



Notas de Laboratorio

Genes de regulación del apetito

La obesidad es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedades crónicas como la diabetes y la enfermedad cardiovascular. Los factores ambientales y genéticos influyen significativamente en la masa corporal.

Los estudios de asociación genética en las poblaciones de diferentes grupos étnicos han encontrado un desequilibrio de ligamiento (linkage disequilibrium, LD) de genes en la obesidad. El desequilibrio de ligamiento se refiere a la asociación no aleatoria de alelos en dos o más loci, relacionados a cromosomas individuales, ancestrales. LD simplemente definido es la asociación no aleatoria de alelos en loci ligados ⁽¹⁾.

Los estudios de LD comúnmente se efectúan estudiando polimorfismos de microsatélites o SNPs. Debido a sus múltiples alelos, uno de microsatélites por lo general proporciona más información para el análisis de ligamiento, pero la situación es más compleja, los factores tales como la edad cuando la mutación fue introducida en la población o la edad de la mutación, la tasa de mutación del marcador, el modo de herencia de la enfermedad, y la distancia de la recombinación entre los marcadores y el loci de la enfermedad influenciarán para detectar el LD ⁽¹⁾.

Mediante polimorfismos de nucleótido único (SNP) previamente se ha demostrado asociación del índice de masa corporal (IMC) con la obesidad. Entre los genes asociados están *FTO*, *LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *NPY2R* y *POMC* ⁽²⁾.

Varios genes relacionados con el aumento de la masa grasa corporal están involucrados en la regulación del apetito. Genes de la vía leptina-melanocortina se han implicado tanto en la obesidad monogénica como en la poligénica. El gen *FTO*, uno de los pocos genes asociados consistentemente con la obesidad, actúa sobre el control mediado por el sistema nervioso central, este gen ha planteado la hipótesis de que la obesidad puede ser un trastorno neuroconductual hereditario ⁽³⁾.

Entre el 4 y 5% de obesidad severa en el humano está relacionado con el gen *MCR4*.

El gen GIPR esta relacionado con la secreción de insulina postprandial (4). Las formas monogénicas de la obesidad en su mayoría tienen aumento de masa magra e hiperinsulinemia, entre los genes implicados están los genes LEP, PEPR, POMC, PC1 y MC4R.

El gen LEP codifica para la leptina y esta relacionado con obesidad severa de inicio temprano, algunos de sus polimorfismos están asociados con cáncer de mama (5). LEPR para el receptor de la leptina esta relacionado con obesidad, hiperleptinemia y perfil aterogénico (6).

POMC de la pro-opiomelanocortina relacionado con hipocortisolemia secundaria, deficiencia de ACTH y fenotipo pelirrojo (7). PC1 de la prohormona convertasa 1 relacionado con hipogonadismo hipogonadotrópico, hipoglucemia e hipocortisolemia.

Otra mutación relacionada con la obesidad es MC4R, que corresponde al receptor de la melanocortina-4 y que en México Mejía-Benítez et al., lo han encontrado relacionado con niveles de glucosa en ayunas en niños, en el mismo estudio otro gen, el NPC1 se ha relacionado con niveles de insulina en ayunas (8).

22/02/14

Referencias

- ¹ Jorde LB. Linkage disequilibrium and the search for complex disease genes. *Genome Res.* 2000;10(10):1435-44.
- ² Lombard Z1, Crowther NJ, van der Merwe L, Pitamber P, Norris SA, Ramsay M. Appetite regulation genes are associated with body mass index in black South African adolescents: a genetic association study. *BMJ Open.* 2012;2(3). pii: e000873.
- ³ Church C, Moir L, McMurray F, et al. Overexpression of Fto leads to increased food intake and results in obesity. *Nat Genet* 2010;42:1086e92.
- ⁴ Speliotes EK et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet.* 2010;42(11):937-48.
- ⁵ Cleveland RJ1, Gammon MD, Long CM, Gaudet MM, Eng SM, Teitelbaum SL, Neugut AI, Santella RM. Common genetic variations in the LEP and LEPR genes, obesity and breast cancer incidence and survival. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;120(3):745-52.
- ⁶ de Oliveira R, Cerda A, Genvigir FD, Sampaio MF, Armaganijan D, Bernik MM, Dorea EL, Hirata MH, Hinuy HM, Hirata RD. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with adiposity and metabolic alterations in Brazilian individuals. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013;57(9):677-84.

-
- ⁷ Clément K1, Dubern B, Mencarelli M, Czernichow P, Ito S, Wakamatsu K, Barsh GS, Vaisse C, Leger J. Unexpected endocrine features and normal pigmentation in a young adult patient carrying a novel homozygous mutation in the POMC gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(12):4955-62.
- ⁸ Mejía-Benítez A, Klünder-Klünder M, Yengo L, Meyre D, Aradillas C, Cruz E, Pérez-Luque E, Malacara JM, Garay ME, Peralta-Romero J, Flores-Huerta S, García-Mena J, Froguel P, Cruz M, Bonnefond A. Analysis of the contribution of FTO, NPC1, ENPP1, NEGR1, GNPDA2 and MC4R genes to obesity in Mexican children. *BMC Med Genet.* 2013;14:21.