

GENETICA Y OBESIDAD

Luis Castaño

Profesor Titular – Departamento de Pediatría – UPV
Médico Adjunto – Unidad de Investigación – Hospital de Cruces

Dirección para Correspondencia:

Dr. Luis Castaño, Unidad de Investigación – Hospital de Cruces
Barakaldo – Bizkaia – 48903
E.mail: lcastano@hcru.osakidetza.net

La obesidad es una enfermedad compleja en cuya patogenia interaccionan factores ambientales y determinadas características genéticas; en este sentido, estudios en niños adoptados o en gemelos monocigotos permiten deducir la influencia de estos factores genéticos, no solo en la obesidad, sino también en los patrones de distribución de la grasa.

Existen formas, generalmente raras, y que a menudo pueden coincidir con obesidades extremas, que se pueden acompañar de alteraciones de un determinado gen. Así, algunos cuadros de obesidad están relacionadas con mutaciones en genes implicados en las vías centrales que controlan la ingesta de alimentos. Se han descrito mutaciones en homocigosis en el gen de la leptina (hormona anorexizante producida por la grasa) o en su receptor en cuadros de obesidad precoz en la infancia asociada con ingesta exagerada de alimentos; en algunos de estos casos el tratamiento con leptina ha mejorado considerablemente el cuadro clínico. También alteraciones en genes implicados en la vía de síntesis y actuación de la melanocortina, molécula que inhibe la ingesta alimenticia, [gen de la proopiomelanocortina (POMC), gen de la prohormona-convertisasa 1 (PC-1), gen del receptor de la melanocortina (MC4R), ...], se asocian con formas variables de obesidad.

No obstante, estas formas monogénicas de obesidad son raras (menos del 5%), y la mayoría de los cuadros clínicos se asocian a una herencia de carácter poligénico o multifactorial que de alguna forma controla la evolución del ser humano desde la delgadez al sobrepeso. Estos genes de susceptibilidad o riesgo no están totalmente caracterizados y tampoco su mecanismo de actuación ha sido claramente definido, pero estudios en genes candidatos (en base a su papel en la homeostasis energética) o diferentes análisis completos del genoma, realizados fundamentalmente en familias o en caso/control y en diferentes poblaciones, han permitido identificar más de 400 regiones cromosómicas implicadas en la regulación de la ingesta, en el control del gasto energético o de las diferentes rutas metabólicas que potencialmente podrían estar asociadas con la obesidad, la insulinorresistencia y el síndrome metabólico. Los resultados de estos estudios a veces son discordantes, pero se han identificado diferentes genes con regiones variables [genes de las proteínas desacoplantes (UCP), genes de receptores adrenérgicos $\beta 2$ y $\beta 3$, gen del receptor activado por el proliferador de peroxisomas γ (PPAR γ), gen del factor de necrosis tumoral α (TNF α), gen de la insulina, etc ...], en los que algunas formas polimórficas se asocian con riesgo a la obesidad o a sus complicaciones.

A pesar de que en un futuro la caracterización genética de la obesidad y la comprensión de los mecanismos moleculares implicados en su patogenia permitirán utilizar diferentes estrategias terapéuticas dirigidas a dianas concretas, hoy en día apenas, salvo en casos muy particulares de alteraciones monogénicas, se puede intervenir en la prevención de la obesidad o de sus complicaciones a partir de los hallazgos de los estudios moleculares. Por lo tanto el conocimiento genético, si bien es clave para definir los mecanismos implicados, debe situarse dentro de esquemas de investigación y de mejora del conocimiento, y la actuación clínica dirigida a prevenir o curar la obesidad todavía se ha de dirigir a controlar los factores ambientales y sociales implicados en la misma.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Ochoa MC y col. Estudios sobre la obesidad en genes candidatos. *Med. Clin. (Barc)*, 2004, 122: 542-51
- 2.- Clement K et al. Genetics and pathophysiology of obesity. *Pediatric Res*, 2003; 53: 721-5
- 3.- Snyder E. et al. The Human obesity gene map: The 2003 Update. *Obesity Res.* 2004, 12: 369-439
- 4.- O`Rahilly S et al. Monogenic Human Obesity Syndromes . *Recent progress in Hormone Research.* 2004, 59: 409-24
- 5.- O`Rahilly S et al. Human Obesity: lessons from monogenic disorders. *Endocrinology* 2003,144: 3757-64.
- 6.- Spiegelman BM et al. Obesity and the regulation of energy balance. *Cell* 2001, 104:531-43
- 7.- Barsh GS et al. Genetics of body weight regulation. *Nature* 2000; 404: 644-51
- 8.- Coll AP et al. Proopiomelanocortin and energy balance: insights from human and murine genetics. *J. Clin. End. Metab.* 2004, 89: 2557-62
- 9.- O`Rahilly S et al. Melanocortin receptors weigh in. *Nature Medicine.* 2004, 10: 351-2
- 10.- Farooqi IS et al.. Clinical spectrum of obesity and mutations in MRC4gene. *N Engl J. Med.* 2003, 348: 1085-95
- 11.- Le Stunff C et al. The insulin gene VNTR is associated with fasting insulin levels and development of juvenile obesity. *Nature Genetic*, 2000; 26: 444-6