

## **Trabajo de revisión**

Universidad Médica de Holguín “Mariana Grajales Coello”

### **Clasificación de obesidad monogénica.**

#### **Monogenetic Obesity Classification**

*Pedro Enrique Miguel Soca<sup>1</sup>, Leonor Amanda Cruz Lage<sup>2</sup>, Mildre María Marrero Hidalgo<sup>3</sup>, Leticia Mosqueda Batista<sup>4</sup>, Luz María Pérez López<sup>5</sup>*

1 Especialista de Segundo Grado en Bioquímica. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad Médica de Holguín “Mariana Grajales Coello”

2 Licenciada en Biología. Profesora Auxiliar de Agentes Biológicos. Departamento de Ciencias Morfológicas. Universidad Médica de Holguín “Mariana Grajales Coello”

3 Residente en Fisiología. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad Médica de Holguín “Mariana Grajales Coello”

4 Residente de Bioquímica. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Universidad Médica de Holguín “Mariana Grajales Coello”

5 Profesora Asistente. Licenciada en Enfermería. Facultad de Enfermería.

#### **RESUMEN**

La obesidad es una enfermedad multifactorial crónica debida a un balance energético positivo donde los genes juegan un papel predisponente. Se puede clasificar en obesidad monogénica no síndrómica, monogénica síndrómica y poligénica. En esta revisión se describió la obesidad monogénica, por su importancia para la comprensión de los mecanismos moleculares de las formas frecuentes de obesidad y para el diseño de nuevos fármacos. Se enfatizó en los aspectos genéticos y moleculares de la obesidad monogénica.

*Palabras clave:* genes, obesidad monogénica.

## **ABSTRACT**

Obesity is a chronic multifactorial disease due to energy positive balance in which genes have a predisposition role. Obesity is classified as nonsyndromic monogenetic, syndromic monogenetic and polygenetic. In this review paper monogenetic obesity was described due to its importance to comprehend molecular mechanisms of the most frequent types of obesity as well as to design new drugs.

*Key words:* genes, monogenetic obesity.

## **INTRODUCCIÓN**

La obesidad se ha convertido en un serio problema de salud a nivel mundial por su estrecha vinculación con las principales causas de morbilidad y mortalidad en países industrializados y en vías de desarrollo <sup>1</sup>. Esta enfermedad es un complejo trastorno metabólico que se asocia frecuentemente con la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), la hipertensión (HTA), las enfermedades coronarias, la trombosis, las dislipidemias, los cálculos biliares, la esteatosis hepática, la apnea del sueño, las disfunciones endometriales y el cáncer <sup>2</sup>.

La obesidad se expresa fenotípicamente de forma muy heterogénea, con mecanismos moleculares muy diversos <sup>3</sup>. Se reconoce el rol de los factores ambientales, de conductas y socioeconómicos en las personas con diferentes susceptibilidades <sup>3</sup>. La evidencia científica indica que los factores genéticos están involucrados en el desarrollo de obesidad en aproximadamente 30% a 40% de los casos, no solo en las formas monogénicas, sino también en la obesidad común <sup>4</sup>. Desafortunadamente, aunque se ha incrementado en los últimos años su conocimiento genético, el control genético de las formas comunes de obesidad en el humano no se comprende bien <sup>4</sup>.

En la actualidad, la contribución de los factores genéticos a este padecimiento se puede resumir en <sup>3</sup>:

-Las mutaciones simples contribuyen al desarrollo de la obesidad monogénica, de inicio en la niñez, de carácter severo y raras.

-Algunas variantes genéticas interactúan con un medio de alto riesgo en la obesidad común; es decir, la obesidad poligénica. En estos casos, cada gen de susceptibilidad sólo tendría un pequeño efecto sobre el peso corporal y su contribución es significativa

cuando existen factores ambientales predisponentes para su expresión fenotípica como la alimentación excesiva y la reducción de la actividad física.

Estos conocimientos son importantes para el diseño y producción de nuevos fármacos contra la obesidad, muchos en etapas iniciales de desarrollo <sup>5</sup>. Con los descriptores obesity y genes se encontraron 634 referencias arbitradas a texto completo publicadas en la base de datos EBSCO. En esta revisión se hizo hincapié en la obesidad monogénica, un tópico relativamente poco tratado en la literatura científica. Se describirán los aspectos moleculares y genéticos de las dos variantes de obesidad monogénica, no sindrómica y sindrómica.

## **DESARROLLO**

### Clases de obesidad

La obesidad es una condición heterogénea multifactorial provocada por alteraciones de varios genes, donde cada uno tiene un efecto aditivo y parcial. El patrón de herencia es complejo y los factores ambientales juegan un importante papel en promover o demorar su desarrollo <sup>6</sup>. La identificación de la susceptibilidad a los genes y sus variantes requiere diversos enfoques metodológicos <sup>6</sup>.

Se clasifica en tres categorías principales de acuerdo con su etiología genética: monogénica, sindrómica y poligénica <sup>7</sup>. La identificación de sus causas genéticas con probabilidad proveerá las bases para el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos y para la prevención personalizada de esta condición <sup>6</sup>.

La genética de la enfermedad es compleja y varía desde los modelos de obesidad monogénica y sindrómica hasta las formas multifactoriales y poligénicas más frecuentes <sup>8</sup>. La originada en un gen único disfuncional (obesidad monogénica) representa un pequeño número de casos severos, que aparecen en la niñez y se acompañan de diferentes trastornos neuroendocrinos, del desarrollo y la conducta. Hasta ahora, los genes implicados en la obesidad monogénica son de la leptina, el receptor de leptina, pro-opiomelanocortina (*POMC*) y receptor 4 de melanocortina (*MC4R*), con papeles centrales en la vía hipotalámica melanocortina/leptina y en la regulación de la homeostasis normal de energía en humanos. Estos genes obedecen las clásicas leyes de Mendel y se han identificado en alrededor de 200 casos <sup>7</sup>.

La obesidad relacionada con *MC4R* es el más frecuente tipo de obesidad monogénica severa de la niñez y de inicio precoz. Estos niños se caracterizan por un incremento de talla, del peso corporal, el índice de masa corporal (IMC), de la masa magra y de la masa grasa, así como un incremento significativo de la densidad mineral ósea. Se considera que el acelerado crecimiento lineal es consecuencia de una hiperinsulinemia precoz <sup>7</sup>.

Las alteraciones causadas por genes mutantes únicos muestran cuatro patrones simples mendelianos de herencia: autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada a X dominante y ligada a X recesiva. Los rasgos o caracteres dominantes se expresan en el heterocigoto, homocigoto o hemicigoto y los rasgos recesivos se expresan en homocigotos, pero son silenciosos en el heterocigoto <sup>9</sup>.

#### Formas monogénicas de obesidad

Las mutaciones de genes que codifican proteínas con probables papeles en la regulación del apetito son responsables de trastornos mendelianos, en los cuales la obesidad es el más evidente fenotipo. El esclarecimiento de las causas de algunas de estas formas de obesidad monogénica se ha beneficiado con la clonación de una serie de genes de la obesidad, entre los que se destacan los que codifican a la leptina, el receptor de la leptina (LEPR), la carboxipeptidasa E (responsable del procesamiento de intermediarios prohormonales como la proinsulina) y la proteína agouti <sup>10</sup>.

La manipulación genética también ha establecido el papel regulador vital de moléculas como el receptor de melanocortina 4 (MC4R), importante en la ruta de la melanocortina. Estos descubrimientos continuaron con la identificación de formas raras monogénicas recesivas de obesidad en seres humanos, provocadas por mutaciones en los genes que codifican la leptina, LEPR, prohormona convertasa 1 (una endopeptidasa involucrada en el procesamiento de prohormonas como insulina y POMC) y *POMC*, los que en su conjunto provocan un fenotipo con excesiva ingesta de alimentos en relación con el gasto de energía <sup>10</sup>.

El rol clave de la leptina en algunas formas monogénicas de obesidad se sustenta en el efecto del reemplazo de leptina en un niño obeso con deficiencia congénita de la

hormona, a quién la administración de la leptina le revertió la obesidad. La resistencia a la leptina puede ser una importante causa neuroquímica de obesidad, los niveles elevados de esta hormona se correlacionan con la ganancia de peso durante periodos largos de tiempo <sup>11</sup>.

En contraste, las formas autonómicas dominantes más frecuentes de obesidad se producen por mutaciones del gen que codifica a MC4R <sup>10</sup>. La deficiencia de *MC4R* representa la causa más común de obesidad monogénica, presente en 1–6% de sujetos obesos, con prevalencia de casos severos y de inicio precoz <sup>12</sup>. En niños, las mutaciones de este gen se correlacionan con el grado de obesidad y la hiperfagia, pero desaparece en portadores adultos, indistinguibles fenotípicamente de los portadores no obesos.

La característica sensación de hambre intensa durante la niñez en los pacientes con deficiencia de *MC4R* se atenúa en la adolescencia y los niveles de hiperinsulinemia se vuelven menos marcados. Es interesante que los ratones deficientes de *MC4R* no son hiperfágicos cuando se alimentan con dietas bajas en grasas, mientras que la hiperfagia se observa cuando se introducen dietas ricas en lípidos, lo que indica que se producen interacciones genes-ambiente <sup>10</sup>. Aunque difíciles de evaluar en humanos, estos efectos ambientales sobre los genes involucrados en el control de la ingestión de alimentos, podrían explicar el incremento de la obesidad infantil observada en los últimos años <sup>13</sup>. La delección de *MC4R* en el genoma de ratones produce obesidad de inicio en la adultez, hiperfagia, y dificultades en la reproducción. El ejercicio voluntario demora la aparición de la obesidad monogénica en roedores <sup>13</sup>. Con la tecnología del DNA se han podido identificar una serie de obesidades de tipo monogénico en animales de experimentación <sup>14</sup>.

Los mecanismos responsables del exceso de acumulación de grasa en estas formas de obesidad son desconocidos, aunque se sabe que comparten algunos hechos fisiopatológicos semejantes a las formas genéticas de obesidad en ratones. Se desconocen cuáles son los genes importantes en las formas comunes de obesidad <sup>14</sup>. En la séptima revisión del mapa de la obesidad humana se han publicado 47 casos de obesidad monogénica, 24 casos de alteraciones mendelianas y 115 loci diferentes susceptibles de estar implicados en la obesidad de carácter poligénico; el mapa de la

obesidad indica que, excepto en el cromosoma Y, en todos los cromosomas hay genes candidatos potenciales <sup>14</sup>. Los loci de estos genes están parcialmente identificados pero se desconocen las mutaciones y los polimorfismos causantes de obesidad.

Los genes implicados en la regulación transcripcional de los adipocitos y en las vías metabólicas de lipogénesis y lipólisis, así como los genes que codifican proteínas implicadas en la síntesis de numerosas hormonas y en la transducción de señales hormonales relacionadas con estas vías, son genes candidatos implicados en la obesidad. Es de interés hacer notar que algunos genes candidatos implicados en la etiología de la obesidad, presentes en los cromosomas 2, 10, 11 y 20, están cercanos a los genes de la leptina y pro-opiomelanocortina, la proteína agouti, el factor de transcripción CEBP (proteína de unión a la secuencia CAAT) - un gen relacionado con la diferenciación del tejido adiposo- y la adenosina desaminasa <sup>14</sup>.

En la obesidad intervienen varios genes que, en combinación con el medio ambiente, dan lugar a la aparición de obesidad. Es decir, esta patología en la mayoría de los casos es una enfermedad poligénica en la que varios polimorfismos genéticos, a través de la interacción con el medio, dan lugar a un depósito excesivo de grasa corporal <sup>14</sup>. Por tanto, es muy probable que no exista un solo tipo de obesidad sino varios genotipos con fenotipos similares. Entre los genes implicados en la etiología de la obesidad se encuentran genes metabólicos, genes que codifican para péptidos que controlan las señales de hambre y saciedad, genes reguladores del gasto energético y genes reguladores del crecimiento y diferenciación de los adipocitos <sup>14</sup>.

Hasta el presente, se han descrito menos de 200 casos de obesidad humana debidas a mutaciones simples de genes, aunque es probable que el número de casos se incremente sustancialmente: lepr, pomc, psck1, sim1, crhr2, lep, crhr1, mc4r, mc3r, y gpr24 <sup>15</sup>. La pesquisa genética de obesidad se ha concentrado en la identificación de mutaciones de genes específicos en personas severamente obesas, con las mayores tasas de éxitos en casos con inicio precoz <sup>15</sup>. Además, se conocen 48 loci relacionados con síndromes mendelianos en la obesidad humana, cuando una de las manifestaciones clínicas se han mapeado en una región específica, con la identificación de los genes causales o fuertes candidatos que representan, al menos, el 5 % de los

casos de obesidad, aunque su importancia con probabilidad se incrementará con el desarrollo de mejores programas de pesquiasaje <sup>15</sup>.

Los individuos afectados con síndromes de obesidad mendeliana o trastornos simples de genes, representan sólo una pequeña fracción de la población de obesos y no puede explicar la magnitud de este problema. La obesidad es un fenotipo complejo multifactorial, cuya variación interindividual depende de la acción de múltiples genes y factores ambientales <sup>15</sup>.

### Obesidad no sindrómica

La obesidad monogénica no sindrómica se produce por alteraciones de genes simples, pero a diferencia de la sindrómica no produce fenotipos característicos. La prevalencia de obesidad se debe a cambios en la exposición a factores ambientales, una reducción de la actividad física y al incremento en la disponibilidad y una disminución de los costos de los alimentos <sup>16</sup>. Los estudios genéticos revelaron que las mutaciones pueden llevar a la obesidad en los seres humanos y que los genes influyen en la conducta alimentaria de la especie <sup>16</sup>. Un estudio en gemelos idénticos demostró que las diferencias genéticas contribuyen a la heterogeneidad de respuesta al exceso de ingesta calórica <sup>17</sup>.

La regulación del peso corporal en los seres humanos se ha comprendido mejor con estudios de modelos monogénicos de obesidad en roedores. La mayoría de los genes causantes de obesidad en estos animales presentan contrapartes en humanos con similares fisiologías moleculares. Los más recientes avances en la comprensión del control de la adiposidad se basan en la identificación de los genes y sus vías metabólicas, dilucidadas en experimentos <sup>17</sup>. Además, con la excepción de las mutaciones de *MC4R*, los humanos con otras formas monogénicas de obesidad no sindrómica se identificaron después de definir un subfenotipo específico (alta o baja leptina, hiperproinsulinemia, hipocortisolemia, e inusual pigmentación de pelo y piel), que implica un defecto en una vía metabólica particular. Esta experiencia subestima la necesidad de coleccionar datos de subfenotipos para determinar las bases genéticas de este tipo de obesidad. También, se producen efectos dependientes de los genes en los

heterocigotos, que presentan un fenotipo intermedio, menos severo que en los homocigotos y las interacciones de diferentes genes con la misma vía metabólica <sup>18</sup>. Por tanto, es posible que las diferencias cuantitativas en la expresión o función de estos genes, solos o combinados, podrían subyacer en las formas más comunes y complejas de obesidad humana.

Los estudios, tanto en humanos como en animales proporcionan fuertes evidencias de que los alelos naturales tienen un importante influencia en las respuestas al ejercicio y la dieta, aunque se conoce poco sobre la contribución de los genes, la dieta y el ejercicio sobre el riesgo de obesidad en seres humanos <sup>19</sup>. En la tabla I se resumen algunos genes implicados en la obesidad.

Tabla I: Algunos genes asociados con la obesidad

Genes	Nombre del gen	Localización
ACDC	Adiponectina	3q27
ADRA2A	Receptor adrenérgico $\alpha$ -2A	10q24–q26
ADRA2B	Receptor adrenérgico $\alpha$ -2B	2p13–q13
ADRB1	Receptor adrenérgico $\beta$ -1	10q24–q26
ADRB2	Receptor adrenérgico $\beta$ -2	5q31–q32
ADRB3	Receptor adrenérgico $\beta$ -3	8p12–p11.2
LEP	Leptina	7q31.3
LEPR	Receptor de leptina	1p31
NR3C1	Subfamilia 3 del receptor nuclear, grupo C, miembro 1	5q31
PPAR $\gamma$	Peroxisome proliferative activated receptor $\gamma$	3p25
UCP1	Proteína desacopladora 1	4q28–q31
UCP2	Proteína desacopladora 2	11q13
UCP3	Proteína desacopladora 3	11q13



## Obesidad sindrómica

Existen aproximadamente 30 síndromes que presentan obesidad como parte del cuadro clínico, que generalmente va acompañado de retardo mental, dismorfias y otras características <sup>20</sup>. Dentro de las formas mejor caracterizadas, se encuentran: los síndromes de Prader Willi, Bardet-Biedl, osteodistrofia hereditaria de Albright, Adler, síndrome de X frágil, Borjeson-Eorssman-Lebman, Coben, entre otros.

Algunos de estos síndromes se asocian a anomalías cromosómicas, y otros son formas monogénicas con efectos pleiotrópicos <sup>20</sup>. Podría ser difícil determinar el origen de la obesidad en niños con estos síndromes, quienes con frecuencia viven en instituciones donde el exceso de adiposidad pudiera deberse en gran parte a factores ambientales <sup>10</sup>. Sin embargo, al menos cuatro síndromes se acompañan de severa hiperfagia y otros signos de disfunción hipotalámica, lo que sugiere un origen a nivel del sistema nervioso central <sup>10</sup>.

El más frecuente de estos síndromes (1 en 25,000 nacimientos) es el síndrome de Prader-Willi (PWS), un trastorno autonómico dominante, que se caracteriza por obesidad, hiperfagia, disminución de la actividad fetal, hipotonía muscular, retraso mental, baja estatura e hipogonadismo hipogonadotrópico, que se desarrolla entre los 12 y 18 meses de edad <sup>21</sup>. Habitualmente, este síndrome se produce por una deleción de herencia paterna en la región cromosómica 15q11.2-q13 y menos frecuentemente por disomía uniparental materna; en raras ocasiones por un defecto en la región imprinting de este cromosoma <sup>22-23</sup>.

La causa de la hiperfagia en PWS no está clara, aunque los fenotipos se relacionan con una alteración hipotalámica combinada, que produce algunas anomalías endocrinas <sup>10</sup>. Se ha sugerido que la producción elevada del péptido ghrelina secretado por el estómago, podría aumentar el apetito al interactuar con las neuronas hipotalámicas POMC/CART y NPY <sup>21</sup>. En la tabla II aparecen otros síndromes de obesidad.

Tabla II: Principales formas sindrómicas de obesidad

Síndrome	Localización cromosómica	Modo de Herencia
Prader-Willi (PWS)	15q11–13	Defecto con pérdida de paternidad
Alstrom	2p13	Autosómico recesivo
Bardet-Biedl (BBS)	11q13, 16q21 3p12–13 15q22–23 2q31, 20p12 4q27, 14q32	Oligogénica:autosómica recesiva
Cohen	8q22–23	Autosómico recesivo
Borjeson–Forssman–Lehmann	Xq26	Dominante ligada a X
Osteodistrofia hereditaria de Albright	2q37	Anormalidad cromosómica de novo o herencia de portador de translocación balanceada

## CONCLUSIONES

El aumento del peso corporal por la acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo produce obesidad, una enfermedad crónica caracterizada por una compleja red de influencias ambientales y genéticas con predominio de la ingesta de calorías sobre el gasto de energía.

Aunque las formas monogénicas de obesidad no son frecuentes, constituyen prototipos para comprender los mecanismos subyacentes en las formas poligénicas más frecuentes de obesidad y herramientas para el diseño de medicamentos para combatir esta enfermedad, muchos en etapas incipientes de desarrollo. Del desarrollo de estos

conocimientos en el futuro dependerá, al menos en parte, la solución definitiva de una enfermedad de difícil control como la obesidad y sus trastornos asociados.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Pucarín-Cvetković J, Mustajbegović J, Jelinić JD, Senta A, Nola IA, Ivanković D, Kaić-Rak A, Milošević M. Body Mass Index and Nutrition as Determinants of Health and Disease in Population of Croatian Adriatic Islands. *Croat Med J* 2006; 47: 619-26.
2. Cao Y. Angiogenesis modulates adipogenesis and obesity. *J Clin Invest* 2007; 117 (9): 2362-68.
3. Clément K. Genetics of human obesity. *C R Biologies* 2006; 329: 608-622.
4. López-Alarcón MG, Rodríguez-Cruz M. Epidemiología y genética del sobrepeso y la obesidad. Perspectiva de México en el contexto mundial. *Bol Med Hosp Infant Méx* 2008; 65 (6): 421-430.
5. Tong L. Acetyl-coenzyme A carboxylase: crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery. *CMLS, Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 1784–1803.
6. Ichihara S, Yamada Y. Genetic factors for human obesity. *Cell Mol Life Sci* 2008; 65(7-8): 1086-98.
7. Papoutsakis C, Dedoussis GV. Gene-Diet Interactions in Childhood Obesity: Paucity of Evidence as the Epidemic of Childhood Obesity Continues to Rise. *Personalized Medicine* 2007; 4 (2). Disponible en <http://www.medscape.com/viewarticle/561773>. Consultado: 12-10-2007.
8. Sookoian S, Pirola CJ. Genetics of the cardiometabolic syndrome: new insights and therapeutic implications. *Ther Adv Cardiovas Dis* 2007; 1: 37-47.
9. Goldman L, Bennett JC. *Tratado de Medicina Interna Cecil*. Volumen I. McGraw-Hill Interamericana, Madrid 2002, 21 ed.
10. Bell CG, Walley AJ, Froguel P. The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 2005; 6 (3): 221-234.
11. Power C, Miller SK, Alpert PT. Promising New Causal Explanations for Obesity and Obesity-Related Diseases. *Biol Res Nurs* 2007; 8: 223-233.

12. Peterli R, Peters T, von Flüe M, Hoch M, Eberle AN. Melanocortin-4 receptor gene and complications after gastric banding. *Obes Surg* 2006; 16 (2): 189-95.
13. Irani BG, Xiang Z, Moore MC, Mandel RJ, Haskell-Luevano C. Voluntary exercise delays monogenetic obesity and overcomes reproductive dysfunction of the melanocortin-4 receptor knockout mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 326(3): 638-44.
14. Li S, Chen W, Srinivasan SR, Boerwinkle E, Berenson GS. Influence of lipoprotein lipase gene Ser447Stop and  $\beta$ 1-adrenergic receptor gene Arg389Gly polymorphisms and their interaction on obesity from childhood to adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes* 2006; 30 (8): 1183-8.
15. Bouchard C, Rankinen T. Genetics and Obesity: What Does It Mean to the Clinician? *Obes Manage* 2005, 1(3): 100-104.
16. Farooqi I S, O'Rahilly S. Genetic factors in human obesity. *Obes Rev* 2007; 8 (supl): 37-40.
17. Ukkola O, Bouchard C. Role of candidate genes in the responses to long-term overfeeding: review of findings. *Obes Rev* 2004; 5: 3-12.
18. Chung W K, Leibel R L. Molecular physiology of syndromic obesities in humans. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16 (6): 267-272.
19. Warden CH, Fisler JS. Gene–Nutrient and Gene–Physical Activity Summary—Genetics Viewpoint. *Obesity* 2008; 16: S55–S59.
20. Tejero ME. Genética de la obesidad. *Bol Med Hosp Infant Méx* 2008; 65 (6): 441-450.
21. O'Rahilly S, Farooqi IS. Genetics of obesity. *Phil Trans R Soc B* 2006; 361: 1095–1105.
22. Ubeda F. Evolution of Genomic Imprinting with Biparental Care: Implications for Prader-Willi and Angelman Síndromes. *PLoS Biol* 2008; 6 (8): 1678-1692.
23. Kim SE, Jin DK, Cho SS, Kim JH, Hong SD, Paik KH, et al. Regional cerebral glucose metabolic abnormality in Prader-Willi syndrome: A 18F-FDG PET study under sedation. *J Nucl Med* 2006; 47(7): 1088-92.

*Correspondencia:* Dr. Pedro Enrique Miguel Soca. Universidad Médica, ave. Lenin, No. 4, Reparto Lenin, Holguín, Cuba. Correo electrónico: [soca@fcm.hlg.sld.cu](mailto:soca@fcm.hlg.sld.cu).