

BIOLOGÍA

Genética de la obesidad

Genetics of obesity

María Elizabeth Tejero

Department of Genetics, Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas, USA.

Resumen

La obesidad es la acumulación excesiva de tejido adiposo, consecuencia del desequilibrio energético. Los cambios en la disponibilidad y características de los alimentos y en la actividad física en las últimas décadas han dado lugar a que la ingestión de energía exceda al gasto. Esta tendencia se observa en todos los grupos de edad y en numerosos países. La respuesta a estos cambios ambientales que afectan a la dieta y actividad física es variada, y ciertos individuos y poblaciones parecen tener mayor predisposición al desarrollo de la obesidad y de sus comorbilidades. En la obesidad, en etapas tempranas de la vida, es importante diferenciar la obesidad ocasionada por anomalías genéticas de aquellas formas comunes. Numerosas alteraciones genéticas se caracterizan por la obesidad. En algunos casos mutaciones en un solo gen, pueden tener un efecto importante sobre el índice de masa corporal (IMC). Este manuscrito presenta los aspectos genéticos de formas poco frecuentes y comunes de obesidad, con especial interés en la población infantil. También presenta diferentes abordajes metodológicos empleados en investigaciones sobre la genética de la obesidad y la variación en el IMC, incluyendo estudios de asociación de genes candidatos, barrido del genoma, asociación del genoma y estudios de perfil transcripcional. Actualmente, la obesidad se considera una enfermedad compleja con bagaje poligénico. Algunos alelos han sido asociados a la obesidad común y el IMC; sin embargo, los efectos observados son modestos y se requieren repeticiones en diferentes poblaciones para confirmar el efecto de estas variantes y establecer los mecanismos que explican su contribución a la obesidad.

Palabras clave. Obesidad; genética; índice de masa corporal; niños.

Summary

Obesity is the excessive deposition of adipose tissue resulting of energy imbalance. The changes in food availability and characteristics, as well as the decrease in physical activity during the last decades have favored the energy imbalance causing that energy intake exceeds energy expenditure. This trend has been observed in all age groups across different countries. The response to environmental changes affecting diet and physical activity is widely diverse and certain subjects and populations seem to be more prone to develop obesity and its related comorbidities. In early onset obesity it is important to differentiate between obesity due to rare genetic abnormalities from the common forms. Numerous genetic abnormalities are characterized by obesity. In some cases, single gene mutations can have a very important effect on body mass index (BMI). The present manuscript addresses the rare and common forms of obesity with special regard to observations in children. It also discusses different methodological approaches currently used for the study of genetic factors influencing common obesity or variation in BMI, including the candidate gene approach, genome scan, genome-wide association studies and gene expression studies. Nowadays obesity is considered a complex disease with a polygenic background. Some gene variants have been associated with common obesity and variation in BMI. However, the effects observed seem to be minor and replications in different populations are required to confirm the effect of the identified alleles and to establish the mechanisms that explain their contribution to obesity.

Key words. Obesity; genetics; body mass index.

Solicitud de sobretiros: María Elizabeth Tejero, Department of Genetics, Southwest Foundation for Biomedical Research, San Antonio, Texas, USA.

Fecha de recepción: 08-09-2008.

Fecha de aprobación: 09-10-2008.

La epidemia de obesidad que existe en la actualidad, ha afectado a todos los grupos de edad. El grupo de los niños y adolescentes muestra incrementos importantes en los índices de obesidad y sobrepeso en los Estados Unidos de Norteamérica y en numerosos países. Los niños hispanos se han visto especialmente afectados.^{1,2} En el caso de México, los datos más recientes son alarmantes puesto que en escolares ha aumentado de 18.6% en 1999 a 26% en 2006.³ De acuerdo a los datos de la *International Task Force*, México se encuentra entre los países con mayor índice de obesidad en niños.⁴ Paralelamente a la obesidad en la infancia y adolescencia, ha aumentado la frecuencia de anomalías metabólicas asociadas al exceso de adiposidad, además de que éstas aparecen a edades más tempranas.⁵ Las causas de este incremento en la frecuencia y severidad de la obesidad son múltiples y se asocian en gran medida a los cambios en la disponibilidad y composición de los alimentos, y a la disminución de la actividad física.

Genética de la obesidad

La obesidad común se considera una enfermedad compleja y multifactorial, puesto que es el resultado de la interacción entre factores genéticos, conductuales y ambientales que pueden influir en la respuesta individual a la dieta y la actividad física.⁶⁻⁹ La obesidad tiende a agregarse en familias, su forma de herencia no corresponde a los patrones conocidos, y es altamente dependiente de factores ambientales.^{8,9} Numerosos estudios han demostrado que la predisposición a la obesidad, y sus condiciones asociadas, son más parecidas entre individuos genéticamente relacionados que en aquéllos no relacionados.¹⁰ Los fenotipos asociados a la obesidad tienen una heredabilidad aditiva (h^2) significativa, siendo este parámetro la proporción de la variabilidad de un rasgo que es atribuible a factores genéticos. En el caso del índice de masa corporal (IMC) la h^2 tiene valores de 40 a 70% en distintos estudios en grupos humanos.^{9,11} La heredabilidad de muchos otros fe-

notipos asociados a la adiposidad, como peso corporal, porcentaje de grasa corporal, o masa libre de grasa, concentraciones circulantes de adiponectinas, y otros marcadores de inflamación, ha sido estimada en distintas poblaciones y diferentes grupos de edad, con observaciones consistentes de la contribución de factores genéticos a la variación de estos rasgos.¹¹

Algunas de las características de las enfermedades complejas que dificultan la investigación de los factores genéticos que contribuyen al desarrollo de la obesidad, son: 1. Heterogeneidad genética, que implica que diferentes genes pueden afectar el riesgo de desarrollar una determinada condición en distintas poblaciones. 2. La heterogeneidad alélica, en la que diferentes variantes dentro del mismo gen pueden dar lugar a alteraciones metabólicas similares y, eventualmente, dar lugar a la manifestación de la enfermedad. 3. Penetrancia incompleta es la característica de que las variaciones que se asocian a las enfermedades se expresan con gran variabilidad, posiblemente por la interacción con otros factores genéticos o factores aleatorios. 4. Fenocopia, en la que la ocurrencia esporádica de una enfermedad es posible en presencia de un riesgo genético mínimo, pero en un ambiente altamente permisivo para el desarrollo de la enfermedad. 5. Herencia oligogénica, dependiendo de la estructura fisiológica de los productos genéticos, las variantes predisponentes deben estar presentes en varios genes simultáneamente para el desarrollo de la enfermedad.^{11,12}

Genética de la obesidad en la infancia

La obesidad infantil es un problema de salud que representa riesgos importantes para los individuos afectados, ya que favorece la aparición temprana de alteraciones metabólicas crónicas como la diabetes tipo 2, hipertensión, enfermedad cardiovascular, etc.⁵ La obesidad a edad temprana es un fenotipo común a varias formas monogénicas de obesidad humana, y a síndromes causados por anomalías cromosómicas.¹³ Desde luego, estas al-

teraciones genéticas no explican la proliferación de la obesidad en los últimos años, sin embargo, el estudio de estas formas de obesidad ha dado información valiosa sobre vías metabólicas relevantes en el desarrollo de esta condición.

Obesidad infantil asociada a síndromes genéticos

Existen aproximadamente 30 síndromes que presentan obesidad como parte del cuadro clínico, que generalmente va acompañado de retardo mental, dismorfias y otras características.^{9,13} Dentro de las formas mejor caracterizadas, se encuentran: los síndromes de Prader Willi, Bardet-Biedl, osteodistrofia hereditaria de Albright, síndrome de Adler, síndrome de X frágil, síndrome de Borjeson-Forssman-Lehman, síndrome de Cohen, entre otros. Algunos de estos síndromes se asocian a anormalidades cromosómicas, y otros son formas monogénicas con efectos pleiotrópicos.¹³ El síndrome de Prader-Willi es la forma más común (1: 25 000) y mejor caracterizada de los síndromes asociados a obesidad humana. Éste es un desorden autosómico dominante, asociado a un rearreglo cromosómico caracterizado por obesidad, actividad fetal reducida, hipotonía muscular al nacimiento, estatura baja, hipogonadismo, retardo mental, manos y pies pequeños e hiperfagia, que se desarrolla entre los 12 y 18 meses de edad. La mayoría de los pacientes tiene una delección o disrupción en la región 15q11-q13 del cromosoma 15 paterno. Algunos casos tienen disomía materna en esta región (dos cromosomas maternos). El área afectada mide 4.5 Mb y alberga al menos siete genes, de los cuales cinco se expresan a partir de la información en el cromosoma paterno. La región crítica se extiende 4.3 kb, que incluyen la región promotora y el exón 1 del gen de la nucleorriboproteína N pequeña (SNRPN). Algunos estudios sugieren que anormalidades en la caja C/D de los RNA pequeños nucleolares, dentro de este gen, causan la pérdida de función en este síndrome.¹⁴

La osteodistrofia hereditaria de Albright es un desorden autosómico dominante. La obesidad, cara redonda, bradiactilia, calcificaciones subcutáneas, hipocalcemia y retardo mental caracterizan a este síndrome, que se debe a mutaciones en el gen GNAS1 que codifica para la subunidad de la proteína G heterotrimérica o Gs, que se expresa en forma abundante.¹⁵ Esta proteína transfiere señales entre algunos receptores de superficie y la adenilato ciclase intracelular. Este gen está localizado en el cromosoma 20q13.3, y aunque varias alteraciones en su estructura se han asociado con este síndrome, sólo una mutación es común en estos pacientes. Otros síndromes que presentan obesidad son el retardo mental ligado a X, caracterizado por mutaciones en el gen MECP2 que codifica para una proteína que reprime la transcripción.^{16,17}

Síndrome de Bardet-Biedl

El síndrome de Bardet-Biedl se considera una forma rara de obesidad y tiene una prevalencia menor de 1/100 000. Es de hecho una anormalidad monogénica con efectos pleiotrópicos. Es una forma autosómica recesiva que frecuentemente se asocia a obesidad central, retardo mental, dismorfia de extremidades y otras anormalidades. Éste es un síndrome heterogéneo que ha sido asociado a 8 loci, y siete de ellos han sido localizados a nivel molecular.¹⁸ Los genes asociados a este síndrome son el BBS1 en el cromosoma 11q13 y BBS2 en 16q2. En la mayoría de los casos no se conoce la función de las proteínas codificadas por estos genes. Los mecanismos a través de los cuales las anormalidades descritas causan obesidad no han sido descubiertos.

Formas monogénicas de obesidad

Otras formas monogénicas de obesidad representan aproximadamente 7% de la obesidad infantil severa de inicio temprano. Esta obesidad severa existe en menos de 0.01% de la población, por lo que estas mutaciones son raras.¹⁹

La alteración genética de los elementos que forman parte de la vía de la leptina-melanocortina da lugar a obesidad desde etapas muy tempranas de la vida. Esta vía, integra señales tanto a la regulación del apetito como del gasto de energía. Las mutaciones identificadas en genes que participan en esta ruta pueden presentarse en el gen de la leptina, su receptor, la pro-opiomelanocortina (POMC) y en los receptores de la melanocortina (MC), siendo la forma 4 (MC4R) la más comúnmente afectada.¹³ Existe información de una mutación en el receptor MC3R en la posición Ile183Asn, identificada en un caso de obesidad infantil. Esta mutación produce pérdida de función del receptor.²⁰

Mutaciones en el gen de leptina

La deficiencia de leptina fue descrita inicialmente en dos primos con obesidad severa, pertenecientes a una familia paquistaní con alta consanguinidad. Los casos estudiados de esta forma monogénica son muy escasos y corresponden a individuos de origen paquistaní y turco.¹³ Esta deficiencia es causada por una mutación que da lugar a una proteína truncada e inactiva. La obesidad, antes de los cinco años, y la hiperfagia, son fenotipos característicos de esta condición. Estos niños también mostraron anomalías en el número y función de células T.²¹ La deficiencia de leptina fue tratada con la aplicación de leptina recombinante con resultados muy satisfactorios. Los casos tratados mostraron normalización del apetito con una reducción de la ingestión *ad libitum* de 84%, regularización de la función inmunológica y de la composición corporal. Otros cuatro casos han sido descritos posteriormente en individuos de origen turco. Algunos de estos individuos eran adultos afectados por hipogonadismo hipogonadotrópico.^{9,13}

Sólo una mutación ha sido identificada en el receptor de leptina en tres individuos de una familia de Algeria.²² La mutación da lugar a una proteína truncada antes del dominio transmem-

branal. Los individuos afectados eran homocigotos para la mutación y presentaron peso normal al nacimiento, con rápido incremento de peso en la infancia, hiperfagia severa y conducta agresiva cuando el alimento era negado. Estos individuos mostraban algunas alteraciones neuroendocrinas no encontradas en los individuos afectados por la deficiencia de leptina.

Deficiencia de POMC

La POMC es una molécula precursora de varios péptidos activos del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, incluyendo las hormonas estimulante del melanocito (α -MSH), adrenocorticotrópica (ACTH), y β -endorfina. Los niños con deficiencia de esta hormona tienen piel pálida y cabello rojizo por la falta de actividad de la α -MSH en los receptores de MC1. Los casos reportados han mostrado crisis adrenal durante la vida neonatal. La deficiencia de POMC se asocia a hiperfagia y obesidad a edad temprana por falta de la señalización en el receptor MC4R. Además de los casos de homocigotos a mutaciones de la POMC, es posible que heterocigotos a mutaciones en este gen también contribuyan a formas hereditarias de obesidad, ya que existe elevada frecuencia de obesidad en los familiares de los niños con deficiencia total de POMC. Esta observación sugiere que alteraciones sutiles de este sistema pueden ser suficientes para causar obesidad.^{9,13}

Mutaciones del receptor de MC4 (MC4R)

El receptor 4 de la MC se expresa principalmente en el hipotálamo. Este receptor induce una señal de saciedad. Existen múltiples mutaciones heterocigóticas descritas de este receptor en personas obesas de diferentes etnias. La prevalencia de estas mutaciones puede ir de 0.5 a 1%, en adultos obesos, a 6% en personas con obesidad severa desde la infancia.^{19,20} Algunos estudios sugieren que la prevalencia puede ser de 1 en 2 000, lo que hace a estas mutaciones más comunes que condi-

ciones sindrómicas como Prader-Willi, y el síndrome de X frágil. Las mutaciones en el MC4R dan lugar a una menor señal de saciedad, que se manifiesta clínicamente como hiperfagia, aunque ésta es menos grave que la observada en la deficiencia de leptina, e inicia desde el primer año de vida. Las personas afectadas por esta mutación suelen presentar obesidad antes de los cinco año de edad, acumulación de masa grasa y libre de grasa (a diferencia de la deficiencia de leptina), elevada densidad mineral ósea y talla elevada. Estos niños se convierten en adolescentes con obesidad y generalmente alcanzan la vida adulta con esta condición. Como otras condiciones monogénicas, los individuos muestran variabilidad en los fenotipos que caracterizan a esta mutación. Algunas de las variantes identificadas incluyen una inserción en el nucleótido 100, que genera un codón de terminación prematuro en la posición 37.^{23,24} Han sido descritas en este gen más de 30 distintas mutaciones en poblaciones europeas diversas.^{9,24,25} La mayoría de las mutaciones descritas a la fecha resultan en pérdida de función del receptor, ya sea por cambios en un aminoácido o cambios en el marco de lectura. En un estudio reciente el grupo de Farooqi y O'Rahilly¹⁹ encontraron que la pérdida de funcionalidad del receptor está en relación con la severidad de la obesidad.

Deficiencia de la carboxipeptidasa E y convertasa de la prohormona 1

La carboxipeptidasa E es necesaria para la modificación postraduccional, que consiste en cortar los aminoácidos en la región N-terminal de varias pro-hormonas y neurotransmisores como la pro-insulina, POMC, pro-neuropéptido Y, etc. Esta mutación se ha encontrado en el ratón *fat* sin que exista un equivalente en seres humanos. Sin embargo, existen mutaciones encontradas en el gen PCSK1 que codifica para la prohormona convertasa 1 que, como la carboxipeptidasa E, modifica pro-hormonas y neurotransmisores involucrados en el metabo-

lismo energético.^{9,13,25} Existen pocos casos con mutaciones en este gen, los cuales se caracterizan por la obesidad temprana y numerosas alteraciones endocrinas y proceso anormal de las hormonas POMC y proinsulina.

Estudios de obesidad común o poligénica

Las personas afectadas con formas mendelianas y monogénicas de obesidad representan una pequeña porción de la población obesa. La obesidad común es considerada como una entidad poligénica, que resulta de la interacción del genoma con el ambiente.^{9,11,12,25} Existen numerosos estudios sobre aspectos genéticos de la obesidad, sin embargo, no ha sido posible identificar consistentemente a los genes o variantes de los mismos que se asocian al riesgo de la obesidad común. Los diseños de los estudios pueden clasificarse de acuerdo a su metodología como estudios de asociación entre variantes genéticas y fenotipos, estudios de barrido del genoma (*genome scan*) y, más recientemente, de asociación en el genoma completo (*genowide association*)^{11,12} y de análisis del perfil transcripcional o transcriptoma en un tejido o tipo de células en particular.²⁶⁻²⁸ Los primeros son estudios que buscan la asociación estadística de variantes en la estructura de genes candidatos seleccionados *a priori*, incluyendo regiones codificantes, no codificantes y reguladoras, con la presencia de obesidad o fenotipos relacionados. El candidato es generalmente un gen que codifica para alguna proteína que tiene una función relevante en procesos relacionados con el balance de energía. Estos estudios comparan la frecuencia de las variantes entre casos y controles. Existen hasta la fecha más de 120 genes que han sido asociados de forma inconsistente a fenotipos relacionados con la obesidad, como la composición corporal, gasto de energía, distribución de grasa corporal, etc.²⁵ Algunos de los genes, cuyas variantes o polimorfismos han tenido mayor número de investigaciones, son los receptores adrenérgicos β_2 y β_3 (ADR β_2 , ADR β_3), la adiponectina (ACDC), el

receptor de leptina (LEPR), el factor de transcripción receptor prolíférador de peroxisomas activados gamma (PPAR γ) y las proteínas desacopladoras de la fosforilación oxidativa 1, 2 y 3 (conocidas como UCP-1, 2 y 3, respectivamente).^{9,12,25} Existen numerosos factores que explican la inconsistencia de observaciones en diversos estudios, entre ellos, el uso de distintos diseños, criterios de inclusión de casos y controles, poblaciones con diferente mestizaje, estratificación de las muestras, variaciones en la información genética en distintas poblaciones, tamaños de muestra insuficientes, y otros aspectos que han dificultado esclarecer la contribución de las variantes en estos genes a la obesidad común. La variante Trp64Arg en el ADR β 3, se ha asociado con fenotipos como ganancia de peso, obesidad y resistencia a la insulina en indios Pima, México-americanos, franceses y finlandeses, y niños chinos.²⁹⁻³⁰ Sin embargo, otros estudios no encontraron asociación alguna con la adiposidad.^{9,25} La variante Pro12Ala en la isoforma 2 del PPAR γ , también ha sido asociada con el riesgo de obesidad y diabetes tipo 2, y es actualmente considerada un polimorfismo de gran interés.^{31,33} La información sobre la estructura y variación del genoma humano ha facilitado la creación de herramientas más poderosas para el estudio de aspectos genéticos de enfermedades complejas. La identificación de variantes comunes llamadas polimorfismos de un solo nucleótido (o SNPs del inglés *single nucleotide polymorphism*) y la disponibilidad de los recursos técnicos para identificarlos en la totalidad del material genético y evaluarlos en grandes grupos de individuos, ha abierto un área de enorme potencial para la investigación. Un SNP es una variante genética que existe en al menos 1% de una población y son las formas más frecuentes de variación en el genoma.

Se han realizado algunos estudios de la asociación entre SNPs y obesidad, hasta la fecha con resultados inconsistentes. Un estudio reciente identificó una asociación significativa entre los SNPs rs6454674 y rs10485170 presentes en una región intrónica del receptor endocanabinoide 1

(CNR1) y el IMC en niños y adultos europeos en un modelo de casos y controles.³⁴ Este receptor forma parte de los sistemas de regulación del apetito. Es importante mencionar que la identificación de una asociación estadística no permite establecer una relación causal. Es necesario que haya consistencia de observaciones en distintos estudios y la caracterización de un mecanismo para determinar que una variante genética afecta a un fenotipo determinado.

Algunos de los genes candidatos anteriormente mencionados han sido estudiados en la población mexicana o México-americana. En el caso de los polimorfismos encontrados en los genes de UCP2 y 3 en México-americanos no parece haber asociación con la obesidad o fenotipos relacionados.³⁵ En el caso de las variaciones comunes en el gen de la POMC existe un estudio que sugiere asociaciones modestas y consistentes con la obesidad en población México-americana.³⁶ De hecho, este gen ha sido considerado un candidato posicional ligado a varios rasgos relacionados con la obesidad. También la variante Gln223Arg en el receptor de leptina se ha asociado a la obesidad y anomalías metabólicas y hemodinámicas relacionadas en adolescentes mexicanos.³⁷ El polimorfismo Pro12Ala del PPAR γ se ha asociado con mayor IMC en población mexicana y amerindia, confirmando hallazgos en otras poblaciones donde se le ha asociado con diabetes tipo 2.³⁸

Los estudios de barrido del genoma (*genome wide scan*) requieren de la utilización de polimorfismos genéticos uniformemente distribuidos en el genoma para la localización de regiones relacionadas con el rasgo de interés. Los más empleados en estos estudios son marcadores microsatelitales y son tipificados en muestras de individuos relacionados que pueden ser desde parejas de hermanos hasta familias extensas. Estos modelos estudian la covariación entre un fenotipo y la segregación de marcadores genéticos idénticos por descendencia dentro de la muestra.^{9,11,12,25} Este método permite encontrar genes que contribuyen con al menos

10% de la variación de un fenotipo, empleando el abordaje de descomposición de la varianza y el diseño apropiado. Es importante mencionar que este método permite analizar la variación de rasgos como variables continuas, por ejemplo, el peso corporal o IMC, y no únicamente en forma dicotómica, clasificando a los individuos en obesos y no obesos. Los locus de rasgos cuantitativos (QTL del inglés *quantitative trait loci*) localizados por este método y publicados hasta la fecha ligados a la obesidad y fenotipos relacionados se encuentran en los cromosomas 1q21-q24, 2q24, 2q37, 3p21-p24, 3q27, 5q13, 5q31-q33, 6q22-q23, 7p15, 8p21-p22, 9p13-q21, 10q22-q26, 11q21-q24, 12q24, 15q13-q21, 17p11-p12, 18p11 y 20q22-q13.²⁵ Estos datos han reforzado el concepto de que la obesidad común es poligénica y que los alelos que contribuyen a la variación de los fenotipos estudiados pueden variar de una población a otra. Algunas de estas regiones han mostrado ligamiento consistente con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, lo cual sugiere la existencia de un bagaje genético común para ambas enfermedades. Algunos de estos QTL contienen a los genes candidatos o los SNPs que han sido estudiados por otros métodos.^{9,12,25} Existen dos estudios de barrido genómico realizados en niños y/o adolescentes y sus padres. El primero fue realizado en población francesa en familias con al menos un niño con IMC para la edad igual o superior a la percentila 95 (p95). Este estudio identificó varias regiones cromosómicas ligadas al fenotipo de obesidad en los cromosomas 2q33.2-q36.3, 6q22.31-q23.2 y 17p13 y 15q12-q15.1, 16q22.1-q24.1, mientras que la región 19p13.3-p13.11 se encontró ligada al segundo brote de adiposidad infantil (*adiposity rebound*).³⁹ La evidencia más significativa se encontró en el cromosoma 6q22.31 (marcador D6S287) empleando como fenotipo el IMC mayor de la p97. Otros estudios en adultos han encontrado otros fenotipos asociados a la obesidad ligados a esta misma región, donde se encuentran los genes que codifican para las proteínas SIM1, MCHR2 y la PC-1. Estos genes son consi-

derados candidatos posicionales por haber sido localizados a partir de estudios de barrido del genoma. Un estudio de seguimiento del trabajo de Meyre y col.,³⁹ analizó la asociación entre 2 SNPs en el gen MCHR2 y obesidad infantil en un modelo de casos y controles, y en un estudio de trios (niño afectado y sus padres), encontrando una asociación significativa entre estas variantes y la obesidad. Sin embargo, estas observaciones no fueron replicadas en otros estudios de obesidad infantil y de adultos. En conclusión, se considera que las variantes estudiadas en este gen tienen un efecto modesto sobre la ingestión de alimentos en niños obesos.⁴⁰

El segundo estudio de barrido del genoma es Viva la familia, realizado en niños de origen hispano residentes en el área de Houston, Texas. Los criterios de inclusión fueron que la familia tuviera al menos un niño con sobrepeso u obesidad definido como IMC mayor de la P95 para la edad, y que ambos padres fueran hispanos.⁵ Los hallazgos de este estudio incluyen ligamiento significativo en el cromosoma 1 (D1S2841) usando el gasto de energía total. El gasto de energía en el sueño, el gasto basal y el coeficiente respiratorio de oxidación de proteínas tuvieron ligamientos en regiones de los cromosomas 18, 17 y 9, respectivamente. Estos resultados sugieren que distintos genes pueden influenciar diferentes aspectos del metabolismo energético.⁴¹

En el caso de niños hispanos se encontró que el mismo grupo de genes regula las concentraciones de adiponectina y triglicéridos plasmáticos. Esta relación es inversa y ha sido encontrada en adultos México-Americanos.⁴² Esta observación ha sido replicada por otras investigaciones en adultos que sugieren que la variación de algunos fenotipos relacionados con la obesidad es regulada por el mismo grupo de genes.

Los estudios de asociación en el genoma completo (*genome-wide association studies*) tienen como objetivo establecer la asociación estadística entre polimorfismos de un nucleótido o SNPs y la pre-

sencia de obesidad o fenotipos relacionados con ella. Estos estudios requieren de la genotipificación y evaluación simultánea de una gran cantidad de SNPs comunes (entre 100 000 y un millón de estas variantes), lo cual implica consideraciones estadísticas sobre las pruebas múltiples y otros aspectos del diseño y análisis de estos estudios. En este caso, no hay una selección *a priori* de posibles candidatos, y las variaciones en todo el genoma son evaluadas simultáneamente. Existe un estudio de obesidad infantil y en adultos realizado a través de este método en una población no seleccionada para un fenotipo particular. Este estudio identificó la asociación de la variante rs7566605 y el IMC en niños y adultos, sugiriendo que los polimorfismos comunes pueden ser determinantes de la obesidad.⁴³ Este SNP se encuentra 10 kilobases (kb) de la región reguladora del gen INSIG2. La proteína codificada por este gen bloquea la producción de colesterol y ácidos grasos y se encuentra en una región ligada a la obesidad en estudios en humanos y ratones.

Una variante común encontrada en el gen FTO se ha asociado con el IMC y la diabetes tipo 2 en un estudio en adultos y niños. En este estudio se determinó que 16% de los adultos eran homocigotos para el alelo de riesgo (CC) y estos individuos pesan 3 kg más y tienen un riesgo 1.67 veces mayor para desarrollar obesidad que los individuos que no tienen ese alelo.⁴⁴ Este gen codifica para una proteína de la superfamilia de las dioxigenasas no hem y se expresa en numerosos tejidos.⁴⁵ Un estudio posterior⁴⁶ examinó la asociación entre variantes en los genes FTO y el gen KIAA005, que se encuentran localizados cerca de FTO, y obesidad en niños con obesidad severa y controles sin sobrepeso. La variante rs9939609 del gen FTO se asoció a la presencia de obesidad y variación del IMC en niñas, pero no en niños. Igualmente se encontraron diferencias por sexo en otros fenotipos relacionados con la obesidad. Estas observaciones sugieren la existencia de interacciones entre genotipo y sexo en el desarrollo de la obesidad. Otra investigación realizada en pobla-

ción India, Asiática y Europea encontró la asociación entre 4 SNPs cercanos al gen MC4R y la circunferencia de cintura y resistencia a la insulina.^{47,48} La variante con mayor asociación es rs12970134. Los individuos homocigotos para el alelo de riesgo tuvieron una circunferencia de cintura 2 cm mayor.

Perfil transcripcional

Las investigaciones del transcriptoma tienen como objetivo el estudio de la expresión de múltiples genes en células o tejidos específicos. Actualmente existen plataformas que permiten analizar miles de transcritos en forma simultánea. Los estudios realizados hasta la fecha han permitido identificar y confirmar que la expresión de algunos genes o grupos de genes que integran vías metabólicas específicas, se ven alterados en tejidos de personas obesas al compararlas con no obesas, o después de un tratamiento para control de peso.²⁶⁻²⁸ Estos estudios tienen un enorme potencial para contribuir a la identificación de genes y sus interacciones, así como otros factores que son fundamentales en el proceso del desarrollo de la obesidad o sus comorbilidades.

Conclusiones

Los casos de obesidad derivada de alteraciones cromosómicas o condiciones monogénicas en humanos, representan una muy pequeña proporción de los casos de obesidad y sobrepeso. La obesidad en edades tempranas es un hallazgo de importancia que sugiere la búsqueda de otras características como retardo en el desarrollo, dismorfias, etc., con la finalidad de realizar un diagnóstico adecuado y descartar anomalías genéticas. La obesidad común y los fenotipos relacionados con ella tienen un componente genético significativo y existe amplia evidencia de la influencia de múltiples genes en el desarrollo de esta enfermedad. El estudio de la genética de la obesidad ha demostrado que algunos de los mecanismos más probables

que predisponen a su desarrollo se encuentran en las vías que regulan el apetito y el gasto de energía; sin embargo, no existe hasta la fecha ninguna variante genética que se asocie consistentemente con el riesgo para la obesidad común. Los QTL ligados a la obesidad y los genes candidatos asociados a las formas comunes de obesidad, parecen ser los mismos en adultos y en niños. Se ha hecho énfasis en la variedad de métodos que existen para

estudiar la contribución del material genético al riesgo para desarrollar obesidad común. Sin duda, la aplicación de los distintos abordajes y la integración de los resultados obtenidos a través de distintos modelos permitirán identificar a los genes con mayor contribución a la obesidad común. Estos alelos posiblemente tienen una contribución pequeña, aunque significativa, a la adiposidad u otros fenotipos relacionados con ella, y ser distintos en cada población.

Referencias

1. Ogden CL, Carroll DM, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006; 295: 1549-55.
2. Olaiz G, Rivera J, Rojas R, Villalpando S, Hernández M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
3. Butte NF, Christiansen E, Sørensen TI, editores. Energy imbalance underlying the development of childhood obesity. 2007; 15: 3056-66.
4. Perichart-Perera O, Balas-Nakash M, Schiffmann-Seelchnik E, Barbato-Dosal A, Vadillo-Ortega F. Obesity increases metabolic syndrome risk factors in school-age children from urban school in Mexico City. *JADA*. Revisa. 2007; 107: 81-91.
5. International obesity task http://www.revolutionhealth.com/conditions/obesity/obesity-epidemic force.
6. Butte NF, Comuzzie AG, Cole SA, Mehta NR, Cai G, Tejero M, et al. Quantitative genetic analysis of the metabolic syndrome in Hispanic children. *Pediatr Res*. 2005; 58: 1243-8.
7. Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005; 19: 635-43.
8. Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*. 1998; 280: 1371-4.
9. Cummings DE, Schwartz MW. Genetic and pathophysiology of human obesity. *Ann Rev Med*. 2003; 54: 453-71.
10. Loos RJF, Bouchard C. Obesity -is it a genetic disorder? *J Intern Med*. 2003; 254: 401-25.
11. Bouchard C, Tremblay A, Despres JP. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med*. 1990; 322: 1477-82.
12. Comuzzie AG, Williams JT, Martin L, Blangero J. Searching for genes underlying normal variation in human adiposity. *J Mol Med*. 2001; 79: 57-70.
13. Bastarrachea R, Kent JW, Williams JT, Cai G, Cole SA, Comuzzie AG. The genetic contribution to obesity. En: Bray GA, Ryan DH, editores. *Overweight and the metabolic syndrome: from bench to bedside*: Springer; 2006.
14. Farooqi IS. Insights from the genetics of severe childhood obesity. *Horm Res*. 2007; 68: 5-7.
15. Goldstone AP. Prader-Willi syndrome: advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab*. 2004; 15: 12-20.
16. Weinstein LS, Chen M, Liu J. Gs (alpha) mutations and imprinting defects in human disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 968: 173-97.
17. Couvert P, Bienvenu T, Aquaviva C. MECP2 is highly mutated in X-linked mental retardation. *Hum Mol Genet*. 2001; 10: 941-6.
18. Kleefstra T, Yntema HG, Oudakker AR. De novo MECP2 fram shift mutation in a boy with moderate mental retardation, obesity and gynecomastia. *Clin Genet*. 2002; 61: 359-62.
19. Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet*. 2004; 13: R65-R71.
20. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006; 27: 710-8.
21. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1085-95.
22. Rached M, Buronfosse A, Begeot M, Penhoat A. Inactivation and intracellular retention of the human II83N mutated melanocortin 3 receptor gene (MC3R) mutation associated with obesity. *Biochim Biophys Acta*. 2004; 1689: 229-34.
23. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997; 387: 903-8.
24. Clement K, Vaisse C, Lahliou N. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998; 392: 398-401.

25. Ma L, Tataranni PA, Bogardus C, Baier LJ. Melanocortin 4 receptor gene variation is associated with severe obesity in Pima Indians. *Diabetes*. 2004; 53: 2696-9.
26. Perusse L, Rankinen T, Zuberi A. The human obesity gene map: the 2004 update. *Obes Res*. 2005; 13: 381-490.
27. Bastarrachea RA, López-Alvarenga JC, Kent JW. Transcriptoma en mexicanos: Análisis del perfil de expresión genética de gran escala en muestras simultáneas de tejido muscular, adiposo y linfocitos. *Gac Med Mex*. 2008 (En prensa).
28. Dahlman I, Linder K, Arvidsson NE, Ander E. Changes in adipose tissue gene expression with energy-restricted diets in obese women. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81: 1275-85.
29. De Mello V, Kolehmainen M, Schwab U. Effect of weight loss on cytokine messenger RNA expression in peripheral blood mononuclear cells of obese subjects with the metabolic syndrome. *Metabolism*. 2008; 57: 192-9.
30. Mitchell B, Blangero J, Comuzzie AG. A paired sibling analysis of the beta-3 adrenergic receptor and obesity in Mexican-Americans. *J Clin Invest*. 1998; 47: 617-21.
31. Widen E, Lehto M, Kannine T, Walston J, Shuldiner AR, Groop LC. Association of a polymorphism in the beta 3-adrenergic -receptor gene with features of the insulin resistance syndrome in Finns. *N Engl J Med*. 1995; 333: 348-51.
32. Xinli Q, Xiaomei T, Meihua P, Song L. Association of a mutation in the beta 3-adrenergic-receptor gene with obesity in response to dietary intervention in Chinese children. *Acta Pediatr*. 2001; 90: 1233-7.
33. Cole SA, Mitchell BD, Hsueh WC. The Pro12Ala variant of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 (PPAR-gamma2) is associated with measures of obesity in Mexican-Americans. *Int J Obes Relat Metab Dis*. 2000; 24: 522-4.
34. Deeb SS, Fajas L, Menoto M. A Pro12Ala substitution in PPARgamma2 associated with decreased receptor activity, lower body mass index and improved insulin sensitivity. *Nat Genet*. 1998; 20: 284-7.
35. Benzinou M, Chevre JC, Warad KJ. Endocannabinoid receptor 1 gene variations increase risk for obesity and modulate body mass index in European populations. *Hum Mol Genet*. 2008; 17: 1916-21.
36. Comuzzie AG, Almasy L, Cole SA. Linkage exclusion analysis of the chromosome 11 region containing UCP2 and UCP3 with obesity-related phenotypes in Mexican-Americans. *Int J Obes Metab Disord*. 2000; 24: 1065-8.
37. Sutton BS, Langefeld CD, Williams AH. Association of proopiomelanocortin gene polymorphisms with obesity in the IRAS family study. *Obes Res*. 2005; 13: 1491-8.
38. Guizar-Mendoza JM, Amador-Licona N, Flores-Martínez SE, López-Cardona MG, Ahuatzin-Tremary R, Sánchez-Corona J. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *J Hum Hypertens*. 2005; 19: 341-6.
39. Canizales-Quinteros S, Aguilar-Salinas CA, Ortiz-López MG. Association of PPARG2 Pro12Ala variant with larger body mass index in Mestizo and Amerindian populations of Mexico. *Hum Biol*. 2007; 79: 111-9.
40. Meyre D, Lecour C, Delplanque J, Francke S, Vatin V, Durand E. A genome-wide scan for childhood obesity-associated traits in French families shows significant linkage on chromosome 6q22.31-q23.2. *Diabetes*. 2004; 53: 803-11.
41. Ghousaini M, Vatin V, Lecoeur C. Genetic study of the melanin-concentrating hormone receptor 2 in childhood and adulthood severe obesity. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2007; 92: 4403-9.
42. Cai G, Cole SA, Voruganti VS, Butte NF, Comuzzie AG. Genome-wide scan revealed genetic loci for energy metabolism in Hispanic children and adolescents. *Int J Obes*. 2008; 32: 579-85.
43. Comuzzie AG, Tejero ME, Funahashi T. The genes influencing adiponectin levels also influence risk factors for metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Hum Biol*. 2007; 79: 191-200.
44. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB. A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science*. 2006; 312: 279-83.
45. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007; 316: 889-94.
46. Gerken T, Girard YC, Tung CJ. The obesity-associated gene FTO encodes for a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science*. 2007; 328: 1469-72.
47. Jacobsson JA, Danielsson P, Svensson V. Major gender differences in association of FTO gene variant among severely obese children with obesity and obesity related phenotypes. *BBRC*. 2008; 368: 476-82.
48. Chambers JC, Elliott P, Zabaneh D. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nat Genet*. 2008 (Advance on line pub).