haiman CA, Fesinmeyer MD, Buyske S, et al. Generalization and dilution of association results from European GWAS in populations of non-European ancestry: the PAGE study. *PLoS Biol*. 2013;11(9):e1001661. Epub 2013/09/27.
86. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461(7265):747-53. Epub 2009/10/09.

87. Dering C, Hemmelmann C, Pugh E, Ziegler A. Statistical analysis of rare sequence variants: an overview of collapsing methods. *Genet Epidemiol.* 2011;35 Suppl 1:S12-7. Epub 2011/12/14.
88. Bansal V, Libiger O, Torkamani A, Schork NJ. Statistical analysis strategies for association studies involving rare variants. *Nature reviews Genetics.* 2010;11(11):773-85. Epub 2010/10/14.
89. Wu MC, Lee S, Cai T, Li Y, Boehnke M, Lin X. Rare-variant association testing for sequencing data with the sequence kernel association test. *Am J Hum Genet.* 2011;89(1):82-93. Epub 2011/07/09.
90. Li B, Leal SM. Methods for detecting associations with rare variants for common diseases: application to analysis of sequence data. *Am J Hum Genet.* 2008;83(3):311-21. Epub 2008/08/12.
91. Oeffinger KC, Mertens AC, Hudson MM, Gurney JG, Casillas J, Chen H, et al. Health care of young adult survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Ann Fam Med.* 2004;2(1):61-70. Epub 2004/04/01.
92. Lee S, Abecasis GR, Boehnke M, Lin X. Rare-variant association analysis: study designs and statistical tests. *Am J Hum Genet.* 2014;95(1):5-23. Epub 2014/07/06.
93. Marcoux S, Drouin S, Laverdiere C, Alos N, Andelfinger GU, Bertout L, et al. The PETALE study: Late adverse effects and biomarkers in childhood acute lymphoblastic leukemia survivors. *Pediatric blood & cancer.* 2016. Epub 2016/12/06.
94. Krajcinovic M, Labuda D, Richer C, Karimi S, Sinnett D. Susceptibility to childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of CYP1A1, CYP2D6, GSTM1, and GSTT1 genetic polymorphisms. *Blood.* 1999;93(5):1496-501. Epub 1999/02/25.

95. Labuda D, Zietkiewicz E, Labuda M. The genetic clock and the age of the founder effect in growing populations: a lesson from French Canadians and Ashkenazim. *Am J Hum Genet.* 1997;61(3):768-71. Epub 1997/10/27.
96. Growth references 5-19 years [En ligne]. World Health Organization; 2014 [cité le 4 sep 2015]. Disponible: [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/)
97. Katzmarzyk PT. Waist circumference percentiles for Canadian youth 11-18y of age. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(7):1011-5. Epub 2004/06/29.
98. CHEP [En ligne]. Ontario: Hypertension Canada; 2014 [cité le 5 sep 2015]. Disponible: <https://www.hypertension.ca/fr/chep>
99. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-76. Epub 2004/08/03.
100. Growth Charts [En ligne]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2010 [cité le 4 sep 2015]. Disponible: <http://www.cdc.gov/growthcharts>
101. Cheng AY. Canadian Diabetes Association 2013 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. Introduction. *Canadian journal of diabetes.* 2013;37 Suppl 1:S1-3. Epub 2014/05/16.
102. Chen J, Wildman RP, Hamm LL, Muntner P, Reynolds K, Whelton PK, et al. Association between inflammation and insulin resistance in U.S. nondiabetic adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabetes care.* 2004;27(12):2960-5. Epub 2004/11/25.
103. Allard P, Delvin EE, Paradis G, Hanley JA, O'Loughlin J, Lavallee C, et al. Distribution of fasting plasma insulin, free fatty acids, and glucose concentrations and of

homeostasis model assessment of insulin resistance in a representative sample of Quebec children and adolescents. *Clinical chemistry*. 2003;49(4):644-9. Epub 2003/03/26.

104. High Cholesterol [En ligne]. Mayo Clinic; 1998-2014 [cité le 1 sep 2015]. Disponible: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/high-blood-cholesterol/in-depth/cholesterol-levels/art-20048245>

105. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-97. Epub 2001/05/23.

106. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis*. 2014;232(2):410-3. Epub 2014/01/29.

107. Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol*. 2009;25(10):567-79. Epub 2009/10/09.

108. Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents [En ligne]. National Heart, Lung, and Blood Institute; 2013 [cité le 2 sep 2015]. Disponible: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/cardiovascular-health-pediatric-guidelines/>

109. Goulet J, Nadeau G, Lapointe A, Lamarche B, Lemieux S. Validity and reproducibility of an interviewer-administered food frequency questionnaire for healthy French-Canadian men and women. *Nutrition journal*. 2004;3:13. Epub 2004/09/15.

110. Schakel SF, Sievert YA, Buzzard IM. Sources of data for developing and maintaining a nutrient database. *J Am Diet Assoc.* 1988;88(10):1268-71. Epub 1988/10/01.
111. Martinez-Gonzalez MA, Fernandez-Jarne E, Serrano-Martinez M, Wright M, Gomez-Gracia E. Development of a short dietary intake questionnaire for the quantitative estimation of adherence to a cardioprotective Mediterranean diet. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58(11):1550-2. Epub 2004/05/27.
112. Medicine Io. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington, DC: The National Academies Press; 2005. 1357 p.
113. Dietary Reference Intakes Tables [En ligne]. Canada: Health Canada; 2010 [modifié le 29/11/2010; cité le 16 jun 2016]. Disponible: <http://www.hc-sc.gc.ca>
114. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic Acids Res.* 2010;38(16):e164. Epub 2010/07/06.
115. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nature methods.* 2010;7(4):248-9. Epub 2010/04/01.
116. SIFT [En ligne]. J.Craig Venter Institute; 2011 [cité le 1 nov 2015]. Disponible: <http://sift.jcvi.org/>
117. Ng PC, Henikoff S. SIFT: predicting amino acid changes that affect protein function. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(13):3812-4.
118. Eden E, Lipson D, Yogev S, Yakhini Z. Discovering motifs in ranked lists of DNA sequences. *PLoS Comput Biol.* 2007;3(3):e39. Epub 2007/03/27.

119. Eden E, Navon R, Steinfeld I, Lipson D, Yakhini Z. GOrilla: a tool for discovery and visualization of enriched GO terms in ranked gene lists. *BMC Bioinformatics*. 2009;10:48. Epub 2009/02/05.
120. Bauer-Mehren A, Bundschuh M, Rautschka M, Mayer MA, Sanz F, Furlong LI. Gene-disease network analysis reveals functional modules in mendelian, complex and environmental diseases. *PLoS One*. 2011;6(6):e20284. Epub 2011/06/23.
121. Bauer-Mehren A, Rautschka M, Sanz F, Furlong LI. DisGeNET: a Cytoscape plugin to visualize, integrate, search and analyze gene-disease networks. *Bioinformatics*. 2010;26(22):2924-6. Epub 2010/09/24.
122. Pinero J, Queralt-Rosinach N, Bravo A, Deu-Pons J, Bauer-Mehren A, Baron M, et al. DisGeNET: a discovery platform for the dynamical exploration of human diseases and their genes. *Database (Oxford)*. 2015;2015:bav028. Epub 2015/04/17.
123. Queralt-Rosinach N, Pinero J, Bravo A, Sanz F, Furlong LI. DisGeNET-RDF: harnessing the innovative power of the Semantic Web to explore the genetic basis of diseases. *Bioinformatics*. 2016;32(14):2236-8. Epub 2016/05/07.
124. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7. Epub 2012/09/21.
125. 1000 genomes project [En ligne]. The European Bioinformatics Institute; 2008-2015 [cité le 1 nov 2015]. Disponible: <http://www.1000genomes.org>
126. NHLBI GO Exome Sequencing Project (ESP) [En ligne]. Seattle: Exome Variant Server; [cité le 1 nov 2015]. Disponible: <http://evs.gs.washington.edu/EVS/>

127. Morrison J, Gauderman WJ. Quanto. 1.2.4e éd. Los Angeles, CA: USC University of Southern California; 2009.
128. PLINK. 1.07e éd. Cambridge and Boston: Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital and the Broad Institute of Harvard and MIT; 2009.
129. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):559-75. Epub 2007/08/19.
130. RStudio. 0.98.1056e éd. Boston: Free Software Foundation INC.; 2009-2013.
131. IBM SPSS Statistics for Macintosh. Version 22.0e éd. Armonk, New-York: IBM; 2013.
132. MacPherson M, de Groh M, Loukine L, Prud'homme D, Dubois L. Prevalence of metabolic syndrome and its risk factors in Canadian children and adolescents: Canadian Health Measures Survey Cycle 1 (2007-2009) and Cycle 2 (2009-2011). *Health promotion and chronic disease prevention in Canada : research, policy and practice.* 2016;36(2):32-40. Epub 2016/02/16.
133. Riediger ND, Clara I. Prevalence of metabolic syndrome in the Canadian adult population. *CMAJ.* 2011;183(15):E1127-34. Epub 2011/09/14.
134. Tomita T. Apoptosis in pancreatic beta-islet cells in Type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci.* 2016. Epub 2016/05/23.
135. Ranger AM, Zha J, Harada H, Datta SR, Danial NN, Gilmore AP, et al. Bad-deficient mice develop diffuse large B cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100(16):9324-9. Epub 2003/07/24.

136. Datta SR, Ranger AM, Lin MZ, Sturgill JF, Ma YC, Cowan CW, et al. Survival factor-mediated BAD phosphorylation raises the mitochondrial threshold for apoptosis. *Dev Cell*. 2002;3(5):631-43. Epub 2002/11/15.
137. Duchatelet S, Caillat-Zucman S, Dubois-Laforgue D, Blanc H, Timsit J, Julier C. FCRL3 -169CT functional polymorphism in type 1 diabetes and autoimmunity traits. *Biomed Pharmacother*. 2008;62(3):153-7. Epub 2007/10/27.
138. Chistiakov DA, Chistiakov AP. Is FCRL3 a new general autoimmunity gene? *Hum Immunol*. 2007;68(5):375-83. Epub 2007/04/28.
139. Plagnol V, Howson JM, Smyth DJ, Walker N, Hafler JP, Wallace C, et al. Genome-wide association analysis of autoantibody positivity in type 1 diabetes cases. *PLoS genetics*. 2011;7(8):e1002216. Epub 2011/08/11.
140. Lan W, Fang S, Zhang H, Wang DT, Wu J. The Fc Receptor-Like 3 Polymorphisms (rs7528684, rs945635, rs3761959 and rs2282284) and The Risk of Neuromyelitis Optica in A Chinese Population. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(38):e1320. Epub 2015/09/25.
141. Yuan M, Wei L, Zhou R, Bai Q, Wei Y, Zhang W, et al. Four FCRL3 Gene Polymorphisms (FCRL3\_3, \_5, \_6, \_8) Confer Susceptibility to Multiple Sclerosis: Results from a Case-Control Study. *Mol Neurobiol*. 2016;53(3):2029-35. Epub 2015/04/12.
142. Liu C, Yang J, Han W, Zhang Q, Shang X, Li X, et al. Polymorphisms in ApoB gene are associated with risk of myocardial infarction and serum ApoB levels in a Chinese population. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(9):16571-7. Epub 2015/12/03.
143. Davidson NO. RNA editing of the apolipoprotein B gene A mechanism to regulate the atherogenic potential of intestinal lipoproteins? *Trends Cardiovasc Med*. 1994;4(5):231-5. Epub 1994/09/01.

144. Skarda J, Amariglio N, Rechavi G. RNA editing in human cancer: review. *APMIS*. 2009;117(8):551-7. Epub 2009/08/12.
145. Makela KM, Seppala I, Hernesniemi JA, Lyytikainen LP, Oksala N, Kleber ME, et al. Genome-wide association study pinpoints a new functional apolipoprotein B variant influencing oxidized low-density lipoprotein levels but not cardiovascular events: AtheroRemo Consortium. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(1):73-81. Epub 2012/12/19.
146. Makela KM, Traylor M, Oksala N, Kleber ME, Seppala I, Lyytikainen LP, et al. Association of the novel single-nucleotide polymorphism which increases oxidized low-density lipoprotein levels with cerebrovascular disease events. *Atherosclerosis*. 2014;234(1):214-7. Epub 2014/04/01.
147. Bolton JL, Hayward C, Direk N, Lewis JG, Hammond GL, Hill LA, et al. Genome wide association identifies common variants at the SERPINA6/SERPINA1 locus influencing plasma cortisol and corticosteroid binding globulin. *PLoS genetics*. 2014;10(7):e1004474. Epub 2014/07/11.
148. Tonorezos ES, Robien K, Eshelman-Kent D, Moskowitz CS, Church TS, Ross R, et al. Contribution of diet and physical activity to metabolic parameters among survivors of childhood leukemia. *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):313-21. Epub 2012/11/29.
149. Esposito K, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos DB, Giugliano D. Mediterranean diet for type 2 diabetes: cardiometabolic benefits. *Endocrine*. 2016. Epub 2016/07/11.
150. Carruba G, Cocciadiferro L, Di Cristina A, Granata OM, Dolcemascolo C, Campisi I, et al. Nutrition, aging and cancer: lessons from dietary intervention studies. *Immun Ageing*. 2016;13:13. Epub 2016/04/09.

151. Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Current nutrition reports*. 2016;5:9-17. Epub 2016/03/26.
152. Bonaccio M, Cerletti C, Iacoviello L, de Gaetano G. Mediterranean diet and low-grade subclinical inflammation: the Moli-sani study. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2015;15(1):18-24. Epub 2014/10/21.
153. Di Renzo L, Marsella LT, Carraro A, Valente R, Gualtieri P, Gratteri S, et al. Changes in LDL Oxidative Status and Oxidative and Inflammatory Gene Expression after Red Wine Intake in Healthy People: A Randomized Trial. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:317348. Epub 2015/06/24.
154. Martinez-Gonzalez MA, Salas-Salvado J, Estruch R, Corella D, Fito M, Ros E. Benefits of the Mediterranean Diet: Insights From the PREDIMED Study. *Prog Cardiovasc Dis*. 2015;58(1):50-60. Epub 2015/05/06.
155. Ostan R, Lanzarini C, Pini E, Scurti M, Vianello D, Bertarelli C, et al. Inflammaging and cancer: a challenge for the Mediterranean diet. *Nutrients*. 2015;7(4):2589-621. Epub 2015/04/11.
156. Ionita-Laza I, Lee S, Makarov V, Buxbaum JD, Lin X. Sequence kernel association tests for the combined effect of rare and common variants. *Am J Hum Genet*. 2013;92(6):841-53. Epub 2013/05/21.
157. Lee S, Emond MJ, Bamshad MJ, Barnes KC, Rieder MJ, Nickerson DA, et al. Optimal unified approach for rare-variant association testing with application to small-sample case-control whole-exome sequencing studies. *Am J Hum Genet*. 2012;91(2):224-37. Epub 2012/08/07.

158. Lee S, Wu MC, Lin X. Optimal tests for rare variant effects in sequencing association studies. *Biostatistics (Oxford, England)*. 2012;13(4):762-75. Epub 2012/06/16.
159. Morris AP, Zeggini E. An evaluation of statistical approaches to rare variant analysis in genetic association studies. *Genet Epidemiol*. 2010;34(2):188-93. Epub 2009/10/08.

## ANNEXES

Tableau IV : Sélection de gènes impliqués dans les voies cardiométaboliques

<i>5HTT</i>	<i>ABL1</i>	<i>ACP1</i>	<i>ADD1</i>	<i>AGBL5</i>	<i>ALDH1L1</i>	<i>ANGPT2</i>
<i>A1BG</i>	<i>ABO</i>	<i>ACP2</i>	<i>ADD2</i>	<i>AGER</i>	<i>ALDH1L2</i>	<i>ANGPT4</i>
<i>A1CF</i>	<i>ABP1</i>	<i>ACP5</i>	<i>ADFP</i>	<i>AGMO</i>	<i>ALDH2</i>	<i>ANGPTL3</i>
<i>A2M</i>	<i>ACAA1</i>	<i>ACR</i>	<i>ADGB</i>	<i>AGPS</i>	<i>ALDH3A1</i>	<i>ANGPTL4</i>
<i>AACS</i>	<i>ACAA2</i>	<i>ACSBG1</i>	<i>ADH1A</i>	<i>AGR2</i>	<i>ALDH3A2</i>	<i>ANGPTL5</i>
<i>AADAC</i>	<i>ACACA</i>	<i>ACSBG2</i>	<i>ADH1B</i>	<i>AGR3</i>	<i>ALDH3B1</i>	<i>ANGPTL6</i>
<i>AAMDC</i>	<i>ACACB</i>	<i>ACSF3</i>	<i>ADH1C</i>	<i>AGRN</i>	<i>ALDH3B2</i>	<i>ANGPTL7</i>
<i>AAMP</i>	<i>ACAD1</i>	<i>ACSL1</i>	<i>ADH4</i>	<i>AGRP</i>	<i>ALDH4A1</i>	<i>ANK1</i>
<i>AANAT</i>	<i>ACAD10</i>	<i>ACSL3</i>	<i>ADH5</i>	<i>AGT</i>	<i>ALDH5A1</i>	<i>ANKFY1</i>
<i>AASDHPPT</i>	<i>ACAD11</i>	<i>ACSL4</i>	<i>ADH6</i>	<i>AGTR1</i>	<i>ALDH6A1</i>	<i>ANKK1</i>
<i>AASS</i>	<i>ACAD8</i>	<i>ACSL5</i>	<i>ADH7</i>	<i>AGTR2</i>	<i>ALDH7A1</i>	<i>ANKLE2</i>
<i>AATF</i>	<i>ACAD9</i>	<i>ACSL6</i>	<i>AD11</i>	<i>AGXT</i>	<i>ALDH8A1</i>	<i>ANKRA2</i>
<i>ABAT</i>	<i>ACADL</i>	<i>ACSM1</i>	<i>ADIG</i>	<i>AHSG</i>	<i>ALDH9A1</i>	<i>ANKRD1</i>
<i>ABC1</i>	<i>ACADM</i>	<i>ACSM3</i>	<i>ADIPOQ</i>	<i>AIF1</i>	<i>ALDOA</i>	<i>ANKRD2</i>
<i>ABCA1</i>	<i>ACADS</i>	<i>ACSS1</i>	<i>ADIPOR1</i>	<i>AIFM1</i>	<i>ALDOB</i>	<i>ANKRD26</i>
<i>ABCA12</i>	<i>ACADSB</i>	<i>ACSS2</i>	<i>ADIPOR2</i>	<i>AIM2</i>	<i>ALDOC</i>	<i>ANKRD55</i>
<i>ABCA4</i>	<i>ACADVL</i>	<i>ACTL6B</i>	<i>ADIRF</i>	<i>AIR</i>	<i>ALKBH3</i>	<i>ANKS1A</i>
<i>ABCA5</i>	<i>ACAN</i>	<i>ACVR1</i>	<i>ADM</i>	<i>AIRE</i>	<i>ALKBH8</i>	<i>ANO6</i>
<i>ABCA7</i>	<i>ACAT1</i>	<i>ACVR1C</i>	<i>ADM2</i>	<i>AIRN</i>	<i>ALMS1</i>	<i>ANPEP</i>
<i>ABCB1</i>	<i>ACAT2</i>	<i>ADA</i>	<i>ADNP2</i>	<i>AK7</i>	<i>ALOX12</i>	<i>ANXA1</i>
<i>ABCB11</i>	<i>ACBD3</i>	<i>ADAM17</i>	<i>ADORA1</i>	<i>AKAP11</i>	<i>ALOX12B</i>	<i>ANXA10</i>
<i>ABCB4</i>	<i>ACBD4</i>	<i>ADAM8</i>	<i>ADORA2A</i>	<i>AKR1B1</i>	<i>ALOX15</i>	<i>ANXA11</i>
<i>ABCB6</i>	<i>ACBD5</i>	<i>ADAM9</i>	<i>ADPRHL2</i>	<i>AKR1B10</i>	<i>ALOX15B</i>	<i>ANXA13</i>
<i>ABCC1</i>	<i>ACBD6</i>	<i>ADAMTS1</i>	<i>ADRA1A</i>	<i>AKR1B15</i>	<i>ALOX5</i>	<i>ANXA2</i>
<i>ABCC2</i>	<i>ACBD7</i>	<i>ADAMTS12</i>	<i>ADRA1B</i>	<i>AKR1C1</i>	<i>ALOX5AP</i>	<i>ANXA2P2</i>
<i>ABCC4</i>	<i>ACCN3</i>	<i>ADAMTS3</i>	<i>ADRA1C</i>	<i>AKR1C2</i>	<i>ALOXE3</i>	<i>ANXA3</i>
<i>ABCC8</i>	<i>ACE</i>	<i>ADAMTS7</i>	<i>ADRA1D</i>	<i>AKR1C3</i>	<i>ALX4</i>	<i>ANXA4</i>
<i>ABCD1</i>	<i>ACE2</i>	<i>ADAMTS8</i>	<i>ADRA2A</i>	<i>AKR1C4</i>	<i>AMACR</i>	<i>ANXA5</i>
<i>ABCD2</i>	<i>ACKR2</i>	<i>ADAMTS9</i>	<i>ADRA2B</i>	<i>AKR1D1</i>	<i>AMBP</i>	<i>ANXA6</i>
<i>ABCD3</i>	<i>ACKR3</i>	<i>ADAMTSL5</i>	<i>ADRA2C</i>	<i>AKR7A2</i>	<i>AMBP</i>	<i>ANXA7</i>
<i>ABCG1</i>	<i>ACKR4</i>	<i>ADAP1</i>	<i>ADRB1</i>	<i>AKR7A3</i>	<i>AMER1</i>	<i>ANXA8</i>
<i>ABCG2</i>	<i>ACLY</i>	<i>ADAP2</i>	<i>ADRB2</i>	<i>AKT1</i>	<i>AMER2</i>	<i>ANXA8L1</i>
<i>ABCG4</i>	<i>ACOT1</i>	<i>ADCY1</i>	<i>ADRB3</i>	<i>AKT1S1</i>	<i>AMH</i>	<i>ANXA8L2</i>
<i>ABCG5</i>	<i>ACOT2</i>	<i>ADCY2</i>	<i>ADRBK1</i>	<i>AKT2</i>	<i>AMPD2</i>	<i>ANXA9</i>
<i>ABCG8</i>	<i>ACOT4</i>	<i>ADCY3</i>	<i>ADRBK2</i>	<i>ALB</i>	<i>AMPH</i>	<i>AOAH</i>
<i>ABCR</i>	<i>ACOT7</i>	<i>ADCY4</i>	<i>AEBP1</i>	<i>ALDH16A1</i>	<i>AMT</i>	<i>AOC1</i>
<i>ABHD12</i>	<i>ACOT8</i>	<i>ADCY5</i>	<i>AFF1</i>	<i>ALDH18A1</i>	<i>ANAPC4</i>	<i>AOC2</i>
<i>ABHD3</i>	<i>ACOX1</i>	<i>ADCY6</i>	<i>AFM</i>	<i>ALDH1A1</i>	<i>ANAPC5</i>	<i>AOC3</i>

<i>ABHD5</i>	<i>ACOX2</i>	<i>ADCY7</i>	<i>AGAP1</i>	<i>ALDH1A2</i>	<i>ANAPC7</i>	<i>AOPEP</i>
<i>ABHD6</i>	<i>ACOX3</i>	<i>ADCY8</i>	<i>AGAP3</i>	<i>ALDH1A3</i>	<i>ANG</i>	<i>AOX1</i>
<i>ABI3BP</i>	<i>ACOXL</i>	<i>ADCY9</i>	<i>AGBL2</i>	<i>ALDH1B1</i>	<i>ANGPT1</i>	<i>AP2M1</i>
<i>AP3B1</i>	<i>AR</i>	<i>ASPDH</i>	<i>ATP6V0A4</i>	<i>B4GALNT2</i>	<i>BID</i>	<i>C2CD4A</i>
<i>AP3S1</i>	<i>ARAF</i>	<i>ASPM</i>	<i>ATP6V0B</i>	<i>B4GALT1</i>	<i>BIN2</i>	<i>C2CD4B</i>
<i>APBA1</i>	<i>ARAP1</i>	<i>ASS</i>	<i>ATP6V0C</i>	<i>BAAT</i>	<i>BIRC5</i>	<i>C2CD5</i>
<i>APC</i>	<i>ARAP2</i>	<i>ASS1</i>	<i>ATP6V0D1</i>	<i>BACH1</i>	<i>BLK</i>	<i>C2orf16</i>
<i>APCS</i>	<i>ARAP3</i>	<i>ASXL1</i>	<i>ATP6V0D2</i>	<i>BACH2</i>	<i>BLNK</i>	<i>C3</i>
<i>APEX1</i>	<i>AREG</i>	<i>ASXL2</i>	<i>ATP6V0E1</i>	<i>BAD</i>	<i>BLR1</i>	<i>C3</i>
<i>APLN</i>	<i>ARF1</i>	<i>AT3</i>	<i>ATP6V0E2</i>	<i>BAG4</i>	<i>BMP2</i>	<i>C3AR1</i>
<i>APLNR</i>	<i>ARF4P4</i>	<i>ATF3</i>	<i>ATP6V1A</i>	<i>BAG5</i>	<i>BMP4</i>	<i>C4A</i>
<i>APLP1</i>	<i>ARFGAP2</i>	<i>ATF4</i>	<i>ATP6V1B1</i>	<i>BAIAP2</i>	<i>BMP6</i>	<i>C4B</i>
<i>APLP2</i>	<i>ARFIP1</i>	<i>ATF6</i>	<i>ATP6V1B2</i>	<i>BAIAP2L1</i>	<i>BMP7</i>	<i>C5</i>
<i>APOA1</i>	<i>ARFIP2</i>	<i>ATG13</i>	<i>ATP6V1C1</i>	<i>BAIAP2L2</i>	<i>BMP8A</i>	<i>C6orf15</i>
<i>APOA2</i>	<i>ARG1</i>	<i>ATG5</i>	<i>ATP6V1C2</i>	<i>BAK1</i>	<i>BMPR2</i>	<i>C7orf24</i>
<i>APOA4</i>	<i>ARHGAP26</i>	<i>ATGL</i>	<i>ATP6V1D</i>	<i>BAMBI</i>	<i>BNIP3</i>	<i>C8G</i>
<i>APOA5</i>	<i>ARHGAP32</i>	<i>ATHL1</i>	<i>ATP6V1E1</i>	<i>BBOX1</i>	<i>BPI</i>	<i>C9</i>
<i>APOB</i>	<i>ARHGAP33</i>	<i>ATM</i>	<i>ATP6V1E2</i>	<i>BBS12</i>	<i>BPIFA2</i>	<i>C9orf3</i>
<i>APOBEC1</i>	<i>ARHGAP44</i>	<i>ATN1</i>	<i>ATP6V1F</i>	<i>BBS2</i>	<i>BPIFC</i>	<i>CA1</i>
<i>APOBR</i>	<i>ARHGAP9</i>	<i>ATOX1</i>	<i>ATP6V1G1</i>	<i>BBS4</i>	<i>BRAF</i>	<i>CAB39</i>
<i>APOC1</i>	<i>ARHGEF11</i>	<i>ATP10A</i>	<i>ATP6V1G2</i>	<i>BBS5</i>	<i>BRCA1</i>	<i>CAB39L</i>
<i>APOC2</i>	<i>ARHGEF2</i>	<i>ATP10B</i>	<i>ATP6V1G3</i>	<i>BCAN</i>	<i>BRCA2</i>	<i>CABC1</i>
<i>APOC3</i>	<i>ARID5B</i>	<i>ATP10D</i>	<i>ATP6V1H</i>	<i>BCAR1</i>	<i>BRE</i>	<i>CACNA1C</i>
<i>APOC4</i>	<i>ARL15</i>	<i>ATP11A</i>	<i>ATP7A</i>	<i>BCDIN3D</i>	<i>BRIP1</i>	<i>CACNB2</i>
<i>APOD</i>	<i>ARL4A</i>	<i>ATP11B</i>	<i>ATP8</i>	<i>BCDO2</i>	<i>BRL</i>	<i>CACTIN</i>
<i>APOE</i>	<i>ARL6</i>	<i>ATP11C</i>	<i>ATP8A1</i>	<i>BCHE</i>	<i>BRSK2</i>	<i>CAD</i>
<i>APOF</i>	<i>ARL6IP5</i>	<i>ATP12A</i>	<i>ATP8A2</i>	<i>BCKDHA</i>	<i>BSCL2</i>	<i>CADM2</i>
<i>APOH</i>	<i>ARMS2</i>	<i>ATP1A1</i>	<i>ATP8B1</i>	<i>BCKDHB</i>	<i>BTC</i>	<i>CALB1</i>
<i>APOL1</i>	<i>ARNT</i>	<i>ATP1A2</i>	<i>ATP8B2</i>	<i>BCKDK</i>	<i>BTK</i>	<i>CALCA</i>
<i>APOL2</i>	<i>ARNTL</i>	<i>ATP1A3</i>	<i>ATP8B3</i>	<i>BCL10</i>	<i>BTRC</i>	<i>CALCR</i>
<i>APOL3</i>	<i>ARPP19</i>	<i>ATP1A4</i>	<i>ATP8B4</i>	<i>BCL11A</i>	<i>BUD13</i>	<i>CALD1</i>
<i>APOL5</i>	<i>ARRB1</i>	<i>ATP1B1</i>	<i>ATP9A</i>	<i>BCL2</i>	<i>C10orf70</i>	<i>CAMK1D</i>
<i>APOM</i>	<i>ARRDC3</i>	<i>ATP1B2</i>	<i>ATP9B</i>	<i>BCL2A1</i>	<i>C11orf11</i>	<i>CAMK2B</i>
<i>APOO</i>	<i>ARV1</i>	<i>ATP1B3</i>	<i>AURKAIP1</i>	<i>BCL3</i>	<i>C11orf49</i>	<i>CAMK4</i>
<i>APP</i>	<i>ASI</i>	<i>ATP2A1</i>	<i>AVP</i>	<i>BCL7B</i>	<i>C11orf75</i>	<i>CAMKK2</i>
<i>APPL1</i>	<i>ASAP1</i>	<i>ATP2B1</i>	<i>AVPRIA</i>	<i>BDH1</i>	<i>CIQBP</i>	<i>CAMKV</i>
<i>APRT</i>	<i>ASIC1</i>	<i>ATP2B2</i>	<i>AVPR1B</i>	<i>BDH2</i>	<i>CIQL4</i>	<i>CAMP</i>
<i>APTX</i>	<i>ASIC2</i>	<i>ATP4A</i>	<i>AVPR2</i>	<i>BDKRB1</i>	<i>CIQTNF1</i>	<i>CAPN10</i>
<i>AQP1</i>	<i>ASIC3</i>	<i>ATP6</i>	<i>AXIN1</i>	<i>BDKRB2</i>	<i>CIQTNF3</i>	<i>CARD14</i>
<i>AQP2</i>	<i>ASIC4</i>	<i>ATP6AP1</i>	<i>AXL</i>	<i>BDNF</i>	<i>CIQTNF4</i>	<i>CARD9</i>
<i>AQP3</i>	<i>ASIC5</i>	<i>ATP6AP2</i>	<i>AZGP1</i>	<i>BEST1</i>	<i>CIQTNF5</i>	<i>CARM1</i>

<i>AQP4</i>	<i>ASIP</i>	<i>ATP6V0A1</i>	<i>AZI2</i>	<i>BFAR</i>	<i>C1S</i>	<i>CARS</i>
<i>AQP7</i>	<i>ASM</i>	<i>ATP6V0A2</i>	<i>AZU1</i>	<i>BGLAP</i>	<i>C2orf161</i>	<i>CARTPT</i>
<i>AQP8</i>	<i>ASPA</i>	<i>ATP6V0A2</i>	<i>B2M</i>	<i>BHLHE22</i>	<i>C2CD2L</i>	<i>CASP3</i>
<i>CASP8</i>	<i>CCL28</i>	<i>CD3EAP</i>	<i>CES1</i>	<i>CLN8</i>	<i>COX15</i>	<i>CREBL2</i>
<i>CASP8AP2</i>	<i>CCL3</i>	<i>CD4</i>	<i>CETP</i>	<i>CLOCK</i>	<i>COX2</i>	<i>CRH</i>
<i>CASR</i>	<i>CCL3L1</i>	<i>CD40</i>	<i>CFB</i>	<i>CLU</i>	<i>COX3</i>	<i>CRHBP</i>
<i>CAT</i>	<i>CCL4</i>	<i>CD40LG</i>	<i>CFH</i>	<i>CLVS1</i>	<i>COX4I1</i>	<i>CRHR1</i>
<i>CAV1</i>	<i>CCL4L1</i>	<i>CD44</i>	<i>CFTR</i>	<i>CLVS2</i>	<i>COX4I2</i>	<i>CRIM1</i>
<i>CAV2</i>	<i>CCL5</i>	<i>CD58</i>	<i>CH25H</i>	<i>CMA1</i>	<i>COX5A</i>	<i>CRISPLD2</i>
<i>CAV3</i>	<i>CCL7</i>	<i>CD68</i>	<i>CHCHD4</i>	<i>CMAHP</i>	<i>COX6A1</i>	<i>CRK</i>
<i>CBL</i>	<i>CCL8</i>	<i>CD70</i>	<i>CHCHD9</i>	<i>CMIP</i>	<i>COX6A2</i>	<i>CRLF1</i>
<i>CBLB</i>	<i>CCNB1</i>	<i>CD74</i>	<i>CHD6</i>	<i>CMKLR1</i>	<i>COX6B1</i>	<i>CROT</i>
<i>CBR1</i>	<i>CCR1</i>	<i>CDC123</i>	<i>CHDH</i>	<i>CNBP</i>	<i>COX6C</i>	<i>CRP</i>
<i>CBR3</i>	<i>CCR10</i>	<i>CDC2</i>	<i>CHGA</i>	<i>CNDP1</i>	<i>COX7A1</i>	<i>CRTC2</i>
<i>CBR4</i>	<i>CCR2</i>	<i>CDC27</i>	<i>CHI3L1</i>	<i>CNDP2</i>	<i>COX7A2</i>	<i>CRY1</i>
<i>CBS</i>	<i>CCR3</i>	<i>CDC42</i>	<i>CHIA</i>	<i>CNNM2</i>	<i>COX7A2L</i>	<i>CRY2</i>
<i>CCBP2</i>	<i>CCR4</i>	<i>CDC6</i>	<i>CHMP2A</i>	<i>CNR1</i>	<i>COX7A2P2</i>	<i>CRYAB</i>
<i>CCDC121</i>	<i>CCR5</i>	<i>CDCA7L</i>	<i>CHMP3</i>	<i>CNTF</i>	<i>COX7B2</i>	<i>CRYGD</i>
<i>CCDC80</i>	<i>CCR6</i>	<i>CDH1</i>	<i>CHN2</i>	<i>CNTFR</i>	<i>COX7C</i>	<i>CRYL1</i>
<i>CCDC85B</i>	<i>CCR7</i>	<i>CDH13</i>	<i>CHODL</i>	<i>CNTN1</i>	<i>COXI</i>	<i>CRYZ</i>
<i>CCDC88A</i>	<i>CCR8</i>	<i>CDH13</i>	<i>CHPT1</i>	<i>CO1</i>	<i>CP</i>	<i>CRYZL1</i>
<i>CCDC92</i>	<i>CCR9</i>	<i>CDH2</i>	<i>CHRD</i>	<i>COI</i>	<i>CPA3</i>	<i>CSDE1</i>
<i>CCHCR1</i>	<i>CCRL1</i>	<i>CDH5</i>	<i>CHRM1</i>	<i>COII</i>	<i>CPB2</i>	<i>CSF1</i>
<i>CCK</i>	<i>CCRL2</i>	<i>CDIP1</i>	<i>CHRM3</i>	<i>COIII</i>	<i>CPE</i>	<i>CSF1R</i>
<i>CCKAR</i>	<i>CCRN4L</i>	<i>CDIPT</i>	<i>CHRM5</i>	<i>COL13A1</i>	<i>CPEB1</i>	<i>CSF2</i>
<i>CCKBR</i>	<i>CCS</i>	<i>CDK1</i>	<i>CHRNA3</i>	<i>COL1A1</i>	<i>CPEB2</i>	<i>CSF2RB</i>
<i>CCL1</i>	<i>CD14</i>	<i>CDK16</i>	<i>CHRN2</i>	<i>COL25A1</i>	<i>CPEB4</i>	<i>CSF3</i>
<i>CCL11</i>	<i>CD163</i>	<i>CDK2</i>	<i>CHRN4</i>	<i>COL4A1</i>	<i>CPN1</i>	<i>CSK</i>
<i>CCL13</i>	<i>CD1A</i>	<i>CDK5</i>	<i>CHST12</i>	<i>COL4A2</i>	<i>CPNE1</i>	<i>CSNK2A1</i>
<i>CCL14</i>	<i>CD1B</i>	<i>CDKAL1</i>	<i>CHST15</i>	<i>COL4A3BP</i>	<i>CPNE3</i>	<i>CSPG3</i>
<i>CCL15</i>	<i>CD1C</i>	<i>CDKN1B</i>	<i>CHST3</i>	<i>COL5A1</i>	<i>CPNE6</i>	<i>CSRP1</i>
<i>CCL16</i>	<i>CD1D</i>	<i>CDKN2A</i>	<i>CHUK</i>	<i>COL5A3</i>	<i>CPOX</i>	<i>CST3</i>
<i>CCL17</i>	<i>CD1E</i>	<i>CDKN2B</i>	<i>CIB1</i>	<i>COLEC12</i>	<i>CPS1</i>	<i>CTBP1</i>
<i>CCL18</i>	<i>CD226</i>	<i>CDKN3</i>	<i>CIITA</i>	<i>COMMD1</i>	<i>CPT1A</i>	<i>CTBP2</i>
<i>CCL19</i>	<i>CD24</i>	<i>CDX2</i>	<i>CKLF</i>	<i>COMMD7</i>	<i>CPT1B</i>	<i>CTF1</i>
<i>CCL2</i>	<i>CD27</i>	<i>CEBPA</i>	<i>CLCF1</i>	<i>COMP</i>	<i>CPT1C</i>	<i>CTFR</i>
<i>CCL20</i>	<i>CD276</i>	<i>CEBPB</i>	<i>CLCNKB</i>	<i>COMT</i>	<i>CPT2</i>	<i>CTGF</i>
<i>CCL21</i>	<i>CD28</i>	<i>CECR1</i>	<i>CLEC16A</i>	<i>COQ6</i>	<i>CPTP</i>	<i>CTLA4</i>
<i>CCL22</i>	<i>CD2AP</i>	<i>CEL</i>	<i>CLEC3B</i>	<i>COQ7</i>	<i>CRABP1</i>	<i>CTNNB1</i>
<i>CCL23</i>	<i>CD300A</i>	<i>CELF1</i>	<i>CLIC2</i>	<i>COQ9</i>	<i>CRABP2</i>	<i>CTNNBIP1</i>
<i>CCL24</i>	<i>CD320</i>	<i>CELSR2</i>	<i>CLIC5</i>	<i>CORIN</i>	<i>CRAT</i>	<i>CTNBL1</i>

<i>CCL25</i>	<i>CD34</i>	<i>CEMIP</i>	<i>CLIP1</i>	<i>COTL1</i>	<i>CREB1</i>	<i>CTNND1</i>
<i>CCL26</i>	<i>CD36</i>	<i>CEP104</i>	<i>CLIP2</i>	<i>COX1</i>	<i>CREB3</i>	<i>CTSB</i>
<i>CCL27</i>	<i>CD38</i>	<i>CERS6</i>	<i>CLIP3</i>	<i>COX10</i>	<i>CREBBP</i>	<i>CTSG</i>

<i>CTSH</i>	<i>CYCS</i>	<i>CYP2G1</i>	<i>DAGLB</i>	<i>DHFR</i>	<i>DONSON</i>	<i>EDA</i>
<i>CTSK</i>	<i>CYGB</i>	<i>CYP2G1P</i>	<i>DAO</i>	<i>DHFRL1</i>	<i>DPEP1</i>	<i>EDA2R</i>
<i>CTSL</i>	<i>CYLD</i>	<i>CYP2J2</i>	<i>DAPP1</i>	<i>DHODH</i>	<i>DPP4</i>	<i>EDAR</i>
<i>CTSL2</i>	<i>CYP11A1</i>	<i>CYP2R1</i>	<i>DAT1</i>	<i>DHPS</i>	<i>DPT</i>	<i>EDG2</i>
<i>CTSS</i>	<i>CYP11B1</i>	<i>CYP2S1</i>	<i>DBH</i>	<i>DHRS2</i>	<i>DPYSL3</i>	<i>EDN1</i>
<i>CTSZ</i>	<i>CYP11B2</i>	<i>CYP2U1</i>	<i>DBI</i>	<i>DHRS3</i>	<i>DPYSL5</i>	<i>EDN2</i>
<i>CUBN</i>	<i>CYP17</i>	<i>CYP2W1</i>	<i>DBP</i>	<i>DHRS4L2</i>	<i>DR1</i>	<i>EDN3</i>
<i>CUL3</i>	<i>CYP17A1</i>	<i>CYP39A1</i>	<i>DCD</i>	<i>DHRS7C</i>	<i>DRD2</i>	<i>EDNRA</i>
<i>CX3CL1</i>	<i>CYP19</i>	<i>CYP3A4</i>	<i>DCN</i>	<i>DHRS9</i>	<i>DRD3</i>	<i>EDNRB</i>
<i>CX3CR1</i>	<i>CYP19A1</i>	<i>CYP3A43</i>	<i>DCSTAMP</i>	<i>DHS</i>	<i>DRD4</i>	<i>EEF1A2</i>
<i>CXCL1</i>	<i>CYP1A1</i>	<i>CYP3A5</i>	<i>DDAH1</i>	<i>DHTKD1</i>	<i>DRD5</i>	<i>EEF1B2P2</i>
<i>CXCL10</i>	<i>CYP1A2</i>	<i>CYP3A7</i>	<i>DDAH2</i>	<i>DHX30</i>	<i>DROSHA</i>	<i>EEF2K</i>
<i>CXCL11</i>	<i>CYP1B1</i>	<i>CYP46A1</i>	<i>DDB2</i>	<i>DHX34</i>	<i>DSG1</i>	<i>EFCAB4B</i>
<i>CXCL12</i>	<i>CYP20A1</i>	<i>CYP4A11</i>	<i>DDC</i>	<i>DIABLO</i>	<i>DSPP</i>	<i>EFNA5</i>
<i>CXCL13</i>	<i>CYP21</i>	<i>CYP4A22</i>	<i>DDIAS</i>	<i>DIANPH</i>	<i>DUOX1</i>	<i>EGF</i>
<i>CXCL14</i>	<i>CYP21A2</i>	<i>CYP4B1</i>	<i>DDIT4</i>	<i>DIO1</i>	<i>DUOX2</i>	<i>EGFR</i>
<i>CXCL16</i>	<i>CYP21B</i>	<i>CYP4F11</i>	<i>DDO</i>	<i>DIO2</i>	<i>DUOXA1</i>	<i>EGLN1</i>
<i>CXCL2</i>	<i>CYP24A1</i>	<i>CYP4F12</i>	<i>DDX1</i>	<i>DKK1</i>	<i>DUS1L</i>	<i>EGLN2</i>
<i>CXCL3</i>	<i>CYP26A1</i>	<i>CYP4F2</i>	<i>DDX23</i>	<i>DKKL1</i>	<i>DUS2</i>	<i>EGLN3</i>
<i>CXCL5</i>	<i>CYP26B1</i>	<i>CYP4F22</i>	<i>DDX60L</i>	<i>DLAT</i>	<i>DUS2L</i>	<i>EGR1</i>
<i>CXCL6</i>	<i>CYP26C1</i>	<i>CYP4F3</i>	<i>DECRI</i>	<i>DLD</i>	<i>DUS3L</i>	<i>EHBP1</i>
<i>CXCL8</i>	<i>CYP27A1</i>	<i>CYP4F8</i>	<i>DECRI2</i>	<i>DLG3</i>	<i>DUS4L</i>	<i>EHD1</i>
<i>CXCL9</i>	<i>CYP27B1</i>	<i>CYP4V2</i>	<i>DEFA1</i>	<i>DLG4</i>	<i>DUSP1</i>	<i>EHHADH</i>
<i>CXCR1</i>	<i>CYP27C1</i>	<i>CYP4X1</i>	<i>DEFA1B</i>	<i>DMD</i>	<i>DUSP9</i>	<i>EHMT1</i>
<i>CXCR2</i>	<i>CYP2A13</i>	<i>CYP4Z1</i>	<i>DEFB1</i>	<i>DMPK</i>	<i>DYR</i>	<i>EIF2AK1</i>
<i>CXCR3</i>	<i>CYP2A6</i>	<i>CYP4Z2P</i>	<i>DEFB114</i>	<i>DMWD</i>	<i>DYRK1B</i>	<i>EIF2AK3</i>
<i>CXCR4</i>	<i>CYP2A6V2</i>	<i>CYP51A1</i>	<i>DEGS1</i>	<i>DNAH10</i>	<i>DYSF</i>	<i>EIF2B4</i>
<i>CXCR5</i>	<i>CYP2A7</i>	<i>CYP51A1</i>	<i>DEGS2</i>	<i>DNAJA1</i>	<i>DYT10</i>	<i>EIF4B</i>
<i>CXCR6</i>	<i>CYP2B</i>	<i>CYP7A1</i>	<i>DENND4C</i>	<i>DNAJA3</i>	<i>E2F1</i>	<i>EIF4E</i>
<i>CYB</i>	<i>CYP2B6</i>	<i>CYP7A1</i>	<i>DFFB</i>	<i>DNAJC27</i>	<i>EBF2</i>	<i>EIF4EBP1</i>
<i>CYB561</i>	<i>CYP2B7</i>	<i>CYP7B1</i>	<i>DGAT1</i>	<i>DNAJC5G</i>	<i>EBI2</i>	<i>EIF4EBP2</i>
<i>CYB5A</i>	<i>CYP2C</i>	<i>CYP8B1</i>	<i>DGAT2</i>	<i>DNLZ</i>	<i>EBI3</i>	<i>EIF4G1</i>
<i>CYB5B</i>	<i>CYP2C18</i>	<i>CYR61</i>	<i>DGIC</i>	<i>DNM3</i>	<i>EBP</i>	<i>EIF5A2</i>
<i>CYB5D1</i>	<i>CYP2C19</i>	<i>CYTB</i>	<i>DGKA</i>	<i>DNTT</i>	<i>ECE1</i>	<i>ELA2</i>
<i>CYB5D2</i>	<i>CYP2C8</i>	<i>CYTH3</i>	<i>DGKB</i>	<i>DOC2A</i>	<i>ECH1</i>	<i>ELANE</i>
<i>CYB5R3</i>	<i>CYP2C9</i>	<i>D2HGDH</i>	<i>DGKD</i>	<i>DOC2B</i>	<i>ECHS1</i>	<i>ELK1</i>
<i>CYB5R4</i>	<i>CYP2D6</i>	<i>DAB2</i>	<i>DGKG</i>	<i>DOCK7</i>	<i>ECI1</i>	<i>ELMO1</i>
<i>CYBA</i>	<i>CYP2D7</i>	<i>DAB2IP</i>	<i>DGKK</i>	<i>DOHH</i>	<i>ECI2</i>	<i>ELN</i>

<i>CYBB</i>	<i>CYP2D7P1</i>	<i>DACT1</i>	<i>DHCR24</i>	<i>DOK1</i>	<i>ECM1</i>	<i>ELOVL1</i>
<i>CYBRD1</i>	<i>CYP2E1</i>	<i>DAG1</i>	<i>DHCR7</i>	<i>DOK2</i>	<i>ECM2</i>	<i>ELOVL2</i>
<i>CYC1</i>	<i>CYP2F1</i>	<i>DAGLA</i>	<i>DHDDS</i>	<i>DOK7</i>	<i>ECT2</i>	<i>ELOVL3</i>
<i>ELOVL4</i>	<i>ESM1</i>	<i>FADS6</i>	<i>FER</i>	<i>FLJ00307</i>	<i>FOXO1</i>	<i>GC</i>
<i>ELOVL5</i>	<i>ESR1</i>	<i>FAF1</i>	<i>FERMT2</i>	<i>FLJ00336</i>	<i>FoxO3</i>	<i>GCAT</i>
<i>ELOVL6</i>	<i>ESR2</i>	<i>FAIM2</i>	<i>FES</i>	<i>FLJ00380</i>	<i>FOXO4</i>	<i>GCDH</i>
<i>ELOVL7</i>	<i>ESYT1</i>	<i>FAM132A</i>	<i>FFAR1</i>	<i>FLJ16008</i>	<i>FOXP3</i>	<i>GCG</i>
<i>EMILIN1</i>	<i>ESYT2</i>	<i>FAM13A</i>	<i>FFAR2</i>	<i>FLJ20551</i>	<i>FRMD3</i>	<i>GCGR</i>
<i>EMP2</i>	<i>ESYT3</i>	<i>FAM213B</i>	<i>FFAR3</i>	<i>FLJ20701</i>	<i>FRMPD4</i>	<i>GCHI</i>
<i>EMR2</i>	<i>ETFDH</i>	<i>FAM21C</i>	<i>FFAR4</i>	<i>FLJ22222</i>	<i>FRS2</i>	<i>GCK</i>
<i>END</i>	<i>ETHE1</i>	<i>FAM3D</i>	<i>FGA</i>	<i>FLJ25006</i>	<i>FRZB</i>	<i>GCKR</i>
<i>ENG</i>	<i>ETSI</i>	<i>FAM57B</i>	<i>FGB</i>	<i>FLJ30934</i>	<i>FSHR</i>	<i>GCLC</i>
<i>ENO1</i>	<i>ETV5</i>	<i>FAM84A</i>	<i>FGF1</i>	<i>FLJ33641</i>	<i>FST</i>	<i>GCLM</i>
<i>ENO2</i>	<i>EVA1C</i>	<i>FANCC</i>	<i>FGF10</i>	<i>FLJ37953</i>	<i>FSTL1</i>	<i>GFER</i>
<i>ENO3</i>	<i>EXOC1</i>	<i>FANCD2</i>	<i>FGF12</i>	<i>FLNA</i>	<i>FTCD</i>	<i>GFPT1</i>
<i>ENPEP</i>	<i>EXOSC4</i>	<i>FANCL</i>	<i>FGF14</i>	<i>FLNB</i>	<i>FTCDNL1</i>	<i>GFRA1</i>
<i>ENPP1</i>	<i>EXT2</i>	<i>FAR1</i>	<i>FGF16</i>	<i>FLOT2</i>	<i>FTO</i>	<i>GFRA2</i>
<i>ENPP2</i>	<i>EXT3</i>	<i>FAR2</i>	<i>FGF17</i>	<i>FLT1</i>	<i>FURIN</i>	<i>GFRA4</i>
<i>ENPP3</i>	<i>EZH2</i>	<i>FAS</i>	<i>FGF18</i>	<i>FLT4</i>	<i>FXN</i>	<i>GGCT</i>
<i>ENPP7</i>	<i>F10</i>	<i>FASLG</i>	<i>FGF19</i>	<i>FLVCR2</i>	<i>FXYD2</i>	<i>GGCX</i>
<i>ENSA</i>	<i>F11</i>	<i>FASN</i>	<i>FGF2</i>	<i>FMO1</i>	<i>FYB</i>	<i>GGPPS</i>
<i>EP300</i>	<i>F11R</i>	<i>FAT1</i>	<i>FGF20</i>	<i>FMO2</i>	<i>FYN</i>	<i>GGPS1</i>
<i>EPAS1</i>	<i>F12</i>	<i>FAT3</i>	<i>FGF21</i>	<i>FMO3</i>	<i>G3BP2</i>	<i>GGT1</i>
<i>EPHA2</i>	<i>F13A1</i>	<i>FAXDC2</i>	<i>FGF22</i>	<i>FMO4</i>	<i>G6B</i>	<i>GGT2</i>
<i>EPHA5</i>	<i>F2</i>	<i>FBLN5</i>	<i>FGF23</i>	<i>FMO5</i>	<i>G6PC</i>	<i>GGT3P</i>
<i>EPHB2</i>	<i>F2R</i>	<i>FBLN7</i>	<i>FGF3</i>	<i>FMO6P</i>	<i>G6PC2</i>	<i>GGT5</i>
<i>EPHX2</i>	<i>F2RL1</i>	<i>FBP1</i>	<i>FGF4</i>	<i>FN1</i>	<i>G6PC3</i>	<i>GGT6</i>
<i>EPO</i>	<i>F2RL2</i>	<i>FBP2</i>	<i>FGF5</i>	<i>FN3K</i>	<i>G6PD</i>	<i>GGT7</i>
<i>EPOR</i>	<i>F3</i>	<i>FBXO38</i>	<i>FGF6</i>	<i>FNDC3B</i>	<i>GAB1</i>	<i>GGTA1P</i>
<i>EPX</i>	<i>F5</i>	<i>FBXO46</i>	<i>FGF7</i>	<i>FNDC4</i>	<i>GAB2</i>	<i>GGTLC1</i>
<i>ERAP1</i>	<i>F7</i>	<i>FBXW11</i>	<i>FGF8</i>	<i>FNDC5</i>	<i>GAD1</i>	<i>GGTLC2</i>
<i>ERAP2</i>	<i>F8</i>	<i>FBXW7</i>	<i>FGF9</i>	<i>FNTB</i>	<i>GAD2</i>	<i>GGTLC3</i>
<i>ERBB2</i>	<i>FA2H</i>	<i>FCER1A</i>	<i>FGFBP1</i>	<i>FOLR1</i>	<i>GAL3ST3</i>	<i>GHI</i>
<i>ERBB3</i>	<i>FAAH</i>	<i>FCER1G</i>	<i>FGFBP3</i>	<i>FOLR2</i>	<i>GAL3ST4</i>	<i>GHR</i>
<i>ERCC6</i>	<i>FABP1</i>	<i>FCHO2</i>	<i>FGFR1</i>	<i>FOLR3</i>	<i>GALNT2</i>	<i>GHRH</i>
<i>ERG1</i>	<i>FABP2</i>	<i>FCHSD2</i>	<i>FGFR2</i>	<i>FOLR4</i>	<i>GAPD</i>	<i>GHRHR</i>
<i>ERLIN1</i>	<i>FABP3</i>	<i>FCRL3</i>	<i>FGFR3</i>	<i>FOS</i>	<i>GAPDH</i>	<i>GHRL</i>
<i>ERN1</i>	<i>FABP4</i>	<i>FCRL6</i>	<i>FGFR4</i>	<i>FOSB</i>	<i>GAPDHS</i>	<i>GHSR</i>
<i>ERO1L</i>	<i>FABP5</i>	<i>FDFT1</i>	<i>FGFRL1</i>	<i>FOSL1</i>	<i>GAS6</i>	<i>GIF</i>
<i>ERO1LB</i>	<i>FADD</i>	<i>FDPS</i>	<i>FGG</i>	<i>FOXA2</i>	<i>GATA2</i>	<i>GIGYF1</i>
<i>ERV3-1</i>	<i>FADS1</i>	<i>FDXR</i>	<i>FGR</i>	<i>FOXA3</i>	<i>GATA3</i>	<i>GIGYF2</i>

<i>ERVFRD-1</i>	<i>FADS2</i>	<i>FECH</i>	<i>FIGF</i>	<i>FOXC2</i>	<i>GATA4</i>	<i>GIMAP5</i>
<i>ERVK-18</i>	<i>FADS2P1</i>	<i>FEM1B</i>	<i>FKBP1A</i>	<i>FOXMI</i>	<i>GBA</i>	<i>GIP</i>
<i>ERVW-1</i>	<i>FADS3</i>	<i>FEN1</i>	<i>FKBP1B</i>	<i>FOXN3</i>	<i>GBF1</i>	<i>GIPC1</i>
<i>GIPR</i>	<i>GPC3</i>	<i>GRIK5</i>	<i>HABP2</i>	<i>HDAC9</i>	<i>HK2</i>	<i>HPR</i>
<i>GJA1</i>	<i>GPC4</i>	<i>GRIN3A</i>	<i>HACD1</i>	<i>HDGF</i>	<i>HK3</i>	<i>HPSE2</i>
<i>GJA4</i>	<i>GPC5</i>	<i>GRK4</i>	<i>HACD2</i>	<i>HDLBP</i>	<i>HKDC1</i>	<i>HPX</i>
<i>GJA5</i>	<i>GPC6</i>	<i>GRK5</i>	<i>HACD3</i>	<i>HDLC3</i>	<i>HLA-A</i>	<i>HRAS</i>
<i>GJB2</i>	<i>GPD1</i>	<i>GRXCR1</i>	<i>HACL1</i>	<i>HDLCQ1</i>	<i>HLA-B</i>	<i>HRASLS</i>
<i>GJB6</i>	<i>GPD1L</i>	<i>GSK3A</i>	<i>HADH</i>	<i>HEBP1</i>	<i>HLA-C</i>	<i>HRASLS3</i>
<i>GK</i>	<i>GPD2</i>	<i>GSK3B</i>	<i>HADHA</i>	<i>HEBP2</i>	<i>HLA-DPA1</i>	<i>HRG</i>
<i>GLIS3</i>	<i>GPER1</i>	<i>GSN</i>	<i>HADHB</i>	<i>HEL-75</i>	<i>HLA-DPB1</i>	<i>HRH3</i>
<i>GLO1</i>	<i>GPI</i>	<i>GSR</i>	<i>HAGH</i>	<i>HEL-S-101</i>	<i>HLA-DQA1</i>	<i>HRI</i>
<i>GLRA1</i>	<i>GPIHBP1</i>	<i>GSS</i>	<i>HAGHL</i>	<i>HEL-S-102</i>	<i>HLA-DQA2</i>	<i>HS1BP3</i>
<i>GLRX</i>	<i>GPLD1</i>	<i>GSTA1</i>	<i>HAMP</i>	<i>HEL-S-128m</i>	<i>HLA-DQB1</i>	<i>HS3ST5</i>
<i>GLRX2</i>	<i>GPN1</i>	<i>GSTA2</i>	<i>HAO1</i>	<i>HEL-S-132P</i>	<i>HLA-DQB2</i>	<i>HSD11B1</i>
<i>GLRX3</i>	<i>GPNMB</i>	<i>GSTK1</i>	<i>HAO2</i>	<i>HEL-S-270</i>	<i>HLA-DRA</i>	<i>HSD11B2</i>
<i>GLS2</i>	<i>GPR101</i>	<i>GSTM1</i>	<i>HAPLN1</i>	<i>HEL-S-274</i>	<i>HLA-DRB1</i>	<i>HSD17B1</i>
<i>GLTP</i>	<i>GPR119</i>	<i>GSTM2</i>	<i>HAPLN2</i>	<i>HEL-S-2a</i>	<i>HLA-DRB3</i>	<i>HSD17B12</i>
<i>GLTPD1</i>	<i>GPR12</i>	<i>GSTM3</i>	<i>HAPLN3</i>	<i>HEL-S-42</i>	<i>HLA-DRB4</i>	<i>HSD17B4</i>
<i>GLTPD2</i>	<i>GPR156</i>	<i>GSTM4</i>	<i>HAPLN4</i>	<i>HEL-S-44</i>	<i>HLA-DRB5</i>	<i>HSD17B6</i>
<i>GLUD1</i>	<i>GPR17</i>	<i>GSTM5</i>	<i>HAS2</i>	<i>HEL-S-49</i>	<i>HLA-E</i>	<i>HSD17B7</i>
<i>GLUL</i>	<i>GPR183</i>	<i>GSTO1</i>	<i>HAVCR1</i>	<i>HEL-S-51</i>	<i>HLCS</i>	<i>HSD17B8</i>
<i>GLYCTK</i>	<i>GPR30</i>	<i>GSTO2</i>	<i>HBA1</i>	<i>HEL-S-64p</i>	<i>HMG20A</i>	<i>HSD3B1</i>
<i>GLYR1</i>	<i>GPR37</i>	<i>GSTP1</i>	<i>HBA2</i>	<i>HEL-S-67p</i>	<i>HMGA2</i>	<i>HSD3B2</i>
<i>GMDS</i>	<i>GPR37L1</i>	<i>GSTT1</i>	<i>HBB</i>	<i>HEL-S-7</i>	<i>HMGB1</i>	<i>HSD3B7</i>
<i>GMPPB</i>	<i>GPR68</i>	<i>GSTZ1</i>	<i>HBD</i>	<i>HEL-S-75p</i>	<i>HMGCL</i>	<i>HSF4</i>
<i>GMPR2</i>	<i>GPRC5B</i>	<i>GTF2I</i>	<i>HBE1</i>	<i>HEL-S-78p</i>	<i>HMGCR</i>	<i>HSIL5R3</i>
<i>GNAO1</i>	<i>GPSM1</i>	<i>GTF3A</i>	<i>HBEGF</i>	<i>HEL-S-97n</i>	<i>HMGCS1</i>	<i>HSP90B1</i>
<i>GNAS</i>	<i>GPX1</i>	<i>GTF3C2</i>	<i>HBG1</i>	<i>HEL30</i>	<i>HMGCS2</i>	<i>HSPA14</i>
<i>GNB1</i>	<i>GPX2</i>	<i>GUCA2B</i>	<i>HBG2</i>	<i>HERC2</i>	<i>HMGIC</i>	<i>HSPA1A</i>
<i>GNB2</i>	<i>GPX3</i>	<i>GUCY1A2</i>	<i>HBM</i>	<i>HEY2</i>	<i>HMGN3</i>	<i>HSPA1L</i>
<i>GNB2L1</i>	<i>GPX4</i>	<i>GUCY1A3</i>	<i>HBQ1</i>	<i>HFE</i>	<i>HMMR</i>	<i>HSPA4</i>
<i>GNB3</i>	<i>GPX5</i>	<i>GUCY1B2</i>	<i>HBZ</i>	<i>HGD</i>	<i>HMOX1</i>	<i>HSPB1</i>
<i>GNG2</i>	<i>GPX6</i>	<i>GUCY1B3</i>	<i>HCA64</i>	<i>HGF</i>	<i>HMOX2</i>	<i>HSPB3</i>
<i>GNL3</i>	<i>GPX7</i>	<i>GUP1</i>	<i>HCAR2</i>	<i>HHATL</i>	<i>HNF1A</i>	<i>HSPD1</i>
<i>GNMT</i>	<i>GPX8</i>	<i>GYLTL1B</i>	<i>HCCS</i>	<i>HHEX</i>	<i>HNF1B</i>	<i>HT</i>
<i>GNPDA2</i>	<i>GRB10</i>	<i>GYP A</i>	<i>HCN1</i>	<i>HHIPL1</i>	<i>HNF4A</i>	<i>HTR2A</i>
<i>GOLPH3</i>	<i>GRB14</i>	<i>GYPB</i>	<i>HCN2</i>	<i>HIBADH</i>	<i>HO1</i>	<i>HTR2C</i>
<i>GOLPH3L</i>	<i>GRB2</i>	<i>GYPE</i>	<i>HCN3</i>	<i>HIF1A</i>	<i>HOXB5</i>	<i>HTRA2</i>
<i>GOT1</i>	<i>GRB7</i>	<i>GYS1</i>	<i>HCN4</i>	<i>HIP1</i>	<i>HOXC13</i>	<i>HuSAA1g</i>
<i>GOT2</i>	<i>GREM1</i>	<i>GYS2</i>	<i>HCP1</i>	<i>HIP1R</i>	<i>HP</i>	<i>HYAL1</i>

<i>GP1BA</i>	<i>GREM2</i>	<i>HIFX</i>	<i>HDAC4</i>	<i>HIPK1</i>	<i>HPD</i>	<i>HYAL2</i>
<i>GPC1</i>	<i>GRHPR</i>	<i>H6PD</i>	<i>HDAC5</i>	<i>HIRA</i>	<i>HPGD</i>	<i>HYAL3</i>
<i>GPC2</i>	<i>GRID1</i>	<i>HAAO</i>	<i>HDAC6</i>	<i>HK1</i>	<i>HPGDS</i>	<i>HYOU1</i>

<i>IAPP</i>	<i>IFNAR2</i>	<i>IL17RA</i>	<i>IL4</i>	<i>ISL1</i>	<i>KCNH8</i>	<i>KLB</i>
<i>IARS</i>	<i>IFNB1</i>	<i>IL17RC</i>	<i>IL4R</i>	<i>ITCH</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>KLF14</i>
<i>ICAI</i>	<i>IFNE</i>	<i>IL18</i>	<i>IL5</i>	<i>ITGA1</i>	<i>KCNJ11</i>	<i>KLF2</i>
<i>ICAM1</i>	<i>IFNG</i>	<i>IL18BP</i>	<i>IL5RA</i>	<i>ITGA2</i>	<i>KCNJ2</i>	<i>KLF4</i>
<i>ICOS</i>	<i>IFNGR1</i>	<i>IL18R1</i>	<i>IL6</i>	<i>ITGA2B</i>	<i>KCNJ4</i>	<i>KLF5</i>
<i>ID2</i>	<i>IFNGR2</i>	<i>IL18RAP</i>	<i>IL6R</i>	<i>ITGA3</i>	<i>KCNK4</i>	<i>KLHL3</i>
<i>ID4</i>	<i>IFNK</i>	<i>IL1A</i>	<i>IL6ST</i>	<i>ITGA5</i>	<i>KCNK5</i>	<i>KLK1</i>
<i>IDDM10</i>	<i>IFNL1</i>	<i>IL1B</i>	<i>IL7</i>	<i>ITGA6</i>	<i>KCNK6</i>	<i>KLKB1</i>
<i>IDDM13</i>	<i>IFNW1</i>	<i>IL1F10</i>	<i>IL7R</i>	<i>ITGAM</i>	<i>KCNMA1</i>	<i>KMO</i>
<i>IDDM15</i>	<i>IFT172</i>	<i>IL1R1</i>	<i>IL8</i>	<i>ITGAV</i>	<i>KCNMB1</i>	<i>KNG1</i>
<i>IDDM2</i>	<i>IGF1</i>	<i>IL1R2</i>	<i>IL8RB</i>	<i>ITGB1</i>	<i>KCNN4</i>	<i>KPNA4</i>
<i>IDDM4</i>	<i>IGF1R</i>	<i>IL1RAP</i>	<i>IL9</i>	<i>ITGB2</i>	<i>KCNQ1</i>	<i>KRAS</i>
<i>IDDM6</i>	<i>IGF2</i>	<i>IL1RAPL2</i>	<i>IL9R</i>	<i>ITGB3</i>	<i>KCTD14</i>	<i>KREMEN1</i>
<i>IDDM7</i>	<i>IGF2BP2</i>	<i>IL1RL1</i>	<i>ILDR1</i>	<i>ITIH1</i>	<i>KCTD15</i>	<i>KRIT1</i>
<i>IDDM8</i>	<i>IGF2R</i>	<i>IL1RL2</i>	<i>ILVBL</i>	<i>ITIH2</i>	<i>KDM4A</i>	<i>KRT1</i>
<i>IDE</i>	<i>IGFBP1</i>	<i>IL1RN</i>	<i>IMPDH</i>	<i>ITIH3</i>	<i>KDM4B</i>	<i>KRT18</i>
<i>IDH1</i>	<i>IGFBP2</i>	<i>IL2</i>	<i>IMPDH1</i>	<i>ITIH4</i>	<i>KDM4E</i>	<i>KRT8</i>
<i>IDH2</i>	<i>IGFBP4</i>	<i>IL20</i>	<i>IMPDH2</i>	<i>ITIH4</i>	<i>KDM5A</i>	<i>KRTCAP3</i>
<i>IDH3A</i>	<i>IGHA1</i>	<i>IL20RB</i>	<i>IMPG2</i>	<i>ITPR1</i>	<i>KDM5B</i>	<i>LAD1</i>
<i>IDH3B</i>	<i>IGHA2</i>	<i>IL21</i>	<i>ING2</i>	<i>ITPR2</i>	<i>KDM5D</i>	<i>LAMA4</i>
<i>IDH3G</i>	<i>IGHD1-14</i>	<i>IL21R</i>	<i>INHBB</i>	<i>ITPR3</i>	<i>KDM6A</i>	<i>LAMB3</i>
<i>IDI1</i>	<i>IGHD1-7</i>	<i>IL22</i>	<i>INHBC</i>	<i>IVD</i>	<i>KDM6B</i>	<i>LAMC2</i>
<i>IDI2</i>	<i>IGHM</i>	<i>IL22RA1</i>	<i>INPP5D</i>	<i>IYD</i>	<i>KDR</i>	<i>LANCL1</i>
<i>IDO1</i>	<i>IGJ</i>	<i>IL22RA2</i>	<i>INPP5K</i>	<i>JAG1</i>	<i>KIAA0863</i>	<i>LANCL2</i>
<i>IDO2</i>	<i>IGL</i>	<i>IL23A</i>	<i>INS</i>	<i>JAK1</i>	<i>KIAA1462</i>	<i>LAYN</i>
<i>IER3</i>	<i>IkB<math>\alpha</math></i>	<i>IL23R</i>	<i>INSIG1</i>	<i>JAK2</i>	<i>KIF11</i>	<i>LBP</i>
<i>IFIH1</i>	<i>IKBKAP</i>	<i>IL25</i>	<i>INSIG2</i>	<i>JAK3</i>	<i>KIF16B</i>	<i>LBR</i>
<i>IFNA1</i>	<i>IKBKB</i>	<i>IL27</i>	<i>INSM2</i>	<i>JAM3</i>	<i>KIF21A</i>	<i>LCAT</i>
<i>IFNA10</i>	<i>IKBKG</i>	<i>IL27RA</i>	<i>INSR</i>	<i>JARID1C</i>	<i>KIF9</i>	<i>LCK</i>
<i>IFNA13</i>	<i>IL10</i>	<i>IL28B</i>	<i>IPCEF1</i>	<i>JAZF1</i>	<i>KIR2DL1</i>	<i>LCN1</i>
<i>IFNA14</i>	<i>IL10RA</i>	<i>IL2RA</i>	<i>IPF1</i>	<i>JDP2</i>	<i>KIR2DL3</i>	<i>LCN12</i>
<i>IFNA16</i>	<i>IL10RB</i>	<i>IL2RB</i>	<i>IQCK</i>	<i>JMJD1C</i>	<i>KIR2DL5A</i>	<i>LCN2</i>
<i>IFNA17</i>	<i>IL11</i>	<i>IL2RG</i>	<i>IQGAP1</i>	<i>JPH2</i>	<i>KIR2DS1</i>	<i>LCP1</i>
<i>IFNA2</i>	<i>IL12A</i>	<i>IL3</i>	<i>IQGAP2</i>	<i>JUN</i>	<i>KIR2DS3</i>	<i>LCT</i>
<i>IFNA21</i>	<i>IL12B</i>	<i>IL34</i>	<i>IRAK1</i>	<i>JUP</i>	<i>KIR2DS4</i>	<i>LDHA</i>
<i>IFNA4</i>	<i>IL12RB1</i>	<i>IL36A</i>	<i>IRAK4</i>	<i>KAL1</i>	<i>KIR2DS5</i>	<i>LDHAL6A</i>
<i>IFNA5</i>	<i>IL13</i>	<i>IL36B</i>	<i>IRG1</i>	<i>KAT2B</i>	<i>KIR3DL3</i>	<i>LDHB</i>
<i>IFNA6</i>	<i>IL13RA1</i>	<i>IL36G</i>	<i>IRS1</i>	<i>KBKB</i>	<i>KIR3DS1</i>	<i>LDHC</i>

<i>IFNA7</i>	<i>IL15</i>	<i>IL36RN</i>	<i>IRS2</i>	<i>KBTBD4</i>	<i>KISS1R</i>	<i>LDLR</i>
<i>IFNA8</i>	<i>IL17A</i>	<i>IL37</i>	<i>IRS4</i>	<i>KCNAB1</i>	<i>KITLG</i>	<i>LDLRAP1</i>
<i>IFNAR1</i>	<i>IL17F</i>	<i>IL3RA</i>	<i>IRX5</i>	<i>KCNC2</i>	<i>KL</i>	<i>LEFTY1</i>

---

<i>LEFTY2</i>	<i>LOC57149</i>	<i>LTF</i>	<i>MARK1</i>	<i>MGEA5</i>	<i>MRAS</i>	<i>MYH11</i>
<i>LEP</i>	<i>LOC728835</i>	<i>LUM</i>	<i>MASTL</i>	<i>MGLL</i>	<i>MRGPRX1</i>	<i>MYH9</i>
<i>LEPR</i>	<i>LOC89944</i>	<i>LXN</i>	<i>MB</i>	<i>MGMT</i>	<i>MRPL33</i>	<i>MYL1</i>
<i>LEPRE1</i>	<i>LONP1</i>	<i>LY86</i>	<i>MBL2</i>	<i>MGST1</i>	<i>MRPS12</i>	<i>MYL7</i>
<i>LEPREL1</i>	<i>LOX</i>	<i>LYN</i>	<i>MC1R</i>	<i>MGST2</i>	<i>MS</i>	<i>MYLK3</i>
<i>LEPREL2</i>	<i>LOX2</i>	<i>LYPLAL1</i>	<i>MC2R</i>	<i>MGST3</i>	<i>MS4A2</i>	<i>MYLPF</i>
<i>LEPROT</i>	<i>LOXL3</i>	<i>LYPLAL1</i>	<i>MC3R</i>	<i>MIA3</i>	<i>MSD</i>	<i>MYO10</i>
<i>LGALS1</i>	<i>LPA</i>	<i>LYST</i>	<i>MC4R</i>	<i>MICA</i>	<i>MSMO1</i>	<i>MYO16</i>
<i>LGALS8</i>	<i>LPAL2</i>	<i>LYVE1</i>	<i>MCAM</i>	<i>MICAL1</i>	<i>MSR1</i>	<i>MYO18B</i>
<i>LGALS9</i>	<i>LPAR1</i>	<i>MADD</i>	<i>MCAT</i>	<i>MICAL2</i>	<i>MSRA</i>	<i>MYO1B</i>
<i>LGP2</i>	<i>LPAR3</i>	<i>MAF</i>	<i>MCCC1</i>	<i>MICAL3</i>	<i>MSRB1</i>	<i>MYO1E</i>
<i>LGR4</i>	<i>LPIN1</i>	<i>MANF</i>	<i>MCEE</i>	<i>MICALL1</i>	<i>MSRB2</i>	<i>MYO1G</i>
<i>LGR5</i>	<i>LPIN2</i>	<i>MAOA</i>	<i>MCHR1</i>	<i>MIDN</i>	<i>MSRB3</i>	<i>MYO5A</i>
<i>LIAS</i>	<i>LPIN3</i>	<i>MAP1LC3A</i>	<i>MCL1</i>	<i>MIF</i>	<i>MST161</i>	<i>MYO5B</i>
<i>LIF</i>	<i>LPL</i>	<i>MAP2</i>	<i>MCP-3</i>	<i>MIOX</i>	<i>MSTN</i>	<i>MYOF</i>
<i>LIFR</i>	<i>LPO</i>	<i>MAP2K1</i>	<i>MCP1</i>	<i>MIR16</i>	<i>MSX2</i>	<i>MYOHD1</i>
<i>LIG1</i>	<i>LRAT</i>	<i>MAP2K2</i>	<i>MCTP1</i>	<i>MITD1</i>	<i>MT-CO1</i>	<i>MYOZ2</i>
<i>LILRB1</i>	<i>LRBA</i>	<i>MAP2K3</i>	<i>MCTP2</i>	<i>MKKS</i>	<i>MT3</i>	<i>MYRF</i>
<i>LILRB2</i>	<i>LRG1</i>	<i>MAP2K4</i>	<i>MCU</i>	<i>MLC1</i>	<i>MTCH2</i>	<i>MYRIP</i>
<i>LIMK2</i>	<i>LRP</i>	<i>MAP2K5</i>	<i>MDH1</i>	<i>MLH1</i>	<i>MTHFD1</i>	<i>NACAIS4</i>
<i>LIN28B</i>	<i>LRP1</i>	<i>MAP2K7</i>	<i>MDH1B</i>	<i>MLN</i>	<i>MTHFD1L</i>	<i>NADH2</i>
<i>LIN7C</i>	<i>LRP12</i>	<i>MAP3K1</i>	<i>MDH2</i>	<i>MLST8</i>	<i>MTHFD2</i>	<i>NADH3</i>
<i>LINC00914</i>	<i>LRP1B</i>	<i>MAP3K14</i>	<i>MDK</i>	<i>MLSTD1</i>	<i>MTHFD2L</i>	<i>NADH4</i>
<i>LINC01193</i>	<i>LRP5</i>	<i>MAP3K5</i>	<i>MDM2</i>	<i>MLXIPL</i>	<i>MTHFR</i>	<i>NADH4L</i>
<i>LINGO2</i>	<i>LRP6</i>	<i>MAP3K5</i>	<i>ME3</i>	<i>MLYCD</i>	<i>MTHFS</i>	<i>NADH5</i>
<i>LIPA</i>	<i>LRP8</i>	<i>MAP3K8</i>	<i>MECOM</i>	<i>MMAA</i>	<i>MTIF3</i>	<i>NADH6</i>
<i>LIPC</i>	<i>LRPAP1</i>	<i>MAP4K2</i>	<i>MECP2</i>	<i>MMAB</i>	<i>MTL5</i>	<i>NAGA</i>
<i>LIPE</i>	<i>LRPPRC</i>	<i>MAP4K4</i>	<i>MECR</i>	<i>MMACHC</i>	<i>MTM1</i>	<i>NALCN</i>
<i>LIPF</i>	<i>LRRFIP1</i>	<i>MAP6</i>	<i>MEDAG</i>	<i>MME</i>	<i>MTMR9</i>	<i>NAMPT</i>
<i>LIPG</i>	<i>LRRK2</i>	<i>MAPK1</i>	<i>MELK</i>	<i>MMP1</i>	<i>MTNR1B</i>	<i>NANOS3</i>
<i>LIPH</i>	<i>LSP1</i>	<i>MAPK14</i>	<i>MER5</i>	<i>MMP11</i>	<i>MTOR</i>	<i>NAPEPLD</i>
<i>LIPI</i>	<i>LSR</i>	<i>MAPK3</i>	<i>MESDC2</i>	<i>MMP2</i>	<i>MTR</i>	<i>NAT2</i>
<i>LIPT2</i>	<i>LSS</i>	<i>MAPK7</i>	<i>MET</i>	<i>MMP3</i>	<i>MTRR</i>	<i>NAV2</i>
<i>LITAF</i>	<i>LTA</i>	<i>MAPK8</i>	<i>METRNL</i>	<i>MMP9</i>	<i>MTTP</i>	<i>NBAS</i>
<i>LMBRD1</i>	<i>LTA4H</i>	<i>MAPK8IP1</i>	<i>MFAP5</i>	<i>MMSADHA</i>	<i>MUT</i>	<i>NBEA</i>
<i>LMNA</i>	<i>LTB</i>	<i>MAPK9</i>	<i>MFGE8</i>	<i>MOK</i>	<i>MVD</i>	<i>NBEAL2</i>
<i>LMO3</i>	<i>LTB4DH</i>	<i>MAPKAP1</i>	<i>MFN2</i>	<i>MOXD1</i>	<i>MVK</i>	<i>NCALD</i>
<i>LOC100509457</i>	<i>LTBP2</i>	<i>MAPKAPK2</i>	<i>MFSD2A</i>	<i>MOXD2P</i>	<i>MVP</i>	<i>NCAN</i>

<i>LOC150223</i>	<i>LTBP3</i>	<i>MAPKAPK3</i>	<i>MGAT1</i>	<i>MPO</i>	<i>MYBPC3</i>	<i>NCF1</i>
<i>LOC202789</i>	<i>LTBR</i>	<i>MAPRE3</i>	<i>MGC34647</i>	<i>MPV17</i>	<i>MYC</i>	<i>NCF1B</i>
<i>LOC221955</i>	<i>LTC4S</i>	<i>MAPT</i>	<i>MGC42105</i>	<i>MRAP</i>	<i>MYD88</i>	<i>NCF1C</i>

---

<i>NCF2</i>	<i>NDUFC2</i>	<i>NKX6-1</i>	<i>NPY</i>	<i>NUDT7</i>	<i>OSBPL3</i>	<i>PARK2</i>
<i>NCF4</i>	<i>NDUFS1</i>	<i>NLGN2</i>	<i>NPY1R</i>	<i>NUPR1</i>	<i>OSBPL5</i>	<i>PARK7</i>
<i>NCK1</i>	<i>NDUFS2</i>	<i>NLK</i>	<i>NPY2R</i>	<i>NUS1</i>	<i>OSBPL7</i>	<i>PARP1</i>
<i>NCOR2</i>	<i>NDUFS3</i>	<i>NLRP11</i>	<i>NQO1</i>	<i>NXF1</i>	<i>OSBPL8</i>	<i>PASK</i>
<i>NCX1</i>	<i>NDUFS4</i>	<i>NLRP12</i>	<i>NR0B2</i>	<i>NXN</i>	<i>OSER1</i>	<i>PAX2</i>
<i>ND1</i>	<i>NDUFS5</i>	<i>NLRP3</i>	<i>NR1C1</i>	<i>NYAP2</i>	<i>OSM</i>	<i>PAX4</i>
<i>ND2</i>	<i>NDUFS6</i>	<i>NMB</i>	<i>NR1D1</i>	<i>OAS1</i>	<i>OSMR</i>	<i>PAX6</i>
<i>ND3</i>	<i>NDUFS7</i>	<i>NME1</i>	<i>NR1H2</i>	<i>OC90</i>	<i>OSR1</i>	<i>PBEF1</i>
<i>ND4</i>	<i>NDUFS8</i>	<i>NME5</i>	<i>NR1H3</i>	<i>OCSTAMP</i>	<i>OTC</i>	<i>PBRM1</i>
<i>ND4L</i>	<i>NDUFV1</i>	<i>NMU</i>	<i>NR1H4</i>	<i>OGDH</i>	<i>OXCT1</i>	<i>PC</i>
<i>ND5</i>	<i>NDUFV2</i>	<i>NMUR2</i>	<i>NR1I1</i>	<i>OGDHL</i>	<i>OXER1</i>	<i>PCBD1</i>
<i>ND6</i>	<i>NDUFV3</i>	<i>NNT</i>	<i>NR1I3</i>	<i>OGFOD1</i>	<i>OXR1</i>	<i>PCBD2</i>
<i>NDI</i>	<i>NEDD4L</i>	<i>NOD1</i>	<i>NR2C2</i>	<i>OGFOD2</i>	<i>OXSM</i>	<i>PCCA</i>
<i>NDNF</i>	<i>NEFH</i>	<i>NOD2</i>	<i>NR2F2</i>	<i>OGFOD3</i>	<i>OXSR1</i>	<i>PCCB</i>
<i>NDOR1</i>	<i>NEGR1</i>	<i>NOL3</i>	<i>NR3C1</i>	<i>OGG1</i>	<i>OXT</i>	<i>PCDHA4</i>
<i>NDST4</i>	<i>NEIL1</i>	<i>NONO</i>	<i>NR3C2</i>	<i>OGT</i>	<i>OXTR</i>	<i>PCGF2</i>
<i>NDUFA1</i>	<i>NEK2</i>	<i>NOS1</i>	<i>NR4A2</i>	<i>OLAH</i>	<i>P2RX1</i>	<i>PCK1</i>
<i>NDUFA10</i>	<i>NEK4</i>	<i>NOS2</i>	<i>NR4A3</i>	<i>OLFM4</i>	<i>P2RX2</i>	<i>PCK2</i>
<i>NDUFA12</i>	<i>NENF</i>	<i>NOS2A</i>	<i>NR5A1</i>	<i>OLR1</i>	<i>P2RX7</i>	<i>PCLO</i>
<i>NDUFA2</i>	<i>NET1</i>	<i>NOS3</i>	<i>NR5A2</i>	<i>OMA1</i>	<i>P4HA1</i>	<i>PCOLCE</i>
<i>NDUFA3</i>	<i>NEUROD1</i>	<i>NOSTRIN</i>	<i>NRAS</i>	<i>OPHN1</i>	<i>P4HA2</i>	<i>PCOLCE2</i>
<i>NDUFA4</i>	<i>NF1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>NRBP1</i>	<i>OPLAH</i>	<i>P4HA3</i>	<i>PCSK1</i>
<i>NDUFA5</i>	<i>NFE2L1</i>	<i>NOTCH2</i>	<i>NRF1</i>	<i>OPN4</i>	<i>P4HB</i>	<i>PCSK2</i>
<i>NDUFA6</i>	<i>NFE2L2</i>	<i>NOVA2</i>	<i>NRG1</i>	<i>OPRM1</i>	<i>P4HTM</i>	<i>PCSK5</i>
<i>NDUFA7</i>	<i>NFE2L3</i>	<i>NOX1</i>	<i>NRG3</i>	<i>OR10X1</i>	<i>PA-PLA1</i>	<i>PCSK6</i>
<i>NDUFA8</i>	<i>NFIL3</i>	<i>NOX4</i>	<i>NRP1</i>	<i>OR10Z1</i>	<i>PACSIN1</i>	<i>PCSK7</i>
<i>NDUFA9</i>	<i>NFKB1</i>	<i>NOX5</i>	<i>NRP2</i>	<i>OR13F1</i>	<i>PACSIN2</i>	<i>PCSK9</i>
<i>NDUFAB1</i>	<i>NFKB2</i>	<i>NOXO1</i>	<i>NRXN1</i>	<i>OR4C45</i>	<i>PACSIN3</i>	<i>PCTK1</i>
<i>NDUFABF1</i>	<i>NFKBIA</i>	<i>NOXRED1</i>	<i>NRXN3</i>	<i>OR4X1</i>	<i>PAF1</i>	<i>PCTP</i>
<i>NDUFABF2</i>	<i>NFKBIB</i>	<i>NPC1</i>	<i>NSDHL</i>	<i>OR51E2</i>	<i>PAFAH1B1</i>	<i>PCYOX1</i>
<i>NDUFB1</i>	<i>NGB</i>	<i>NPC1L1</i>	<i>NSMAF</i>	<i>OR56A1</i>	<i>PAFAH2</i>	<i>PCYOX1L</i>
<i>NDUFB10</i>	<i>NGF</i>	<i>NPC1LV</i>	<i>NT5C1B</i>	<i>OR56A4</i>	<i>PAH</i>	<i>PDC</i>
<i>NDUFB2</i>	<i>NGFRAP1</i>	<i>NPC2</i>	<i>NT5C2</i>	<i>OR5T1</i>	<i>PAK1</i>	<i>PDCD1</i>
<i>NDUFB3</i>	<i>NHLH2</i>	<i>NPCA1</i>	<i>NT5DC2</i>	<i>OR6F1</i>	<i>PAK4</i>	<i>PDCD10</i>
<i>NDUFB4</i>	<i>NICN1</i>	<i>NPFF</i>	<i>NTF3</i>	<i>ORM1</i>	<i>PALLD</i>	<i>PDE2A</i>
<i>NDUFB5</i>	<i>NID1</i>	<i>NPNT</i>	<i>NTRK1</i>	<i>ORM2</i>	<i>PALM</i>	<i>PDE3A</i>
<i>NDUFB6</i>	<i>NIDDM1</i>	<i>NPPA</i>	<i>NTRK2</i>	<i>OSBP</i>	<i>PAM</i>	<i>PDE3B</i>
<i>NDUFB7</i>	<i>NIDDM2</i>	<i>NPPB</i>	<i>NUCB2</i>	<i>OSBP2</i>	<i>PANX1</i>	<i>PDE4D</i>

<i>NDUFB8</i>	<i>NIF3L1</i>	<i>NPR1</i>	<i>NUDT1</i>	<i>OSBPL10</i>	<i>PAPSS1</i>	<i>PDE8B</i>
<i>NDUFB9</i>	<i>NISCH</i>	<i>NPR3</i>	<i>NUDT10</i>	<i>OSBPL1A</i>	<i>PAPSS2</i>	<i>PDGFA</i>
<i>NDUFC1</i>	<i>NKX3-1</i>	<i>NPTX1</i>	<i>NUDT3</i>	<i>OSBPL2</i>	<i>PARD3</i>	<i>PDGFB</i>
<i>PDGFC</i>	<i>PFKFB1</i>	<i>PIEZO1</i>	<i>PLA2G2C</i>	<i>PLEKHA5</i>	<i>POLD2</i>	<i>PPP1R3G</i>
<i>PDGFD</i>	<i>PFKFB2</i>	<i>PIG59</i>	<i>PLA2G2D</i>	<i>PLEKHA7</i>	<i>POLH</i>	<i>PPP1R9B</i>
<i>PDGFRA</i>	<i>PFKFB3</i>	<i>PIGC</i>	<i>PLA2G2E</i>	<i>PLEKHA8</i>	<i>POLM</i>	<i>PPP2CA</i>
<i>PDGFRB</i>	<i>PFKFB4</i>	<i>PIH</i>	<i>PLA2G2F</i>	<i>PLEKHA8P1</i>	<i>POLR2D</i>	<i>PPP2CB</i>
<i>PDHA1</i>	<i>PFKL</i>	<i>PIK3C2A</i>	<i>PLA2G3</i>	<i>PLEKHF1</i>	<i>POMC</i>	<i>PPP2R1A</i>
<i>PDHA2</i>	<i>PFKM</i>	<i>PIK3C2B</i>	<i>PLA2G4A</i>	<i>PLG</i>	<i>PON1</i>	<i>PPP2R1B</i>
<i>PDHB</i>	<i>PFKP</i>	<i>PIK3C2G</i>	<i>PLA2G4B</i>	<i>PLIN</i>	<i>PON2</i>	<i>PPP2R4</i>
<i>PDHX</i>	<i>PFN1</i>	<i>PIK3C3</i>	<i>PLA2G4C</i>	<i>PLIN1</i>	<i>PON3</i>	<i>PPP2R5D</i>
<i>PDIA2</i>	<i>PFN2</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>PLA2G4D</i>	<i>PLIN2</i>	<i>POP7</i>	<i>PPP3CA</i>
<i>PDIA3</i>	<i>PGAM1</i>	<i>PIK3CB</i>	<i>PLA2G4E</i>	<i>PLK2</i>	<i>POR</i>	<i>PPP3CB</i>
<i>PDILT</i>	<i>PGAM2</i>	<i>PIK3CD</i>	<i>PLA2G4F</i>	<i>PLK3</i>	<i>POSTN</i>	<i>PPP6R1</i>
<i>PDK1</i>	<i>PGD</i>	<i>PIK3CG</i>	<i>PLA2G5</i>	<i>PLOD1</i>	<i>POU2F1</i>	<i>PPP6R3</i>
<i>PDK2</i>	<i>PGF</i>	<i>PIK3R1</i>	<i>PLA2G6</i>	<i>PLOD2</i>	<i>PP2CA</i>	<i>PRC1</i>
<i>PDK3</i>	<i>PGGT1B</i>	<i>PIK3R2</i>	<i>PLA2G7</i>	<i>PLOD3</i>	<i>PP2CB</i>	<i>PRCP</i>
<i>PDK4</i>	<i>PGIS</i>	<i>PIK3R3</i>	<i>PLA2R1</i>	<i>PLP1</i>	<i>PP35</i>	<i>PRDM16</i>
<i>PDLIM1</i>	<i>PGK1</i>	<i>PIK3R4</i>	<i>PLAC8</i>	<i>PLSCR1</i>	<i>PPAP2A</i>	<i>PRDX1</i>
<i>PDPK1</i>	<i>PGLYRP1</i>	<i>PILRB</i>	<i>PLAT</i>	<i>PLSCR2</i>	<i>PPAP2B</i>	<i>PRDX2</i>
<i>PDPN</i>	<i>PGLYRP2</i>	<i>PIM2</i>	<i>PLB1</i>	<i>PLSCR3</i>	<i>PPARA</i>	<i>PRDX3</i>
<i>PDSS1</i>	<i>PGLYRP3</i>	<i>PIM3</i>	<i>PLCB1</i>	<i>PLSCR4</i>	<i>PPARB</i>	<i>PRDX4</i>
<i>PDX1</i>	<i>PGLYRP4</i>	<i>PINK1</i>	<i>PLCB2</i>	<i>PLTP</i>	<i>PPARD</i>	<i>PRDX5</i>
<i>Pe1Fe3</i>	<i>PGM1</i>	<i>PINLYP</i>	<i>PLCB3</i>	<i>PLVAP</i>	<i>PPARG</i>	<i>PRDX6</i>
<i>PEBP1</i>	<i>PGRMC1</i>	<i>PIR</i>	<i>PLCB4</i>	<i>PMCH</i>	<i>PPARGC1A</i>	<i>PRELID1</i>
<i>PECI</i>	<i>PGRMC2</i>	<i>PITPNA</i>	<i>PLCD1</i>	<i>PML</i>	<i>PPARGC1B</i>	<i>PRELID2</i>
<i>PECR</i>	<i>PHA2A</i>	<i>PITPNC1</i>	<i>PLCD3</i>	<i>PMP2</i>	<i>PPAT</i>	<i>PRELP</i>
<i>PEE1</i>	<i>PHACTR1</i>	<i>PITPNM1</i>	<i>PLCD4</i>	<i>PMPCA</i>	<i>PPBP</i>	<i>PREX1</i>
<i>PELI1</i>	<i>PHACTR4</i>	<i>PITPNM3</i>	<i>PLCE1</i>	<i>PMVK</i>	<i>PPIAP10</i>	<i>PRG2</i>
<i>PELI2</i>	<i>PHF12</i>	<i>PKD1</i>	<i>PLCG1</i>	<i>PNKD</i>	<i>PPIF</i>	<i>PRG3</i>
<i>PELI3</i>	<i>PHF2</i>	<i>PKD2</i>	<i>PLCG2</i>	<i>PNKP</i>	<i>PPIG</i>	<i>PRH</i>
<i>PEMPT</i>	<i>PHF21A</i>	<i>PKD2L1</i>	<i>PLCH1</i>	<i>PNLIP</i>	<i>PPM1A</i>	<i>PRKAA1</i>
<i>PEMT</i>	<i>PHGDH</i>	<i>PKLR</i>	<i>PLCH2</i>	<i>PNLIPRP1</i>	<i>PPM1B</i>	<i>PRKAA2</i>
<i>PEPD</i>	<i>PHIP</i>	<i>PKM</i>	<i>PLCL1</i>	<i>PNLIPRP2</i>	<i>PPM1G</i>	<i>PRKAB1</i>
<i>PEPD</i>	<i>PHKG2</i>	<i>PKN2</i>	<i>PLCL2</i>	<i>PNLIPRP3</i>	<i>PPME1</i>	<i>PRKAB2</i>
<i>PER2</i>	<i>PHLDA3</i>	<i>PLA1A</i>	<i>PLCZ1</i>	<i>PNMA1</i>	<i>PPP1CA</i>	<i>PRKACA</i>
<i>PEX11A</i>	<i>PHPT1</i>	<i>PLA2</i>	<i>PLD1</i>	<i>PNMT</i>	<i>PPP1R12A</i>	<i>PRKACB</i>
<i>PEX13</i>	<i>PHYH</i>	<i>PLA2G10</i>	<i>PLD2</i>	<i>PNPLA2</i>	<i>PPP1R12C</i>	<i>PRKACG</i>
<i>PEX16</i>	<i>PHYHD1</i>	<i>PLA2G12A</i>	<i>PLD3</i>	<i>PNPLA3</i>	<i>PPP1R15B</i>	<i>PRKAG1</i>
<i>PEX2</i>	<i>PIAS4</i>	<i>PLA2G12B</i>	<i>PLD4</i>	<i>PNPLA4</i>	<i>PPP1R16B</i>	<i>PRKAG2</i>
<i>PEX5</i>	<i>PICALM</i>	<i>PLA2G15</i>	<i>PLD6</i>	<i>PNPLA8</i>	<i>PPP1R3A</i>	<i>PRKAG3</i>

<i>PEX7</i>	<i>PICK1</i>	<i>PLA2G16</i>	<i>PLEK</i>	<i>PNPO</i>	<i>PPP1R3B</i>	<i>PRKAR1A</i>
<i>PF4</i>	<i>PIDI</i>	<i>PLA2G1B</i>	<i>PLEKHA1</i>	<i>PNPT1</i>	<i>PPP1R3C</i>	<i>PRKAR1B</i>
<i>PF4V1</i>	<i>PIDD</i>	<i>PLA2G2A</i>	<i>PLEKHA3</i>	<i>POC5</i>	<i>PPP1R3F</i>	<i>PRKAR2A</i>

<i>PRKAR2B</i>	<i>PTCH1</i>	<i>PTPRN</i>	<i>RAC1</i>	<i>REG3A</i>	<i>RORC</i>	<i>SAA2</i>
<i>PRKCA</i>	<i>PTEN</i>	<i>PTPRN2</i>	<i>RACGAP1</i>	<i>REG3G</i>	<i>ROS1</i>	<i>SAA4</i>
<i>PRKCB</i>	<i>PTER</i>	<i>PTPRO</i>	<i>RAD52</i>	<i>REG4</i>	<i>RPA2</i>	<i>SAMM50</i>
<i>PRKCD</i>	<i>PTGDR</i>	<i>PTPRR</i>	<i>RAF1</i>	<i>REL</i>	<i>RPE65</i>	<i>SAR1B</i>
<i>PRKCE</i>	<i>PTGDS</i>	<i>PTPRS</i>	<i>RAG2</i>	<i>RELA</i>	<i>RPH3A</i>	<i>SARS2</i>
<i>PRKCG</i>	<i>PTGER2</i>	<i>PTPRU</i>	<i>RAI1</i>	<i>RELB</i>	<i>RPH3AL</i>	<i>SAT1</i>
<i>PRKCI</i>	<i>PTGER3</i>	<i>PTPRZ1</i>	<i>RALDH2</i>	<i>RELN</i>	<i>RPL10A</i>	<i>SBDS</i>
<i>PRKCZ</i>	<i>PTGES</i>	<i>PXDC1</i>	<i>RAMP2</i>	<i>REN</i>	<i>RPL22</i>	<i>SBF2</i>
<i>PRKDI</i>	<i>PTGES2</i>	<i>PXDN</i>	<i>RANBP2</i>	<i>RENBP</i>	<i>RPL27A</i>	<i>SC5D</i>
<i>PRKDC</i>	<i>PTGES3</i>	<i>PXDNL</i>	<i>RAPGEF1</i>	<i>REST</i>	<i>RPL29</i>	<i>SC5DL</i>
<i>PRKRA</i>	<i>PTGFR</i>	<i>PXK</i>	<i>RAPGEF2</i>	<i>RET</i>	<i>RPL32</i>	<i>SCAP</i>
<i>PRKY</i>	<i>PTGIS</i>	<i>PXN</i>	<i>RAPGEF5</i>	<i>RETN</i>	<i>RPS13</i>	<i>SCARA3</i>
<i>PRL</i>	<i>PTGR1</i>	<i>PYCARD</i>	<i>RAPGEF6</i>	<i>RGR</i>	<i>RPS3AP24</i>	<i>SCARB1</i>
<i>PRLH</i>	<i>PTGR2</i>	<i>PYCR1</i>	<i>RARA</i>	<i>RGS17</i>	<i>RPS6</i>	<i>SCARF1</i>
<i>PRLR</i>	<i>PTGS1</i>	<i>PYCR2</i>	<i>RARRES2</i>	<i>RGS2</i>	<i>RPS6KA1</i>	<i>SCD</i>
<i>PRNP</i>	<i>PTGS2</i>	<i>PYCRL</i>	<i>RARRES3</i>	<i>RHBDD3</i>	<i>RPS6KA2</i>	<i>SCD1</i>
<i>PROC</i>	<i>PTK2B</i>	<i>PYDC1</i>	<i>RASAL1</i>	<i>RHEB</i>	<i>RPS6KA5</i>	<i>SCD5</i>
<i>PROCA1</i>	<i>PTN</i>	<i>PYGL</i>	<i>RASAL2</i>	<i>RHO</i>	<i>RPS6KB1</i>	<i>SCGB1A1</i>
<i>PRODH</i>	<i>PTP4A2</i>	<i>PYROXD2</i>	<i>RASD1</i>	<i>RHOA</i>	<i>RPS6KB2</i>	<i>SCIN</i>
<i>PRODH2</i>	<i>PTP4A3</i>	<i>PYY</i>	<i>RASGRP1</i>	<i>RHOB</i>	<i>RPS6KC1</i>	<i>SCLY</i>
<i>PROM2</i>	<i>PTPLAD2</i>	<i>PZP</i>	<i>RASGRP2</i>	<i>RHOQ</i>	<i>RPTOR</i>	<i>SCN10A</i>
<i>PROX1</i>	<i>PTPMT1</i>	<i>QDPR</i>	<i>RASGRP3</i>	<i>RICS</i>	<i>RREB1</i>	<i>SCN11A</i>
<i>PRPF4B</i>	<i>PTPN1</i>	<i>QKI</i>	<i>RASGRP4</i>	<i>RIEG2</i>	<i>RRM1</i>	<i>SCN1A</i>
<i>PRRC2A</i>	<i>PTPN11</i>	<i>QPCTL</i>	<i>RASL10B</i>	<i>RIPK1</i>	<i>RS1</i>	<i>SCN1B</i>
<i>PRRT2</i>	<i>PTPN11</i>	<i>QRFP</i>	<i>RB1CC1</i>	<i>RLBP1</i>	<i>RSPH6A</i>	<i>SCN2A</i>
<i>PRSS1</i>	<i>PTPN12</i>	<i>QSOX1</i>	<i>RBCK1</i>	<i>RNASE7</i>	<i>RSPO1</i>	<i>SCN2A2</i>
<i>PRTN3</i>	<i>PTPN18</i>	<i>QSOX2</i>	<i>RBKS</i>	<i>RNF11</i>	<i>RSPO2</i>	<i>SCN2B</i>
<i>PS6KA1</i>	<i>PTPN2</i>	<i>RAB10</i>	<i>RBM11</i>	<i>RNF34</i>	<i>RSPO3</i>	<i>SCN3A</i>
<i>PSAP</i>	<i>PTPN4</i>	<i>RAB11A</i>	<i>RBM45</i>	<i>RNF41</i>	<i>RSPO4</i>	<i>SCN3B</i>
<i>PSD</i>	<i>PTPN6</i>	<i>RAB11B</i>	<i>RBP1</i>	<i>RNF7</i>	<i>RXRA</i>	<i>SCN4A</i>
<i>PSD2</i>	<i>PTPN9</i>	<i>RAB11FIP1</i>	<i>RBP2</i>	<i>RNLS</i>	<i>RXRG</i>	<i>SCN4B</i>
<i>PSD3</i>	<i>PTPRA</i>	<i>RAB11FIP2</i>	<i>RBP3</i>	<i>RNPEP</i>	<i>RYR1</i>	<i>SCN5A</i>
<i>PSD4</i>	<i>PTPRB</i>	<i>RAB11FIP3</i>	<i>RBP4</i>	<i>RNPEPL1</i>	<i>RYR2</i>	<i>SCN7A</i>
<i>PSEN1</i>	<i>PTPRC</i>	<i>RAB11FIP5</i>	<i>RBP5</i>	<i>RNR1</i>	<i>S100A14</i>	<i>SCN8A</i>
<i>PSMB4</i>	<i>PTPRD</i>	<i>RAB12</i>	<i>RBP7</i>	<i>RNU1-1</i>	<i>S100A6</i>	<i>SCN9A</i>
<i>PSMD10</i>	<i>PTPRE</i>	<i>RAB13</i>	<i>RBPJ</i>	<i>RNU1-4</i>	<i>S100A7</i>	<i>SCNN1A</i>
<i>PSMD9</i>	<i>PTPRF</i>	<i>RAB31</i>	<i>RDH10</i>	<i>ROCK1</i>	<i>S100A8</i>	<i>SCNN1B</i>
<i>PSRC1</i>	<i>PTPRG</i>	<i>RAB35</i>	<i>RDH14</i>	<i>ROMO1</i>	<i>S100A9</i>	<i>SCNN1D</i>

<i>PSTPIP1</i>	<i>PTPRH</i>	<i>RAB3IL1</i>	<i>RDH16</i>	<i>ROPN1L</i>	<i>S100G</i>	<i>SCNN1G</i>
<i>PTAFR</i>	<i>PTPRK</i>	<i>RAB8A</i>	<i>RDH8</i>	<i>ROR2</i>	<i>SIPRI</i>	<i>SCP2</i>
<i>PTBP2</i>	<i>PTPRM</i>	<i>RAB8B</i>	<i>REEP3</i>	<i>RORA</i>	<i>SAAI</i>	<i>SCPEP1</i>
<i>SCYA1</i>	<i>SERPINE1</i>	<i>SHROOM2</i>	<i>SLC1A1</i>	<i>SLC27A5</i>	<i>SLC5A5</i>	<i>SLCO6A1</i>
<i>SDC1</i>	<i>SERPINE2</i>	<i>SIDT2</i>	<i>SLC1A2</i>	<i>SLC27A6</i>	<i>SLC5A6</i>	<i>SLIT1</i>
<i>SDCBP</i>	<i>SERPINF1</i>	<i>SIGIRR</i>	<i>SLC1A3</i>	<i>SLC28A1</i>	<i>SLC5A7</i>	<i>SLIT2</i>
<i>SDCCAG3</i>	<i>SERPINF2</i>	<i>SIK2</i>	<i>SLC1A4</i>	<i>SLC28A2</i>	<i>SLC6A1</i>	<i>SLMO1</i>
<i>SDCCAG8</i>	<i>SERPING1</i>	<i>SIM1</i>	<i>SLC1A5</i>	<i>SLC28A3</i>	<i>SLC6A11</i>	<i>SLMO2</i>
<i>SDF4</i>	<i>SESN1</i>	<i>SIN3A</i>	<i>SLC1A6</i>	<i>SLC29A1</i>	<i>SLC6A12</i>	<i>SMAD2</i>
<i>SDHA</i>	<i>SESN2</i>	<i>SIR2</i>	<i>SLC1A7</i>	<i>SLC29A3</i>	<i>SLC6A13</i>	<i>SMAD3</i>
<i>SDHAF2</i>	<i>SESN3</i>	<i>SIRT1</i>	<i>SLC20A1</i>	<i>SLC2A1</i>	<i>SLC6A14</i>	<i>SMAD4</i>
<i>SDHB</i>	<i>SESTD1</i>	<i>SIRT2</i>	<i>SLC20A2</i>	<i>SLC2A10</i>	<i>SLC6A15</i>	<i>SMAD5</i>
<i>SDHC</i>	<i>SETX</i>	<i>SIRT3</i>	<i>SLC21A2</i>	<i>SLC2A11</i>	<i>SLC6A16</i>	<i>SMAD6</i>
<i>SDHD</i>	<i>SFMBT1</i>	<i>SIRT4</i>	<i>SLC22A2</i>	<i>SLC2A2</i>	<i>SLC6A17</i>	<i>SMAD7</i>
<i>SDPR</i>	<i>SFPQ</i>	<i>SIRT5</i>	<i>SLC22A3</i>	<i>SLC2A4</i>	<i>SLC6A18</i>	<i>SMAD9</i>
<i>SDR42E1</i>	<i>SFRP1</i>	<i>SIRT6</i>	<i>SLC22A4</i>	<i>SLC2A8</i>	<i>SLC6A19</i>	<i>SMARCC1</i>
<i>SDR42E2</i>	<i>SFRP2</i>	<i>SIRT7</i>	<i>SLC22A5</i>	<i>SLC2A9</i>	<i>SLC6A2</i>	<i>SMC2L1</i>
<i>SDS</i>	<i>SFTPA1</i>	<i>SIVA1</i>	<i>SLC22A6</i>	<i>SLC30A10</i>	<i>SLC6A20</i>	<i>SMG5</i>
<i>SEC14L2</i>	<i>SFTPA2</i>	<i>SKAP1</i>	<i>SLC22A9</i>	<i>SLC30A3</i>	<i>SLC6A3</i>	<i>SMG6</i>
<i>SEC14L3</i>	<i>SFTPC</i>	<i>SKOR1</i>	<i>SLC23A1</i>	<i>SLC30A8</i>	<i>SLC6A4</i>	<i>SMG7</i>
<i>SEC16A</i>	<i>SFTPD</i>	<i>SLC10A1</i>	<i>SLC23A2</i>	<i>SLC32A1</i>	<i>SLC6A5</i>	<i>SMOC2</i>
<i>SEC16B</i>	<i>SGIP1</i>	<i>SLC10A2</i>	<i>SLC24A1</i>	<i>SLC33A1</i>	<i>SLC6A6</i>	<i>SMPD1</i>
<i>SEC23B</i>	<i>SGK1</i>	<i>SLC10A3</i>	<i>SLC24A2</i>	<i>SLC34A2</i>	<i>SLC6A7</i>	<i>SMPD2</i>
<i>SEC24B</i>	<i>SGK2</i>	<i>SLC10A4</i>	<i>SLC24A3</i>	<i>SLC34A3</i>	<i>SLC6A8</i>	<i>SMPD3</i>
<i>SEH1L</i>	<i>SGK3</i>	<i>SLC10A5</i>	<i>SLC24A4</i>	<i>SLC35B3</i>	<i>SLC6A9</i>	<i>SMPD4</i>
<i>SELE</i>	<i>SGKL</i>	<i>SLC10A6</i>	<i>SLC24A5</i>	<i>SLC35C1</i>	<i>SLC7A2</i>	<i>SMPDL3A</i>
<i>SELENBP1</i>	<i>SGSM3</i>	<i>SLC11A1</i>	<i>SLC25A1</i>	<i>SLC38A1</i>	<i>SLC8A1</i>	<i>SMPDL3B</i>
<i>SELL</i>	<i>SH2B1</i>	<i>SLC11A2</i>	<i>SLC25A10</i>	<i>SLC39A8</i>	<i>SLC8A2</i>	<i>SMTNL1</i>
<i>SELP</i>	<i>SH2B2</i>	<i>SLC12A1</i>	<i>SLC25A11</i>	<i>SLC3A2</i>	<i>SLC8A3</i>	<i>SMURF1</i>
<i>SELPLG</i>	<i>SH2B3</i>	<i>SLC12A3</i>	<i>SLC25A12</i>	<i>SLC46A1</i>	<i>SLC8B1</i>	<i>SMURF2</i>
<i>SELS</i>	<i>SH2D1A</i>	<i>SLC13A1</i>	<i>SLC25A13</i>	<i>SLC47A1</i>	<i>SLC9A1</i>	<i>SNAI2</i>
<i>SEMA5A</i>	<i>SH3BGRL3</i>	<i>SLC13A2</i>	<i>SLC25A14</i>	<i>SLC4A1</i>	<i>SLC9A2</i>	<i>SNAP23</i>
<i>SEPP1</i>	<i>SH3GLB1</i>	<i>SLC13A3</i>	<i>SLC25A17</i>	<i>SLC4A10</i>	<i>SLC9A3</i>	<i>SNAP91</i>
<i>SEPT12</i>	<i>SH3PXD2A</i>	<i>SLC13A4</i>	<i>SLC25A18</i>	<i>SLC4A11</i>	<i>SLC9A3R1</i>	<i>SNAPC4</i>
<i>SEPX1</i>	<i>SH3PXD2B</i>	<i>SLC13A5</i>	<i>SLC25A20</i>	<i>SLC4A1AP</i>	<i>SLC9A4</i>	<i>SNCA</i>
<i>SERP1</i>	<i>SH3RF2</i>	<i>SLC14A2</i>	<i>SLC25A24</i>	<i>SLC4A4</i>	<i>SLC9A5</i>	<i>SNCB</i>
<i>SERPINA1</i>	<i>SH3YL1</i>	<i>SLC16A1</i>	<i>SLC25A27</i>	<i>SLC4A5</i>	<i>SLC9A6</i>	<i>SNF1LK2</i>
<i>SERPINA10</i>	<i>SHBG</i>	<i>SLC17A1</i>	<i>SLC25A3</i>	<i>SLC4A7</i>	<i>SLC9A7</i>	<i>SNRK</i>
<i>SERPINA3</i>	<i>SHC1</i>	<i>SLC17A2</i>	<i>SLC25A33</i>	<i>SLC4A8</i>	<i>SLC9A8</i>	<i>SNRPD2</i>
<i>SERPINA5</i>	<i>SHC2</i>	<i>SLC17A3</i>	<i>SLC25A47</i>	<i>SLC4A9</i>	<i>SLC9A9</i>	<i>SNX1</i>
<i>SERPINA6</i>	<i>SHC3</i>	<i>SLC17A4</i>	<i>SLC27A1</i>	<i>SLC5A1</i>	<i>SLC9C1</i>	<i>SNX10</i>

<i>SERPINA7</i>	<i>SHH</i>	<i>SLC17A5</i>	<i>SLC27A2</i>	<i>SLC5A2</i>	<i>SLCO1B1</i>	<i>SNX11</i>
<i>SERPINC1</i>	<i>SHOC2</i>	<i>SLC17A7</i>	<i>SLC27A3</i>	<i>SLC5A3</i>	<i>SLCO2A1</i>	<i>SNX12</i>
<i>SERPIND1</i>	<i>SHON</i>	<i>SLC19A1</i>	<i>SLC27A4</i>	<i>SLC5A4</i>	<i>SLCO2B1</i>	<i>SNX13</i>
<i>SNX14</i>	<i>SOX10</i>	<i>STARD3</i>	<i>SUPT7L</i>	<i>TAP2</i>	<i>TGFB</i>	<i>TMEM214</i>
<i>SNX15</i>	<i>SOX13</i>	<i>STARD4</i>	<i>SUPV3L1</i>	<i>TAS2R13</i>	<i>TGFB1</i>	<i>TMEM23</i>
<i>SNX16</i>	<i>SOX4</i>	<i>STARD5</i>	<i>SUSD5</i>	<i>TAX1BP1</i>	<i>TGFB111</i>	<i>TMEM258</i>
<i>SNX17</i>	<i>SOX6</i>	<i>STAT1</i>	<i>SVIP</i>	<i>TAZ</i>	<i>TGFB2</i>	<i>TMEM27</i>
<i>SNX18</i>	<i>SPI</i>	<i>STAT3</i>	<i>SYBL1</i>	<i>TBC1D1</i>	<i>TGFB3</i>	<i>TMF1</i>
<i>SNX19</i>	<i>SP6</i>	<i>STAT4</i>	<i>SYBU</i>	<i>TBC1D4</i>	<i>TGFBR1</i>	<i>TMLHE</i>
<i>SNX2</i>	<i>SPAG8</i>	<i>STAT5B</i>	<i>SYK</i>	<i>TBCE</i>	<i>TGFBR2</i>	<i>TMPRSS6</i>
<i>SNX20</i>	<i>SPC25</i>	<i>STAT6</i>	<i>SYN2</i>	<i>TBK1</i>	<i>TGFBR3</i>	<i>TNC</i>
<i>SNX21</i>	<i>SPHK1</i>	<i>STAU1</i>	<i>SYN3</i>	<i>TBL1Y</i>	<i>TGFBRAP1</i>	<i>TNDM</i>
<i>SNX22</i>	<i>SPI1</i>	<i>STBD1</i>	<i>SYP</i>	<i>TBL2</i>	<i>TH</i>	<i>TNF</i>
<i>SNX24</i>	<i>SPINK1</i>	<i>STEAP2</i>	<i>SYT1</i>	<i>TBX15</i>	<i>THADA</i>	<i>TNFA</i>
<i>SNX25</i>	<i>SPNS2</i>	<i>STEAP4</i>	<i>SYT10</i>	<i>TBX3</i>	<i>THBD</i>	<i>TNFAIP3</i>
<i>SNX26</i>	<i>SPON2</i>	<i>STK11</i>	<i>SYT11</i>	<i>TBX5</i>	<i>THBS1</i>	<i>TNFAIP6</i>
<i>SNX27</i>	<i>SPP1</i>	<i>STK24</i>	<i>SYT12</i>	<i>TBXA2R</i>	<i>THBS2</i>	<i>TNFR2</i>
<i>SNX29</i>	<i>SPRED1</i>	<i>STK25</i>	<i>SYT13</i>	<i>TBXAS1</i>	<i>THBS3</i>	<i>TNFRSF10A</i>
<i>SNX3</i>	<i>SPRED2</i>	<i>STK26</i>	<i>SYT14</i>	<i>TC2N</i>	<i>THBS4</i>	<i>TNFRSF10B</i>
<i>SNX30</i>	<i>SPRY2</i>	<i>STK39</i>	<i>SYT15</i>	<i>TCF1</i>	<i>THEM4</i>	<i>TNFRSF11A</i>
<i>SNX31</i>	<i>SPTB</i>	<i>STOML2</i>	<i>SYT16</i>	<i>TCF2</i>	<i>THNSL2</i>	<i>TNFRSF11B</i>
<i>SNX32</i>	<i>SPTBN1</i>	<i>STRADA</i>	<i>SYT17</i>	<i>TCF20</i>	<i>TIAM1</i>	<i>TNFRSF14</i>
<i>SNX33</i>	<i>SPTBN2</i>	<i>STRADB</i>	<i>SYT2</i>	<i>TCF21</i>	<i>TICAM2</i>	<i>TNFRSF18</i>
<i>SNX4</i>	<i>SPTBN4</i>	<i>STRN</i>	<i>SYT3</i>	<i>TCF7L2</i>	<i>TIE1</i>	<i>TNFRSF19</i>
<i>SNX5</i>	<i>SPX</i>	<i>STRN3</i>	<i>SYT4</i>	<i>TCIRG1</i>	<i>TIMD4</i>	<i>TNFRSF1A</i>
<i>SNX6</i>	<i>SOLE</i>	<i>STRN4</i>	<i>SYT5</i>	<i>TCN1</i>	<i>TIMM50</i>	<i>TNFRSF1B</i>
<i>SNX7</i>	<i>SRC</i>	<i>STX12</i>	<i>SYT6</i>	<i>TCN2</i>	<i>TIMP1</i>	<i>TNFRSF21</i>
<i>SNX8</i>	<i>SRD5A3</i>	<i>STX17</i>	<i>SYT7</i>	<i>TCTA</i>	<i>TIRAP</i>	<i>TNFRSF25</i>
<i>SNX9</i>	<i>SREBF1</i>	<i>STX1A</i>	<i>SYT8</i>	<i>TCTEX1D4</i>	<i>TJP1</i>	<i>TNFRSF4</i>
<i>SOAT1</i>	<i>SREBF2</i>	<i>STX2</i>	<i>SYT9</i>	<i>TDGF1</i>	<i>TKTL1</i>	<i>TNFSF10</i>
<i>SOAT2</i>	<i>SRF</i>	<i>STX3</i>	<i>SYTL1</i>	<i>TDO2</i>	<i>TLR2</i>	<i>TNFSF11</i>
<i>SOCS1</i>	<i>SRI</i>	<i>STX3A</i>	<i>SYTL2</i>	<i>TEC</i>	<i>TLR3</i>	<i>TNFSF12</i>
<i>SOCS2</i>	<i>SRXN1</i>	<i>STX4</i>	<i>SYTL3</i>	<i>TECPR1</i>	<i>TLR4</i>	<i>TNFSF13</i>
<i>SOCS3</i>	<i>SSPN</i>	<i>STX7</i>	<i>SYTL4</i>	<i>TECR</i>	<i>TLR5</i>	<i>TNFSF13B</i>
<i>SOCS7</i>	<i>SSR1</i>	<i>STX8</i>	<i>SYTL5</i>	<i>TECRL</i>	<i>TLR6</i>	<i>TNFSF14</i>
<i>SOD1</i>	<i>SSTR4</i>	<i>STXBP4</i>	<i>SZT2</i>	<i>TENM1</i>	<i>TLR7</i>	<i>TNFSF15</i>
<i>SOD2</i>	<i>ST3GAL4</i>	<i>STXBP5L</i>	<i>TAB1</i>	<i>TET2</i>	<i>TLR9</i>	<i>TNFSF18</i>
<i>SOD3</i>	<i>ST6GAL2</i>	<i>STXBP6</i>	<i>TAB2</i>	<i>TET3</i>	<i>TM7SF2</i>	<i>TNFSF4</i>
<i>SOGA1</i>	<i>STAB1</i>	<i>SUCLG2</i>	<i>TAB3</i>	<i>TF</i>	<i>TMBIM1</i>	<i>TNFSF5</i>
<i>SORBS1</i>	<i>STAB1</i>	<i>SULF1</i>	<i>TAC1</i>	<i>TFAP2B</i>	<i>TMED7</i>	<i>TNFSF6</i>
<i>SORL1</i>	<i>STAB2</i>	<i>SULF2</i>	<i>TACR1</i>	<i>TFF2</i>	<i>TMEM160</i>	<i>TNFSF8</i>

<i>SORT1</i>	<i>STAP1</i>	<i>SULT1E1</i>	<i>TACR3</i>	<i>TFR2</i>	<i>TMEM161A</i>	<i>TNFSF9</i>
<i>SOS1</i>	<i>STAR</i>	<i>SUMO4</i>	<i>TAOK1</i>	<i>TFRC</i>	<i>TMEM18</i>	<i>TNIK</i>
<i>SOST</i>	<i>STARD10</i>	<i>SUOX</i>	<i>TAP1</i>	<i>TG</i>	<i>TMEM195</i>	<i>TNKS</i>

---

<i>TNMD</i>	<i>TRIM54</i>	<i>TYRL</i>	<i>UNQ768</i>	<i>VPS36</i>	<i>XRCC5</i>	<i>ZNF516</i>
<i>TNNI3</i>	<i>TRIM72</i>	<i>TYRP1</i>	<i>UQCR10</i>	<i>VPS4B</i>	<i>YA61</i>	<i>ZNF580</i>
<i>TNNI3K</i>	<i>TRIP10</i>	<i>TYW3</i>	<i>UQCR11</i>	<i>VRK2</i>	<i>YARS</i>	<i>ZNF608</i>
<i>TNNT3</i>	<i>TRIP6</i>	<i>TYW5</i>	<i>UQCRB</i>	<i>VRK3</i>	<i>YBX3</i>	<i>ZNF622</i>
<i>TNXB</i>	<i>TRPA1</i>	<i>UACA</i>	<i>UQCRC1</i>	<i>VSNL1</i>	<i>YKT6</i>	<i>ZNF652</i>
<i>TOLLIP</i>	<i>TRPC6</i>	<i>UBA52P6</i>	<i>UQCRH</i>	<i>VTI1B</i>	<i>YWHAB</i>	<i>ZNF664</i>
<i>TOMM20</i>	<i>TRPM2</i>	<i>UBASH3A</i>	<i>UQCRHL</i>	<i>VTN</i>	<i>YWHAH</i>	<i>ZNRF3</i>
<i>TOMM40</i>	<i>TRPM5</i>	<i>UBE1</i>	<i>UQCRQ</i>	<i>VWF</i>	<i>YWHAZ</i>	<i>ZP4</i>
<i>TOP1</i>	<i>TRPV1</i>	<i>UBE2B</i>	<i>USF1</i>	<i>WARS</i>	<i>YY1</i>	
<i>TOR1A</i>	<i>TSC1</i>	<i>UBE2N</i>	<i>USO1</i>	<i>WARS2</i>	<i>ZAN</i>	
<i>TP53</i>	<i>TSC2</i>	<i>UBE2V1</i>	<i>USP15</i>	<i>WDFY4</i>	<i>ZBED3</i>	
<i>TP53I3</i>	<i>TSC22D2</i>	<i>UBE2Z</i>	<i>UTRN</i>	<i>WDR12</i>	<i>ZBTB16</i>	
<i>TP53INP1</i>	<i>TSPAN8</i>	<i>UBQLN1</i>	<i>UTS2</i>	<i>WDR25</i>	<i>ZBTB7C</i>	
<i>TPD52</i>	<i>TSPO</i>	<i>UCN</i>	<i>UTS2R</i>	<i>WDR45</i>	<i>ZC3H12A</i>	
<i>TPH1</i>	<i>TSPO2</i>	<i>UCN3</i>	<i>UTY</i>	<i>WDR45B</i>	<i>ZC3H4</i>	
<i>TPH2</i>	<i>TTF2</i>	<i>UCP1</i>	<i>UXS1</i>	<i>WDR93</i>	<i>ZC3HC1</i>	
<i>TPI1</i>	<i>TTN</i>	<i>UCP2</i>	<i>VAMAS6</i>	<i>WDTC1</i>	<i>ZCCHC14</i>	
<i>TPM1</i>	<i>TTPA</i>	<i>UCP3</i>	<i>VAMP2</i>	<i>WFS1</i>	<i>ZCCHC2</i>	
<i>TPO</i>	<i>TTR</i>	<i>UGDH</i>	<i>VAMP5</i>	<i>WIF1</i>	<i>ZEB2</i>	
<i>TRA2B</i>	<i>TUB</i>	<i>UGT1</i>	<i>VAMP8</i>	<i>WIPI1</i>	<i>ZFAND6</i>	
<i>TRADD</i>	<i>TUBB4B</i>	<i>UGT1A1</i>	<i>VAT1</i>	<i>WIPI2</i>	<i>ZFPM1</i>	
<i>TRAF1</i>	<i>TUBB6</i>	<i>UGT1A10</i>	<i>VCAM1</i>	<i>WISP</i>	<i>ZFPM2</i>	
<i>TRAF2</i>	<i>TULP1</i>	<i>UGT1A3</i>	<i>VCAN</i>	<i>WNK1</i>	<i>ZFYVE1</i>	
<i>TRAF3</i>	<i>TULP3</i>	<i>UGT1A4</i>	<i>VCL</i>	<i>WNK3</i>	<i>ZFYVE16</i>	
<i>TRAF4</i>	<i>TWEAK</i>	<i>UGT1A6</i>	<i>VCP</i>	<i>WNK4</i>	<i>ZFYVE19</i>	
<i>TRAF6</i>	<i>TWF1</i>	<i>UGT1A7</i>	<i>VDAC2</i>	<i>WNT1</i>	<i>ZFYVE26</i>	
<i>TRAP1</i>	<i>TWF2</i>	<i>UGT1A8</i>	<i>VDR</i>	<i>WNT10B</i>	<i>ZFYVE28</i>	
<i>TRAPPC10</i>	<i>TXN</i>	<i>UGT1A9</i>	<i>VEGF</i>	<i>WNT16</i>	<i>ZGLP1</i>	
<i>TRAT1</i>	<i>TXN2</i>	<i>UGT2B15</i>	<i>VEGFA</i>	<i>WNT3A</i>	<i>ZHX2</i>	
<i>TRB</i>	<i>TXNDC12</i>	<i>UGT2B17</i>	<i>VEGFA</i>	<i>WNT5A</i>	<i>ZHX3</i>	
<i>TREM2</i>	<i>TXNDC17</i>	<i>UGT2B4</i>	<i>VEGFB</i>	<i>WNT5B</i>	<i>ZMIZ1</i>	
<i>TRERF1</i>	<i>TXNDC2</i>	<i>UGT2B7</i>	<i>VEGFC</i>	<i>WRN</i>	<i>ZNF106</i>	
<i>TRH</i>	<i>TXNDC8</i>	<i>UHRF1BP1</i>	<i>VHL</i>	<i>WFOX</i>	<i>ZNF146</i>	
<i>TRIAP1</i>	<i>TXNIP</i>	<i>ULK1</i>	<i>VIL1</i>	<i>WWTR1</i>	<i>ZNF207</i>	
<i>TRIB1</i>	<i>TXNL1</i>	<i>ULK2</i>	<i>VIMP</i>	<i>XBP1</i>	<i>ZNF236</i>	
<i>TRIB1</i>	<i>TXNRD1</i>	<i>ULK4</i>	<i>VKORC1</i>	<i>XCL1</i>	<i>ZNF259</i>	
<i>TRIB2</i>	<i>TXNRD2</i>	<i>UMOD</i>	<i>VKORC1L1</i>	<i>XCL2</i>	<i>ZNF268</i>	
<i>TRIB3</i>	<i>TXNRD3</i>	<i>UNC13A</i>	<i>VLDLR</i>	<i>XCR1</i>	<i>ZNF277</i>	

<i>TRIL</i>	<i>TYK2</i>	<i>UNC13B</i>	<i>VNN1</i>	<i>XLKD1</i>	<i>ZNF385A</i>
<i>TRIM37</i>	<i>TYMS</i>	<i>UNC13C</i>	<i>VPS13C</i>	<i>XPNPEP3</i>	<i>ZNF512</i>
<i>TRIM38</i>	<i>TYR</i>	<i>UNC13D</i>	<i>VPS25</i>	<i>XRCC1</i>	<i>ZNF513</i>

Tableau V : Sélection de gènes impliqués dans les voies du méthotrexate et des corticostéroïdes

<i>ABCB1</i>	<i>BCL2L1</i>	<i>HSP90AA1</i>	<i>PPAT</i>	<i>ST13</i>
<i>ABCC1</i>	<i>BCL2L11</i>	<i>HSPA4</i>	<i>PPRC1</i>	<i>TBP</i>
<i>ABCC2</i>	<i>BID</i>	<i>IL10</i>	<i>RCAN1</i>	<i>TXNIP</i>
<i>ABCC3</i>	<i>CASP3</i>	<i>IL15</i>	<i>SERPINA6</i>	<i>TYMS</i>
<i>ABCC4</i>	<i>CBS</i>	<i>MCL1</i>	<i>SHMT1</i>	<i>UCN</i>
<i>ABCG2</i>	<i>CREB1</i>	<i>MTHFD1</i>	<i>SLC19A1</i>	<i>UCN2</i>
<i>ACPI</i>	<i>CREBBP</i>	<i>MTHFR</i>	<i>SLC22A1</i>	<i>UCN3</i>
<i>ADA</i>	<i>CRH</i>	<i>MTHFS</i>	<i>SLC22A11</i>	<i>ZBTB16</i>
<i>ADORA1</i>	<i>CRHR1</i>	<i>MTR</i>	<i>SLC22A12</i>	
<i>ADORA2A</i>	<i>CRHR2</i>	<i>MTRR</i>	<i>SLC22A2</i>	
<i>ADORA2B</i>	<i>DDIT4</i>	<i>NCOA1</i>	<i>SLC22A3</i>	
<i>ADORA3</i>	<i>DHFR</i>	<i>NCOA3</i>	<i>SLC22A4</i>	
<i>AKT1</i>	<i>DUSP1</i>	<i>NCOR1</i>	<i>SLC22A5</i>	
<i>AOX1</i>	<i>FKBP4</i>	<i>NCOR2</i>	<i>SLC22A6</i>	
<i>APOB</i>	<i>FKBP5</i>	<i>NFKB1</i>	<i>SLC22A7</i>	
<i>APOE</i>	<i>FPGS</i>	<i>NFKB2</i>	<i>SLC22A8</i>	
<i>ATIC</i>	<i>GART</i>	<i>NR3C1</i>	<i>SLCO1A2</i>	
<i>BAD</i>	<i>GGH</i>	<i>PARP1</i>	<i>SLCO1B1</i>	
<i>BAK1</i>	<i>GSK3B</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>SLCO1B3</i>	
<i>BAX</i>	<i>GSTM1</i>	<i>POMC</i>	<i>SLCO1C1</i>	
<i>BBC3</i>	<i>GSTT1</i>	<i>PPARA</i>	<i>SLCO2B1</i>	
<i>BCL2</i>	<i>HSD11B1</i>	<i>PPARGC1A</i>	<i>SLCO4C1</i>	

Tableau VI : Scores SIFT et PolyPhen-2 des variantes significatives de la liste cardiométabolique

Analyse	Gène	Rare/commun	Chromosome: position	Identifiant Rs	Score SIFT	PolyPhen-2 (score HDIV)	PolyPhen-2 (score HVAR)
<b>Commun</b>							
	<i>OGFOD3</i>	Commun	chr17:80352303	rs62079523	0.04	0.648	0.127
	<i>BAD</i>	Commun	chr11:64039175	rs2286615	0	.	.
	<i>FCRL3</i>	Commun	chr1:157648543	rs2282284	0	0.59	0.134
<b>Commun/Rare</b>							
	<i>BAD</i>	Rare	chr11:64037572	Aucun	0	.	.
		Rare	chr11:64051658	Aucun	0.05	0.999	0.995
		Rare	chr11:64039136	rs2286616	0	.	.
		Commun	chr11:64039175	rs2286615	0	.	.
	<i>FCRL3</i>	Rare	chr1:157666076	rs148422137	0.65	0.978	0.745
		Rare	chr1:157666963	Aucun	0.03	1.0	0.997
		Commun	chr1:157648543	rs2282284	0	0.59	0.134

Tableau VII : Scores SIFT et PolyPhen-2 des variantes significatives de la liste des voies du méthotrexate et des corticostéroïdes

Analyse	Gène	Rare/commun	Chromosome: position	Identifiant Rs	Score SIFT	PolyPhen-2 (score HDIV)	PolyPhen-2 (score HVAR)
<b>Commun</b>							
	<i>BAD</i>	Commun	chr11:64039175	rs2286615	0	.	.
	<i>APOB</i>	Commun	chr2:21231524	rs676210	0	1.0	0.999
	<i>SERPINA6</i>	Commun	chr14:94776221	rs2228541	0.07	0.001	0.01
<b>Rare</b>							
	<i>CRHR1</i>	Rare	chr17:43906973	rs75638861	0.02	0.0	0.0
	<i>CRHR2</i>	Rare	chr7:30693081	rs77113016	0	0.986	0.92
		Rare	chr7:30695249	Aucun	0.03	0.979	0.877
<b>Commun/rare</b>							
	<i>BAD</i>	Rare	chr11:64037572	Aucun	0	.	.
		Rare	chr11:64039136	rs2286616	0	.	.
		Rare	chr11:64051658	Aucun	0.05	0.999	0.995
		Commun	chr11:64039175	rs2286615	0	.	.