

## HOMEOSTASIS DEL PESO CORPORAL: FACTORES GENÉTICOS

Amelia Marti del Moral,

Profesora Agregada del Dpto de Fisiología y Nutrición

C/Irunlarrea s/n

UNIVERSIDAD DE NAVARRA

31080-Pamplona-Navarra

TEL 34 948 425600 ext 6244

FAX 34 948 425649

<http://www.unav.es/fyn>

[amarti@unav.es](mailto:amarti@unav.es)

El componente hereditario en la regulación del peso corporal se comenzó a valorar en las primeras décadas del siglo XX, pero sólo en los últimos años se ha empezado a disponer de datos objetivos sobre los posibles genes involucrados en el desarrollo de la misma. Los datos de los que se dispone en la actualidad sugieren que entre el 40-70% de la variación en los fenotipos de ganancia de peso/obesidad está mediada genéticamente. El número de genes, marcadores y regiones cromosómicas que han sido relacionadas con fenotipos de obesidad en humanos continúa aumentando y en la actualidad ya se han descrito más de 600 (Rankinen y cols., 2006).

Se han identificado en humanos diversos trastornos del balance energético originados por variaciones genéticas (mutaciones) en regiones cromosómicas específicas. Los genes en los que se dan estas mutaciones son principalmente: el gen de la leptina, y el de su receptor, el de la proopiomelanocortina y el del receptor de melanocortina 4 (MC4R) (Zurbano y cols., 2004, Tabla 1). Las mutaciones suelen alterar la funcionalidad de los sistemas de control del apetito, de forma que los circuitos neuronales orexígenos no se inhiben, la persona no se sacia tras la comida y presenta hiperfagia. Así, los sujetos con obesidad de origen monogénico suelen nacer con un peso normal, pero desarrollan obesidad al comienzo de la vida. Además de la obesidad, los sujetos portadores de mutaciones pueden presentar otras manifestaciones clínicas, como son la deficiencia o los niveles muy elevados de leptina, retrasos en el desarrollo puberal, fallos en la función reproductora, trastornos endocrinos graves, etc.

Se puede considerar que la regulación del peso corporal y su estabilidad dependen de un eje formado por tres componentes: ingesta, gasto energético y la adipogénesis (Esquema 1).

### **1. Genes que codifican factores reguladores de la ingesta**

Los centros hipotalámicos y del tronco encefálico están involucrados en la regulación de la ingesta y el balance energético, pero la información acerca de los factores reguladores más importantes era escasa hasta hace diez años (Ochoa y cols., 2004; Loktionov, 2003). La insulina permaneció como el único candidato, con un papel clave en la regulación del peso corporal a largo plazo, hasta el descubrimiento de la leptina. Este péptido, tipo citoquina, se expresa principalmente en los adipocitos y se piensa que es un regulador clave del metabolismo energético y sobretodo de la ingesta. La leptina es el homólogo humano del gen “*ob*” de ratones, en el que una mutación en homocigosis (*ob/ob*) causa obesidad hereditaria en ratones (monogénica) (Farooqi y O’Rahilly, 2004; Lubrano-Berthelier y cols., 2003). A partir de éste se están averiguando los mecanismos que participan en los efectos de la leptina y de otros péptidos en la regulación de la ingesta y del peso corporal.

Los factores que actúan sobre el apetito a nivel del sistema nervioso central incluyen: neuropéptido Y (NPY), hormona liberadora de corticotropina (CRH), proopiomelanocortina (POMC), hormona liberadora de melanocitos (MSH), proteína relativa al péptido agouti (AGRP), hormona concentradora de melanina (MCH), transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART) y otras moléculas (Ochoa y cols., 2004). Las interacciones entre ellas incluyendo mecanismos neuronales complejos, influyen en el comportamiento alimentario y proporcionan importantes conexiones entre la regulación neuroendocrina y otras funciones vitales del organismo.

Los estudios en humanos destinados a identificar la leptina u otro gen mutado como el único “gen de obesidad” no han sido satisfactorios. En cambio los diseños multifactoriales, incluyendo la acción de los productos de numerosos genes polimórficos, parecen ser los que mejor reflejan la situación. En este sentido se está comprobando que la mayoría de los genes que codifican para factores peptídicos centrales así como sus receptores (receptor de leptina, receptor de melanocortina, receptores de NPY) son polimórficos (Loktionov, 2003).

El receptor de melanocortina 4 es una proteína de 322 aminoácidos, expresada abundantemente en el núcleo hipotalámico paraventricular y en el área hipotalámica lateral, está implicado en el control del apetito. En el gen del receptor de la melanocortina-4 (MC4R) se han encontrado tres tipos de mutaciones: mutaciones sin sentido (codón de finalización), con cambio en el marco de lectura y mutaciones con reemplazo de un aminoácido por otro. Estas mutaciones han sido estudiadas en diversas poblaciones (francesa, inglesa, alemana, americana, italiana, española) debido a que confieren un tipo de obesidad de herencia dominante (Ochoa y cols., 2005; Ochoa y cols., 2004; Hebebrand y cols., 2003; Farooqi y O'Rahilly, 2004; Lubrano-Berthelie y cols., 2003). De estos estudios se extrae que un 4-6% de individuos que padecen obesidad extrema albergan mutaciones funcionalmente relevantes en MC4R. Hay una serie de mutaciones en MC4R que conllevan pérdida de función y que están asociadas con herencia dominante de la obesidad como son: dos sin sentido (Tyr35Stop, Trp16Stop) y varias mutaciones que conllevan un cambio en el marco de lectura (732-733insGATT, 631-634delCTCT, 47-48insG) (Farooqi y O'Rahilly, 2004; Lubrano-Berthelie y cols., 2003). Sin embargo, otras mutaciones (ej: Thr11Ser, Arg18Cys) y polimorfismos (Val103Ile, Ile251Leu) parecen no modificar la actividad del receptor *in vitro*.

El neuropéptido Y (NPY) se libera desde el núcleo arqueado del hipotálamo en situaciones de ayuno y de hipoglucemia y su secreción queda inhibida tras la ingesta. El polimorfismo Leu7Pro en el gen de NPY parece estar implicado en la regulación del metabolismo lipídico. Este polimorfismo tiene una alta prevalencia en caucásicos, pero no en japoneses y esto sugiere que el papel de este polimorfismo puede variar de unas poblaciones a otras. Parece ser que los polimorfismos más comunes en los genes que codifican para los receptores de NPY podrían suponer una nueva fuente de variación en la regulación del apetito (Loktionov, 2003).

Existen además una serie de péptidos sintetizados a lo largo del tracto digestivo que controlan la ingesta. Entre ellos se encuentra la ghrelina (péptido orexigénico producido principalmente en el estómago), colecistoquinina (se libera en el intestino delgado y actúa como una señal de saciedad a corto plazo) y el péptido YY3-36 (se produce en el colon y es supresor del apetito). En los últimos años se ha empezado a explorar estas vías de señalización y parece ser que los polimorfismos en genes relevantes pueden tener consecuencias funcionales importantes (Loktionov, 2003).

Recientemente se ha iniciado la identificación de genes relacionados con las preferencias alimenticias. Los receptores 2 del gusto (T2Rs) han demostrado funcionar como receptores del sabor amargo y los T1Rs como posibles receptores del sabor dulce (Loktionov, 2003). No se han encontrado datos sobre polimorfismos en la familia de genes de T1R, en cambio si se ha encontrado información por medio de algunos SNPs en T2R. Estas investigaciones contribuyen a un rápido progreso en este campo para poder aclarar el mecanismo genético que subyace a las preferencias alimentarias.

## **2. Genes que codifican factores reguladores del gasto energético**

La termogénesis adaptativa en humanos está relacionada con la movilización activa de lípidos desde los tejidos grasos y presenta un especial interés en relación con la obesidad. Las vías neuronales centrales responsables de la regulación de la ingesta y del gasto energético están conectadas. La transmisión periférica de las órdenes centrales al tejido adiposo está mediada por el sistema nervioso simpático. Los genes de la familia del receptor beta-adrenérgico son genes candidatos de obesidad por su contribución a la regulación el gasto energético (Ochoa y cols., 2004; Macho-Azcarate y cols., 2002; Forga y cols., 2002; Corbalan y cols., 2002; Macho-Azcarate y cols., 2003; Martinez y cols., 2003; Marti y cols., 2002).

El gen del receptor adrenérgico-beta2 (ADRB2) codifica para el principal receptor lipolítico de los adipocitos. Este gen presenta dos polimorfismos típicos Arg16Gly y Gln27Glu que han

sido estudiados en enfermedades como hipertensión y obesidad. Parece ser que el polimorfismo Arg16Gly afecta a la función del receptor provocando un descenso en la sensibilidad por el agonista. Se ha encontrado también alguna evidencia de que el polimorfismo Gln27Glu del ADRB2 podría alterar la función lipolítica, contribuyendo así al depósito de grasa. En hombres, el alelo 27Glu se ha asociado con un incremento del IMC, de la grasa subcutánea, niveles elevados de leptina y triglicéridos y con aumento del riesgo de padecer obesidad abdominal (Corbalan y cols., 2002). En un estudio de intervención, nuestro grupo mostró que las mujeres homocigotas para el alelo 27Glu tenían alterada la lipólisis estimulada por el ejercicio (Macho-Azcarate y cols., 2002). Además se observa una interacción en el riesgo de padecer obesidad asociado al polimorfismo 27Glu por los niveles de actividad física recreacional. Las mujeres portadoras del alelo 27Glu y activas en su tiempo libre tenían un IMC más alto comparándolas con las no portadoras, siendo más resistentes a la pérdida de peso cuando están expuestas a niveles de actividad física elevados (Corbalan y cols., 2002).

La proteína del receptor adrenergico- beta $\beta$ 3 (ADRB3) participa en el metabolismo de los adipocitos mediando el grado de lipólisis en respuesta a las catecolaminas. Un polimorfismo común en este gen consiste en el cambio de triptofano por arginina en la posición 64 y podría estar asociado con una menor actividad lipolítica contribuyendo a la acumulación de lípidos en el tejido adiposo (Ochoa y cols., 2004; Loktionov, 2003). En cuanto al IMC, más de nueve estudios han mostrado una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y el polimorfismo Trp64Arg en una variedad de poblaciones. De hecho, se han publicado dos meta-análisis examinando el efecto de esta mutación en el IMC en poblaciones caucásicas. Uno incluía 2447 sujetos y la diferencia de IMC entre portadores y no portadores de la mutación era 0.30 kg/m $^2$ . En el segundo estudio que examina a 7399 sujetos caucásicos, los resultados no fueron estadísticamente significativos (Ochoa y cols., 2004; Corbalan y cols., 2002). En este contexto, Clement y cols. (1995) encontraron que los sujetos con obesidad mórbida que portaban el alelo 64Arg en el gen de ADRB3 tenían una ganancia de peso significativamente mayor (peso actual-peso 20 años después). De forma similar, se han llevado a cabo diversos estudios en mujeres mejicanas-americanas, japonesas y caucásicas que han revelado que las portadoras del alelo 64Arg poseían un mayor IMC y una reducción menor de la grasa visceral tras la pérdida de peso (Ochoa y cols., 2004). En la población española nuestro grupo encontró un efecto dependiente de la edad en el riesgo de padecer obesidad asociado a la variante Trp64Arg. Los sujetos portadores del alelo Arg64 menores de 33 años tenían un alto riesgo relativo de padecer obesidad (Corbalan y cols., 2002). Sin embargo, algunos autores no pudieron reproducir los hallazgos respecto a los receptores adrenérgicos-beta 3 y es por ello, que se necesita confirmar los resultados. Cabe la posibilidad de que el estudio de la influencia de los estilos de vida puede enmascarar los efectos de las variantes génicas.

Mientras que los receptores adrenérgicos-beta $\beta$ 3 participan en la regulación de la termogénesis adaptativa como resultado de la activación simpática, el control y la modulación del desacoplamiento de la cadena respiratoria mitocondrial que genera calor en la mitocondria es aparentemente ejecutado por las proteínas desacoplantes (UCPs). Se trata de una familia de proteínas transportadoras localizadas en las capas más internas de la membrana mitocondrial (Loktionov, 2003). La UCP1 es expresada sobretudo en el tejido adiposo pardo con una función importante en la termogénesis. La UCP2, se encuentra en casi todos los tejidos y la UCP3 se expresa principalmente en músculo esquelético y tejido adiposo pardo. Se ha estudiado en profundidad la posible función de las UCPs como proteínas desacoplantes, aunque todavía no está claro su papel (Forga y cols., 2003; Marti y cols., 2004). Parece ser que tanto la UCP2 como la UCP3 participan en la regulación de la homeostasis energética, actuando como transportadores transmembrana de ácidos grasos en la mitocondria y facilitando el intercambio de protones (Ochoa y cols., 2004). Estas observaciones han llevado a pensar en las UCPs como posibles genes candidatos de obesidad dada su función en la regulación del metabolismo energético. Se ha encontrado en numerosos estudios una relación

entre los polimorfismos de las UCPs y la eficiencia metabólica en la actividad física, el gasto energético en reposo, la oxidación de sustratos, el metabolismo energético, IMC, leptina, acumulación de grasa, cambios en el peso corporal y también el riesgo de padecer diabetes tipo 2 y obesidad (Forga y cols., 2003; Marti y cols., 2004). Han sido descritas múltiples variantes en el gen de UCP2: una mutación G/A en la región promotora en concreto en la posición 866, un cambio de alanina a valina en el aminoácido 55 en el exón 4, y una inserción/delección de 45 pares de bases en el exon 8 (Marti y cols., 2004). La asociación de estos polimorfismos y varios aspectos de la obesidad ha sido muy estudiada y parece ser que el alelo G en la región promotora de la UCP2 aumenta el riesgo de padecer obesidad. Por otro lado, el polimorfismo Ala55Val ha mostrado asociación con un incremento en la eficiencia del ejercicio físico (Ochoa y cols., 2004). En cambio, los resultados acerca del alelo de inserción en el exon 8 en el gen de UCP2 no han sido consistentes. A pesar de que no se ha visto asociación con la obesidad un alto número de estudios de diferentes poblaciones (Forga y cols., 2003), sin embargo se han observado asociaciones entre el alelo de inserción en el exón 8 del gen de UCP2 y el IMC o la masa grasa o la presencia de obesidad. De esta manera, se encontró en una muestra de población española, tras ajustar los resultados según las influencias del estilo de vida, un alto riesgo de padecer obesidad en portadores del alelo de inserción en el exón 8 (Marti y cols., 2004).

Existen además múltiples variantes del gen de la UCP3 involucradas de manera importante en la regulación de la ganancia de peso. De hecho en estudios de ligamiento muchas de estas variantes han sido relacionadas con un alto riesgo de padecer obesidad, en concreto el polimorfismo -55C/T de la región promotora que ha sido asociado con un elevado IMC, un incremento de la adiposidad y un mayor cociente cintura-cadera. Sin embargo, otros autores no han encontrado ninguna relación entre este polimorfismo y un aumento en el riesgo de padecer obesidad o cambios en el metabolismo. Algunos estudios han detectado una correlación inversa del IMC con la presencia del polimorfismo -55C/T (Ochoa y cols., 2004). La falta de consistencia de muchos estudios puede ser debida a las diferencias entre las poblaciones estudiadas, la metodología y la falta de una adecuada consideración de factores que interfieren (edad, género y factores del estilo de vida) afectando a las interacciones genes-estilo de vida.

### **3. Genes que codifican factores involucrados en el metabolismo de los adipocitos**

Otro grupo de genes que actúa en conexión con la regulación del peso corporal abarca los factores de transcripción que median la adipogénesis y la diferenciación de adipocitos. Los receptores activados por el proliferador de peroxisomas, más concretamente la isoforma específica del tejido adiposo PPAR $\gamma$ 2 parece tener un papel importante en este proceso de regulación. En un meta-análisis realizado con 19136 sujetos, se encontró una asociación positiva entre el IMC y el polimorfismo Pro12Ala del gen de PPAR $\gamma$ 2 (Masud y cols., 2003). En un estudio realizado en un grupo de población española, la frecuencia del alelo Ala era similar a la de otras poblaciones caucásicas, pero superior en los sujetos obesos (0.13) comparada con la de los controles (0.08) lo que sugiere una asociación entre el polimorfismo y la obesidad (Marti y cols., 2002). Además existe información acerca de la función de las variantes del gen de PPAR $\gamma$  y algunas proteínas mutadas que parecen tener una actividad reducida (Ochoa y cols., 2004).

Las discrepancias entre los investigadores acerca de los efectos de un polimorfismo dado y los fenotipos de obesidad pueden ser explicadas por la influencia del estilo de vida, debido a que los factores del estilo de vida, especialmente los relacionados con la dieta (composición de macronutrientes o la ingesta de energía total) pueden interactuar con los factores genéticos y pueden enmascarar la influencia del genotipo (Marti y cols., 2006). Así, el mantenimiento del peso corporal está determinado por la interacción entre los factores genéticos y factores relacionados con el estilo de vida. De manera que una alteración en alguno o varios de estos

factores origina un desajuste que puede provocar un balance energético positivo y la consecuente aparición de obesidad.

Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, Argyropoulos G, Walts B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity (Silver Spring)*. 2006, 14:529-644.

Zurbano R, Ochoa MC, Moreno-Aliaga MJ, Marti A. Estudios sobre obesidad monogénica en humanos. *Revista Española de Obesidad*. 2004;122:542-51.

Ochoa MC, Marti A, Martinez JA. [Obesity studies in candidate genes] *Med Clin (Barc)*. 2004;122:542-51.

Loktionov A. Common gene polymorphisms and nutrition: emerging links with pathogenesis of multifactorial chronic diseases. *J Nutr Biochem*. 2003;14:426-51.

Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic human obesity syndromes. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:409-24.

Lubrano-Berthelie C, Cavazos M, Dubern B, Shapiro A, Stunff CL, Zhang S, Picart F, Govaerts C, Froguel P, Bougneres P, Clement K, Vaisse C. Molecular genetics of human obesity-associated MC4R mutations. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;994:49-57.

Ochoa MC, Razquin C, Azcona C, García-Fuentes M, Martínez JA. Polimorfismos Val103Leu del gen MC4R en niños/as y adolescentes españoles. *Rev Esp Obes* 2005;3:250-272.

Hebebrand J, Friedel S, Schauble N, Geller F, Hinney A. Perspectives: molecular genetic research in human obesity. *Obes Rev*. 2003;4:139-46.

Macho-Azcarate T, Marti A, Gonzalez A, Martinez JA, Ibanez J. Gln27Glu polymorphism in the beta2 adrenergic receptor gene and lipid metabolism during exercise in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:1434-41

Forga L, Corbalán MS, Palacios M, Rivero A, Marti A, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. Beta2 or beta3 receptor gene polymorphisms and cardiovascular risk. *Proc End Soc*. 2002; 525-528.

Corbalan MS, Marti A, Forga L, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. The risk of obesity and the Trp64Arg polymorphism of the beta(3)-adrenergic receptor: effect modification by age. *Ann Nutr Metab*. 2002;46:152-8.

Corbalan MS, Marti A, Forga L, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. Beta(2)-adrenergic receptor mutation and abdominal obesity risk: effect modification by gender and HDL-cholesterol. *Eur J Nutr*. 2002;41:114-8.

Macho-Azcarate T, Marti A, Calabuig J, Martinez JA. Basal fat oxidation and after a peak oxygen consumption test in obese women with a beta2 adrenoceptor gene polymorphism. *J Nutr Biochem*. 2003;14:275-9

Martinez JA, Corbalan MS, Sanchez-Villegas A, Forga L, Marti A, Martinez-Gonzalez MA. Obesity risk is associated with carbohydrate intake in women carrying the Gln27Glu beta2-adrenoceptor polymorphism. *J Nutr*. 2003;133:2549-54.

Corbalan MS, Marti A, Forga L, Martinez-gonzalez MA, Martinez JA. The 27Glu polymorphism of the beta2-adrenergic receptor gene interacts with physical activity influencing obesity risk among female subjects. *Clin Genet*. 2002;61:305-7.

Marti A, Corbalan MS, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. TRP64ARG polymorphism of the beta 3-adrenergic receptor gene and obesity risk: effect modification by a sedentary lifestyle. *Diabetes Obes Metab*. 2002;4:428-30.

Clement K, Vaisse C, Manning BS, Basdevant A, Guy-Grand B, Ruiz J, Silver KD, Shuldiner AR, Froguel P, Strosberg AD. Genetic variation in the beta 3-adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med*. 1995;333:352-4.

Forga L, Corbalan M, Marti A, Fuentes C, Martinez-Gonzalez MA, Martinez A. Influence of the polymorphism 03826 A --> G in the UCP1 gene on the components of metabolic syndrome. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26:231-6.

Marti A, Corbalan MS, Forga L, Martinez-Gonzalez MA, Martinez JA. Higher obesity risk associated with the exon-8 insertion of the UCP2 gene in a Spanish case-control study. *Nutrition*. 2004;20:498-501.

Masud S, Ye S; SAS Group. Effect of the peroxisome proliferator activated receptor-gamma gene Pro12Ala variant on body mass index: a meta-analysis. *J Med Genet*. 2003;40:773-80.

Marti A, Razquin C, Martínez JA. Papel de las interacciones genes-nutrientes en el desarrollo de obesidad. *Rev Esp Obes*. 2006;4:86-96.