



Genética y obesidad

Dra. María del Carmen Chima-Galán*

* Médica Genetista Adscrita a Medicina Genómica y al Departamento de Investigación del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE.
Médica Adjunta al Curso Universitario de Genética de la UNAM.

Sobrepeso y obesidad se definen como un índice de masa corporal (IMC) mayor de 25 y 30, respectivamente⁽¹⁾. Se ha demostrado que la obesidad es un factor de riesgo para enfermedades de alta mortalidad como la diabetes, enfermedad cardíaca y algunos cánceres; además se conoce su asociación con padecimientos músculo-esqueléticos y problemas de salud mental⁽²⁾. La prevalencia del sobrepeso y la obesidad se ha incrementado en todo el mundo, lo que no sólo causa serios problemas de salud: también ocasiona altos gastos económicos en las sociedades. Se estima que actualmente el 70% de los adultos en Estados Unidos y más del 60% de los del Reino Unido tienen sobrepeso, y la mitad de ellos son obesos⁽³⁾. En México se calcula que 70% de los adultos sufren sobrepeso y obesidad⁽⁴⁾.

La obesidad es una enfermedad compleja con alta heredabilidad; hasta el 80% de la variabilidad del IMC es atribuible a factores genéticos⁽⁵⁾. Está bien establecido que la rápida globalización del estilo de vida de los países occidentales es la causa de la pandemia de la obesidad; un ambiente obesogénico incrementa el riesgo de obesidad en quienes son genéticamente susceptibles.

Estudios familiares y en gemelos han mostrado que los factores genéticos contribuyen con 40 al 70% a la variación interindividual de la obesidad común. En los últimos 15 años los estudios de genes candidatos y de ligamiento de todo el genoma han reportado múltiples loci genéticos, pero sólo algunos han sido confirmados por estudios posteriores. En años recientes se han hecho progresos significativos a través de los estudios de asociación de todo el genoma, al confirmar al menos 15 loci asociados con obesidad⁽⁶⁾. Se espera que la identificación de factores genéticos que participan en el origen de la obesidad pueda contribuir al conocimiento de la biología del balance energético, de moléculas y vías metabólicas que puedan ser blancos de tratamiento.

Antes de la era de los estudios de asociación de todo el genoma, la identificación de genes se basó en estudios de

genes candidatos y estudios de ligamiento genético, cuyos resultados fueron presentados en los mapas humanos de los genes de la obesidad⁽⁷⁾.

Los estudios de genes candidatos son dirigidos por el conocimiento actual de la biología y fisiopatología de la obesidad. A nivel poblacional se ha probado la asociación de genes que participan en la regulación del balance energético en animales modelo o en formas monogénicas de la obesidad.

A mediados de los 90, cuando la genotipificación era una tarea costosa y pesada, los estudios de genes candidatos sólo exploraban algunas variantes no sinónimas por gen, por sus posibles implicaciones funcionales. Con el paso del tiempo, los costos de la genotipificación se fueron disminuyendo sustancialmente y con ayuda de la base de datos del HapMap fue posible sistematizar el estudio de variantes genéticas asociadas a la obesidad, para identificar los haplotipos que pueden estar en desequilibrio de ligamiento.

Desde el primer estudio de genes candidato para la obesidad, hace más de 15 años, el número de genes de susceptibilidad a la obesidad ha aumentado de manera considerable. El último mapa de los genes humanos de la obesidad reportó 127 genes candidato con al menos un estudio de asociación positiva⁽⁸⁾. Sin embargo, la replicación de estos resultados en estudios posteriores no ha sido consistente, lo que puede atribuirse a muestras pequeñas con un poder insuficiente para demostrar efectos modestos en la obesidad común. Recientemente, se ha incrementado el número de estudios con asociación probada en grandes poblaciones (con una *n* mayor de 5,000), demostrando una fuerte asociación de variantes no sinónimas en el gen del receptor de la melanocortina 4(*MC4R*), de la convertasa de prohormona 1 (*PCSK1*), del factor neurotrópico derivado del cerebro (*BDNF*) y del receptor beta adrenérgico 3 (*ADRB3*).

MC4R se expresa en el sistema nervioso central y participa en la regulación de la ingesta de alimentos y en la homeostasis energética; las mutaciones funcionales son la causa más

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

común de obesidad severa de inicio temprano, con un patrón de herencia monogénico; sin embargo, su papel en la obesidad común no ha sido convincente.

El gen *PCSK1* es otro fuerte candidato, ya que codifica una enzima que convierte la prohormona en hormona, y que participan en la regulación del metabolismo energético. Los individuos con mutaciones en *PCSK1* presentan un síndrome caracterizado por obesidad infantil extrema. El polimorfismo N221D incrementa el riesgo de obesidad 1.34 veces.

Mientras que *BDNF* ha sido estudiado por su presunto papel en la regulación del desarrollo, respuesta al estrés y desórdenes conductuales, estudios en modelos animales han reportado que *BDNF* participa en el comportamiento compulsivo por la comida, en la regulación del peso corporal y en la hiperactividad; las mutaciones en este gen causan obesidad severa e hiperfagia. La variante Val66Met se ha asociado a un IMC bajo.

Finalmente, *ADRB3* participa en la lipólisis y en la regulación de la termogénesis; se ha comprobado ampliamente que Arg64Trp está asociado con un IMC alto.

En resumen, después de 15 años, los estudios genéticos empiezan a mostrar resultados contundentes, gracias a las tecnologías a gran escala y los metaanálisis.

Por su parte, los estudios de ligamiento buscan variantes genéticas asociadas a alguna enfermedad o un patrón hereditario de interés, y al segregar con la enfermedad en diferentes generaciones, permiten reconocer un locus de asociación. Los estudios de ligamiento de todo el genoma requieren de 400 a 600 marcadores polimórficos e identifican amplios intervalos

genómicos; el último mapa génico de la obesidad reportó 253 loci de asociación; sin embargo, estas regiones aún no pueden acotarse para buscar algunos genes de importancia en la obesidad. Se realizó un metaanálisis de 37 estudios de ligamiento con más de 30,000 participantes de 10,000 familias de origen europeo, pero no se pudo localizar un locus de obesidad o IMC con evidencia convincente⁽⁹⁾, lo que indica que los estudios de ligamiento de todo el genoma pueden no ser una herramienta adecuada para la identificación de marcadores genéticos de la obesidad.

Los estudios de asociación del todo el genoma (GWAS, Genome-Wide Association Studies), analizan todo el genoma con niveles de alta resolución en un solo experimento, lo que no era posible con los estudios de ligamiento y que gracias a los avances tecnológicos de los microarreglos o *chips*, es posible.

Con los GWAS estamos entrando en la era del descubrimiento de los genes de la obesidad común, al identificar 15 loci en menos de tres años, donde se ubican los genes: *FTO* (gen asociado a la obesidad y el tejido graso)¹⁰ *MCR4*, *NEGR1* (regulador del crecimiento neuronal 1), *TMEM18* (proteína transmembrana 18), *SH2B1* (proteína adaptadora de SH2B), *KTCD15* (dominio 15 de tetramerización del canal de potasio), *GNPDA2* (deaminasa 2 de la glucosamina 6 fosfato), *DGKG* (cinasa de diacilglicerol), entre otros.¹¹

Los progresos recientes, plantean amplias expectativas, ya que al establecer un genotipo de riesgo podrán realizarse algunas intervenciones terapéuticas, así como la implementación de guías preventivas y de manejo de la obesidad.

REFERENCIAS

1. Kopelman P. Health risks associated with overweight and obesity. *Obes Rev* 2007;8:13-17.
2. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA. Prevalency of obesity, diabetes, and obesity-related health risks factors. *JAMA* 2003;289:76-79.
3. World Health Organization. Obesity and overweight- Fact sheet No. 311. Geneva WHO, 2009.
4. Duran HM. México: Primer Lugar en Obesidad. Disponible en: <http://www.rnw.nl/article/m%C3%A9xico-primer-lugar-mundial-en-obesidad>.
5. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005;6:221-34.
6. Loos RJ. Recent progress in the genetics of common obesity. *British J Clin Pharmacol* 2009;68:811-29.
7. <http://obesitygene.pbrc.edu>
8. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obes Res* 2006;14:529-644.
9. Saunders CL, Chiodini BD, Sham P, Lewis CM, Abkevich V, et al. Meta-analysis of genome-wide linkage studies in BMI and obesity. *Obesity* 2007;15:2263-75.
10. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Albai G, et al. Genome-wide association scan shows genetic variants in the *FTO* gene are associated with obesity-related traits. *Plos Genetic* 2007;3:e115.
11. De Bakker PIW, Ferreira MAR, Jia X, Neale BM, Raychaudhuri S, Voight BF. Meta-analysis of genome-wide association studies. *Hum Mol Genet* 2008;17:R122-8.