

Revisión bibliográfica

Revisión de los principales genes involucrados en el desarrollo de la obesidad

Review of the main genes involved in the development of obesity

Arturo Piña Calva, Isela Álvarez González, Eduardo Madrigal Bujaidar, Emilio Espinosa

Laboratorio de Genética, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN

Resumen

La obesidad es un problema de salud pública que afecta a gran número de personas, cuyo desarrollo puede ser el origen de diversas anomalías orgánicas. La etiología de la enfermedad es compleja y multifactorial; sin embargo, un aspecto que se ha incorporado recientemente a su estudio es la influencia de los factores genéticos. En el presente trabajo se describen las características de los principales genes involucrados en la afección, así como su trasmisión genética mediante patrones mendelianos. En la revisión también se describen las características de los principales síndromes en los que la obesidad es un signo relevante. En estos casos se indican las mutaciones involucradas, los mecanismos de herencia y las características clínicas de los pacientes. La presente revisión tiene el objetivo general de colaborar en la comprensión del estado actual del conocimiento del área, así como de las perspectivas que existen para su avance científico, particularmente sobre la correlación genotipo-fenotipo.

Abstract

Obesity is a public health problem which affects a high number of persons, and can be the origin of a number of organic dysfunctions. The etiology of the disease is complex and multifactorial; however, a recently incorporated issue on the matter refers to the genetic influence in the development of the disease. In this revision we describe the more relevant characteristics of the more common genes involved in the affection, as well as their genetic transmission by means of mendelian patterns. Moreover, we describe syndromes where obesity is a significant sign. In these cases, the involved mutations are shown, as well as their hereditary mechanisms, and the main clinical feature of patients. The main objective this revision is to collaborate in the understanding of the present knowledge in the field, as well as in the perspectives for continuing its scientific advancement, particularly in regard to the correlation genotype-phenotype.

Palabras clave: Obesidad, genes, herencia.

Key words: obesity, genes, heredity.

Correspondencia

Dr. Arturo Piña Calva, Dr. Eduardo Madrigal-Bujaidar
Laboratorio de Genética. Escuela Nacional de Ciencias
Biológicas, IPN
Unidad Profesional Adolfo López Mateos, Zacatenco
Av. Wilfrido Massieu. Col. Lindavista.
México DF. CP 07738
e-mail. apina68@hotmail.com;
eduardo.madrigal@lycos.com
Tel: 57296000 ext 52404 o 52402

Fecha de recepción: 11 de mayo de 2011

Fecha de recepción de modificaciones:

12 de septiembre de 2011

Fecha de aceptación: 7 de noviembre de 2011

Introducción

La obesidad se puede definir como una enfermedad crónica que se caracteriza por un aumento de grasa corporal y en consecuencia de peso. Existen diversos métodos para determinar cualitativa y cuantitativamente la obesidad, entre los que destacan la medición del perímetro de la cintura, de la conductividad eléctrica de los pliegues cutáneos y la determinación del índice de masa corporal (IMC), la cual se calcula dividiendo el peso (kg) entre la estatura elevada al cuadrado (m^2). Aunque todos los métodos presentan ventajas y desventajas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado a la obesidad de acuerdo al IMC (Tabla 1).^{1,2}

Tabla 1. Clasificación de la obesidad. Organización Mundial de la Salud

	Intervalo del IMC (kg/m^2)
Peso normal	18.5-24.9
Sobrepeso obesidad grado I	25-29.9
Obesidad grado II	30-34.9
Obesidad grado III	35-39.9
Obesidad grado IV	≥ 40

En el año 2005, aproximadamente mil millones de personas en el mundo presentaban exceso de peso corporal y una tercera parte eran obesas. Se ha calculado que para el 2015 la frecuencia aumentará el 50%.

En México, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006, el 39.7% de las personas presentan sobrepeso y el 29.6 % tienen obesidad, la suma de estos dos padecimientos es de 52.5 millones. En los últimos 6 años la obesidad se ha incrementado 45% en mujeres y 22% en hombres; de 1999 al 2006 la obesidad pasó de 5.3% a 9.4% en niños (se incrementó 77%) y de 5.9 a 8.7% en niñas (aumentó 47%).^{3,4}

La obesidad se considera como uno de los factores de riesgo para el desarrollo de otros padecimientos, como diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, dislipidemias y enfermedades cardiovasculares. La probabilidad de que se presenten estas afecciones se duplica o triplica. En relación al gasto monetario que implica atender la obesidad y sus consecuencias, los costos se incrementaron 61% en el periodo del 2000 a 2008, de 26 283 millones de pesos pasaron a 42 246 millones de pesos. Durante el año del 2008 el gasto representó el 33.2% del gasto público federal en servicios de salud a la persona. En el mismo periodo, los costos indirectos por pérdida de productividad, pasaron de 9 146 millones de pesos a 25 099 millones de pesos. Se calcula, que de no tomar medidas preventivas, para el 2017 el gasto para atender estas enfermedades será de 72 941 millones de pesos.⁵

La obesidad es el resultado de la pérdida del balance entre la ingesta excesiva de alimentos con alto contenido energético y el

gasto energético mínimo (metabolismo basal, efecto termogénico, y actividad física). La acumulación de grasa involucra hábitos alimentarios, estilos de vida, factores psicológicos, alteraciones metabólicas, trastornos endócrinos y factores hereditarios, sin descartar la interacción entre todos estos factores. De manera general, los genes y el medio ambiente participan en el mantenimiento del peso y la grasa corporal a través de cuatro vías principales: a) regulación del apetito y saciedad, b) gasto energético, c) metabolismo y d) adipogénesis.⁶

Con relación a la etiología de tipo genético, se ha propuesto que puede ser de origen monogénico, sindrómico, así como poligénica o multifactorial (genes y ambiente), en la que los factores hereditarios participan entre un 40 y 70% en el desarrollo de la enfermedad. En la especie humana se han descrito aproximadamente 200 casos de obesos relacionados con mutaciones simples en 11 genes. En síndromes con patrones de herencia mendeliana, donde la obesidad es una constante, se han encontrado alrededor de 50 *loci* involucrados en alrededor de 210 casos. También se han identificado 430 sitios cromosómicos con genes y regiones ligadas a rasgos de obesidad, además, se han determinado 244 mutaciones génicas en ratón que afectan el peso y la adiposidad, muchas de las cuales están presentes en la especie humana y tienen relación con procesos metabólicos tanto de generación y consumo de energía como de regulación homeostática.⁷⁻⁹

Considerando el número de genes involucrados en la obesidad, su interacción con el medio ambiente y los diferentes patrones de herencia que presenta la afección, en esta revisión, inicialmente se describirán los principales genes asociados en forma directa con el desarrollo de la obesidad y posteriormente los síndromes en los que la obesidad es una característica preponderante. En ambos aspectos se comentarán los estudios que corresponden a la herencia monogénica, en la perspectiva de contribuir a la comprensión de su papel en el origen y desarrollo de la obesidad. Sin embargo, es pertinente aclarar que en la presente revisión se excluyó el análisis poligénico y multifactorial, mecanismos que merecen describirse en otro artículo de revisión, en virtud de su complejidad.

En principio es conveniente establecer que nos referimos a una mutación cuando el material genético, particularmente el DNA, sufre una alteración que se mantiene en las subsecuentes replicaciones moleculares y celulares. También es pertinente recordar que la herencia mendeliana (monogénica) se clasifica en tres tipos generales: autosómica recesiva, cuando la enfermedad solo se expresa en un paciente homocigótico para el gen mutado, es decir, el efecto solo se manifiesta por la expresión de ambos genes afectados; autosómica dominante, cuando la afección se expresa en un paciente homocigótico o heterocigótico, es decir, por la presencia de un solo gene mutado, que es dominante, y herencia ligada a los cromosomas sexuales (principalmente el X) donde el gene alterado está en el cromosoma X y su expresión fenotípica se manifiesta

especialmente en las mujeres.¹⁰ Por otra parte, un síndrome corresponde a un conjunto de síntomas y alteraciones que caracterizan a una entidad patológica. Los síndromes que revisaremos en este trabajo, son los que se presentan mayor frecuencia, siguen un patrón de herencia mendeliano y la obesidad es una de las características que se presenta de manera constante (Tablas 2, 3, 4).

Tabla 2. Síndromes con herencia autosómica recesiva que incluyen a la obesidad como carácter secundario

Síndromes	Localización cromosómica	Gen candidato	OMIM
Berardinelli-Seip 1	9q34.3	<i>AGPAT2</i>	269700
Berardinelli-Seip 1	11q13	<i>BSCL2</i>	606158
Fanconi-Bickel	3q26.31	<i>SLC2A2</i>	227810
Cohen	8q22.2	<i>COH1</i>	216550
Deficiencia combinada de hormonas hipofisiarias	5q35.3	<i>PROPI</i>	601538

Tabla 3. Síndromes con herencia autosómica dominante que incluyen a la obesidad como carácter secundario

Síndromes	Localización cromosómica	Gen candidato	OMIM
Acondroplasia	4p16.3	<i>FGFR3</i>	100800
Lipodistrofia tipo Dunningan	1q23.1	<i>LMNA</i>	151660
Lipodistrofia tipo no Dunningan	4p15.31	<i>PPARGC1</i>	604517
Distrofia corneal posterior polimorfa	1p34.3 20p11.21	<i>COL8A2</i> <i>VSX1</i>	122000 605020
Schinzel	12q24.21	<i>TBX3</i>	181450
WARG	11p13	<i>PAX6</i> <i>WT1</i>	194072
AHO (Pseudopseudohypoparatiroidismo)	20q13.2-q13.3	<i>GNAS</i>	103580
AHO 2	15q11-q13	<i>AHO2</i>	103581
Brachydactyly mental retardation syndrome	2q37.3	<i>STK25</i> <i>GPC1</i> <i>GPR35</i>	600430
Angelman con obesidad	15q11-q12	<i>ANCR</i>	105830
Anisomastia	16q13-q21	<i>ANMA</i>	605746
Lipodistrofia familiar parcial de Dunnigan, tipo 2	1q23.1	<i>LMNA</i>	151660
Lipodistrofia familiar parcial de Dunnigan, tipo 3	3p25	<i>PPARG</i>	604367
Resistencia a la insulina	19p13.3-p13.2	<i>INSR</i>	147670
Prader-Willi	15q11.2 15q11.2 15q11.2 15q12 15q11.2 15q11.2 15q11-q12	<i>IPW</i> <i>MKRN3</i> <i>PWCR1</i> <i>SNRPN</i> <i>MAGEL2</i> <i>NDN</i> <i>GABRG3</i>	176270
Similar a Prader-Willi (cromosoma 6q)	6q16.3-q21	<i>SIM1</i>	603128
Resistencia a hormona tiroidea	3p24.1	<i>THRB</i>	190160
WAGR con obesidad	11p13 11p13	<i>WT1</i> <i>PAX6</i>	194072

Tabla 4. Síndromes con patrón de herencia ligada a X que incluyen a la obesidad como carácter secundario

Síndromes	Localización cromosómica	Gen candidato	OMIM
Coroideremia con sordera	Xq21.1	<i>DFN3</i>	303110
	Xq21.2	<i>CHM</i>	
Síndrome X frágil tipo Prader Willi	Xq28	<i>FMR1</i>	309550
Simpson-Golabi-Behmel 1	Xq26.2-	<i>GPC3</i>	312870
	Xq26.1	<i>GPC4</i>	
Simpson-Golabi-Behmel 2	Xp22	<i>SGBS2</i>	300209
Borjeson-Forssman-Lehmann	Xq26.3	<i>PHF6</i>	301900
MEHMO	Xp22.13	<i>MEHMO</i>	300148
	Xp21.1		
Retraso mental ligado a X, sindromico 7	Xp11.3-q22.1	<i>MRXS7</i>	300218
Retraso mental ligado a X, sindromico 16	Xq28	<i>MECP2</i>	300458
Retraso mental ligado a X, sindromico 11	Xq26-q27	<i>MRXS11</i>	300238
Tipo Prader-Willi ligado a X	Xq23-q25	<i>PWLSX</i>	176270
Wilson-Turner	Xq21.2-q22	<i>WTS</i>	309585

Deficiencia congénita de leptina. (OMIM 164160)¹¹

En 1995 se describió el gen de la leptina humana, que es homólogo del gen *Ob* murino reportado un año antes, cuya mutación se relaciona con la presencia de obesidad. Al respecto, es interesante la observación de que los dos genes mencionados comparten un 84% de similitud.^{12,13}

La leptina humana es un polipéptido de 146 aminoácidos, cuyo gen se localiza en el cromosoma 7 (7q31.3), tiene 650kb y está constituido por tres exones separados por dos intrones, la región que codifica la leptina se localiza entre los exones 2 y 3. El péptido se sintetiza principalmente en los adipocitos, aunque también se puede expresar en hipotálamo, células de las glándulas fúndicas del estómago, ovario y placenta. Una vez en el torrente sanguíneo se asocia con proteínas plasmáticas. La leptina actúa principalmente en el hipotálamo a través de los receptores OBR presentes en los núcleos arcuato, paraventricular, ventromediales y dorsomediales. El núcleo arcuato es la diana principal de la leptina, donde actúa sobre dos grupos de neuronas; el primero forma parte de la vía orexígena (inductora de apetito), con neuronas que liberan al neuropéptido Y (NPY) y AGPR (Agouty Related Protein); el segundo grupo forma parte de la vía anorexígena (inductora de saciedad o inhibición de la ingesta) y comprende neuronas secretoras de CART (Cocaine Amphetamine Regulated Trascrption) y propiomelanocortina (POMC) y un subproducto de esta última, la hormona estimulante de melanocitos (β -MSH). En condiciones normales, la leptina inhibe el apetito e induce saciedad, si no existe o es deficiente, estos procesos no existen y el resultado es el desarrollo de obesidad.^{14,15}

En 1997 se reportaron dos casos de obesidad severa en dos primos de familias de origen Paquistaní con alto grado de consanguinidad. Se determinó que los pacientes eran homocigotos para una mutación en el gen de leptina, la cual

ocasionaba una fuerte deficiencia en la síntesis de la proteína. Posteriormente se identificaron otras familias donde los afectados eran heterocigotos para el mismo gen. Con estos datos, los investigadores concluyeron que mutaciones en dicho gen son las responsables del padecimiento, el cual se comporta de acuerdo a un patrón de herencia autosómico dominante; sin embargo, el número de casos descritos a la fecha es inferior a 10, por lo que los conocimientos sobre la entidad aún son insuficientes.^{16,17} Clínicamente, la deficiencia de leptina produce principalmente hiperfagia y obesidad, pero puede originar otros trastornos como hiperinsulinemia, hipogonadismo hipogonadotrófico, amenorrea, infertilidad, anormalidades en el número y función de las células T, así como en la secreción de la hormona del crecimiento, de cortisol, y deficiencia en el sistema límbico eferente de la termogénesis.^{18,19}

Recientemente se ha descrito que la administración de leptina a sujetos obesos con deficiencias de leptina, reduce su peso de manera significativa, alcanzando valores normales, lo cual se explica principalmente por una normalización del consumo energético y una ingesta normal. Esta terapia despertó muchas expectativas en el tratamiento de la obesidad en general, sin embargo, sólo ha funcionado en este tipo de pacientes.^{20,21}

Receptor de la leptina. (REPL u OBR) (OMIM 601007)¹¹

La existencia del receptor de leptina OBR se dio a conocer en 1995. El gen que lo codifica se localiza en el cromosoma 1 (1p31.3). Se han descrito 6 isoformas de esta proteína, OBRA, OBRB, OBRC, OBRD, OBRE y OBRF, constituidas respectivamente por 894, 1162, 892, 901, 805 y 896 aminoácidos. Todas tienen un dominio extracelular similar, donde se encuentra el sitio de unión con la leptina, cinco tienen dominios transmembranales e intercelulares (A,B,C,D,F) y únicamente OBRB tiene el segmento intracelular para activar a

las cinasas; la isoforma OBRE solo tiene un segmento extracelular, no está unida a las membranas y se encuentra en la circulación.^{22,23}

Los receptores de leptina se expresan principalmente en el hipotálamo, sin embargo, también se han localizado en el tejido adiposo, páncreas, tracto gastrointestinal, hígado, corazón, pulmones, riñón, próstata y ovario. Una vez que OBR se une a la leptina, se activan señales intracelulares asociadas al sistema JAK- STAT (Janus Kinases- Signal Transducers and Activators of Transcription). OBRB activa a JAK que induce la autofosforilación del complejo OBRB-JAK lo que constituye el punto de partida para una cascada de fosforilaciones que involucra diversos sistemas enzimáticos. JAK fosforila a tres familias de proteínas: ERK (Extracelular Signal Regulated Kinase), STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription) e IRS (Insulin Receptor Substrates). Las dos primeras están relacionadas con la regulación trascripcional y la tercera con la activación de la cinasa del inositol 1,4,5-trifosfato, que permite la síntesis de fosfatidilinositol 3.²⁴⁻²⁶

Los pacientes afectados por estas mutaciones presentan un fenotipo similar al de los individuos con déficit de leptina: obesidad, hiperfagia, hipotiroidismo hipotalámico e hipogonadismo hipogonadotrófico. Sin embargo, los primeros pueden presentar retraso moderado en el crecimiento, disminución en la secreción de hormona del crecimiento, del factor de crecimiento similar a insulina (IFG)-1, de la proteína unidora de IFG y altas concentraciones plasmáticas de leptina. Se ha propuesto que la obesidad en estos pacientes se debe a una resistencia a la leptina asociada a las alteraciones de OBR, lo que finalmente repercute en la eliminación o alteración de los eventos que desencadena la leptina, como son la ingesta y la saciedad. A lo anterior se agregan alteraciones neuroendocrinas que son más severas que las que se presentan cuando solo hay mutaciones en el gen de la leptina.²⁷⁻²⁹

Las mutaciones de OBR son raras en la especie humana, se han identificado alrededor de 10 casos, entre los que destaca una familia en donde hay consanguinidad y en la que varios de sus integrantes presentan una mutación en el receptor a la leptina, que se transmite siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante. En otro estudio realizado en una población de 300 pacientes con hiperfagia severa y obesidad de aparición temprana, se encontró que 8 individuos (3%) presentaron distintas mutaciones en OBR, 7 eran homocigóticos y 1 heterocigótico, sin embargo, los autores no mencionaron los patrones de herencia, por lo que aún faltan estudios para establecer cómo se transmiten estos genes de generación en generación.^{30,31}

Alteración de la proopiomelanocortina. (POMC) (OMIM: 176830)¹¹

Entre los elementos que se consideran para explicar la presencia

de algunos tipos de obesidad se menciona a la POMC, la cual está relacionada con los mecanismos de control de la ingesta y saciedad. El estudio de POMC se inició en la década de los 80s; el gen es polimórfico, consiste en tres exones intercalados entre los intrones (A y B) y se localiza en el cromosoma 2 (2p23.3).³²⁻³⁴

POMC es un polipéptido precursor de hormonas que se sintetiza principalmente en las neuronas hipotalámicas del núcleo arcuato, aunque también se puede sintetizar en la pars anterior e intermedia de la hipófisis. POMC puede dar origen a cuando menos ocho hormonas: corticotropina (ACTH), β -lipotropina, hormona melanocito estimulante (MSH), α -MSH, β -MSH, péptido intermedio similar a corticotropina (CLIP), β -endorfina y encefalinas. Estos productos dependen del tipo celular y de la presencia de proteasas específicas para romper el péptido precursor, así como de controles y reguladores metabólicos específicos. *POMC* se expresa en respuesta a la unión de la leptina a los receptores de neuronales.³⁵⁻³⁷

En 1998 se describió por primera vez un paciente con pérdida congénita completa de los productos génicos de *POMC*, posteriormente se han reportado otros casos, cuyas variaciones fenotípicas se han relacionado con el sitio de la mutación y con la homocigosis o heterocigosis del individuo. Puede manifestarse desde la pérdida total de la función de POMC hasta variaciones en la actividad y concentración de los distintos productos de los que es precursor. En el 1% de individuos obesos se han descrito mutaciones en *POMC* (Try221Cys) que corresponde a la región que codifica para β -MSH. Las características generales de estos pacientes son obesidad, hiperfagia, hipocortisolémia secundaria a deficiencia de ACTH, que puede llevar a hipoglicemia, ictericia e inmunodeficiencia. Generalmente los individuos afectados presentan defectos de pigmentación en piel y pelo, que casi siempre es rojo.³⁸⁻⁴⁰

El impacto que tienen las mutaciones del gen *POMC* repercuten en la calidad y cantidad de los productos a los que da origen el péptido y en última instancia, en la regulación de los procesos de ingesta y saciedad en los que participa la leptina. En este contexto, podemos decir que la leptina se une a receptores de dos grupos de neuronas del núcleo arcuato: las *POMC/CART* (transcrito regulado por cocaína anfetamina) que conducen señales anorexígenas a través de derivados de la POMC y las *AGPR/NPY* que conducen señales orexígenas a través del NPY y AGPR. Cuando bajan los niveles de leptina o está ausente, (ayuno prolongado o deficiencia genética de leptina) se favorece la expresión de AGPR/NPY y por lo tanto la ingesta. Cuando hay exceso de leptina se estimula la síntesis de POMC que da origen a melanocortinas que se unen a sus receptores e inhiben la ingesta. La ruptura de estos mecanismos de regulación de la ingesta y saciedad asociados a mutaciones en el gen de *POMC* explican la presencia de obesidad.^{41,42}

Anomalías de la prohormona convertasa 1 (PCSK1) (OMIM: 162150)¹¹

La proteína convertasa subtilisina/kexina tipo I también conocida como PC1, PC3, NEC1 y SPC3 está presente en una gran variedad de organismos, desde levaduras hasta cordados. Se ha localizado en distintos órganos y tejidos entre los que destacan el hipotálamo, el páncreas y en tumores del sistema nervioso. Esta enzima participa en la regulación de la biosíntesis de insulina y en el procesamiento de POMC, prorrenina, proencefalinas, prodinorfina, prosomatostatina y progastrina.^{43,44}

El gen que la codifica se localiza en el cromosoma 5 (5q15) y a la fecha se han descrito varias mutaciones que se manifiestan como una disminución de su actividad catalítica o bien una pérdida total de su función, las cuales se pueden heredar de manera autosómica recesiva o dominante.^{45,46} Los pacientes que presentan estas mutaciones en general se caracterizan por talla y peso normal al nacimiento, obesidad severa de inicio en los primeros meses de vida, IMC >30, hiperfagia, hipogonadismo hipogonadótropico y resistencia a la insulina cuando hay hiperglycemia.^{47,48} Se ha propuesto que la obesidad asociada a las mutaciones en el gen que codifica la PCSK1, puede originar alteraciones en el procesamiento de POMC y la proinsulina, lo cual repercute en los productos a los que dan origen (MSH, ACTH, insulina). Estos péptidos, ausentes, en bajas concentraciones o defectuosos, están relacionados con cambios en los mecanismos que regulan la ingesta, saciedad y metabolismo energético, dando como resultado el fenotipo descrito anteriormente.⁴⁹⁻⁵¹

Alteraciones en el receptor 4 de melanocortina (MC4R) (OMIM: 155541)¹¹

ACTH y MSH (α , β y γ), regulan distintos procesos metabólicos y homeostáticos a través de su interacción con una familia de receptores asociados a la proteína G conocidos genéricamente como MCR. MC4R es el principal receptor de la α -MSH, su actividad biológica se relaciona con el balance energético y la regulación de la ingesta de alimentos, α -MSH se ha considerado como un agente anorexígeno.⁵²

El gen que codifica para MC4R se expresa únicamente en el hipotálamo, se localiza en el cromosoma 18 (18q22) y sólo tiene un exón. Esta proteína membranal está constituida por 333 aminoácidos. Las mutaciones en este gen dan lugar a cambios cualitativos y cuantitativos que se han relacionado con obesidad, incluso se ha considerado que entre 5 y 6% de la obesidad hereditaria de tipo monogénico se debe a esta causa. En la literatura se han descrito cerca de 100 mutaciones génicas que se transmiten principalmente de manera autosómica dominante, aunque hay casos de codominancia y penetrancia variable.^{41,53,54} Las características clínicas típicas de estos pacientes incluyen obesidad de inicio precoz, hiperfagia e hiperinsulinemia. Se ha propuesto que cuando MC4R no es sintetizado o bien su funcionalidad es deficiente, se evita la inhibición del apetito.^{55,56}

Receptor activado por proliferadores peroxisomales. (PPARA) OMIM 170998, (PPARB/D) OMIM 600409, (PPARG) OMIM 601487¹¹

En el inicio de la década de los 90s se empezaron a identificar los receptores nucleares, que eran activados por sustancias que inducían la proliferación de peroxisomas. Al conjunto de estos receptores se les denominó Receptores Activados por Proliferadores Peroxisomales (PPARs) y forman parte de una superfamilia de receptores nucleares que son reguladores transcripcionales de genes que participan en la síntesis de una gran variedad de proteínas relacionadas con el metabolismo energético, regulación homeostática, procesos inflamatorios y división celular. Específicamente, se ha sugerido que los PPARs participan en la adipogénesis, en el metabolismo de carbohidratos y de lípidos, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y dislipidemias. Estos genes son un ejemplo que muestra que en algunos tipos de obesidad, hay una interacción entre distintos factores hereditarios y el medio ambiente. Se conocen varias isoformas de PPARs: A, B/D y G localizadas respectivamente en los cromosomas 22 (22q13.31), 6 (6p21.31) y 3 (3p25).^{57,58}

Los PPARs se asocian con el ácido 9 cis retinoico (RXR) para formar heterodímeros (PPAR-RXR) que a su vez se unen con ligandos endógenos (ácidos grasos y esteroides) o exógenos (pesticidas, fibratos, tiazolidinedionas). Una vez que se forma el complejo, éste se une a secuencias específicas del DNA y de esta forma inducen o inhiben la transcripción de genes.⁵⁹

El gen PPARA se expresa en músculo esquelético, riñón e hígado, donde participa en el metabolismo lipídico a través de la regulación de la síntesis de proteínas y enzimas como la acil Co A oxidasa, hidroximetilglutamil CoA sintetasa, carnitina palmitol transferasa, citocromo P450, lipoproteína lipasa, apolipoproteína A V y apolipoproteína C III. Además, se ha descrito que la forma activa de este receptor nuclear disminuye la resistencia a la insulina y contribuye a la baja de peso en obesos.⁶⁰

Los PPAR B/D se expresan principalmente en intestino, riñón y corazón y también juegan un importante papel en la regulación del metabolismo lipídico, resistencia a la insulina, adipogénesis y respuesta inflamatoria. Cuando son activados disminuyen el tejido adiposo, incrementan la oxidación de ácidos grasos, síntesis de lipoproteína lipasa y HDL. Además, disminuyen la resistencia a la insulina a través de genes asociados con la β oxidación, actividad mitocondrial y glucogénesis hepática, muscular y adiposa.⁶¹

Los adipocitos presentan una alta expresión de PPARs, aunque también se encuentra en músculo esquelético, hígado, riñón, intestino delgado, vejiga, bazo, células del sistema inmune y retina. Estas moléculas están implicadas en la mayoría de los desórdenes metabólicos asociados con la obesidad, resistencia a la insulina, dislipidemias, hipertensión arterial y adipogénesis.⁶²

En sujetos con diabetes mellitus tipo 2 de inicio temprano e hipertensión arterial se han descrito mutaciones en el gen de PPAR γ , las cuales también se han relacionado con obesidad, hiperlipidemias y resistencia a la insulina.⁶³⁻⁶⁵

Gen asociado a la masa grasa y obesidad (FTO) (OMIM: 610966)¹¹

El gen FTO se localiza en el cromosoma 16 (16q12.2) y se ha determinado que codifica la producción de una proteína nuclear con actividad de demetilasa de ácidos nucleicos. Su acción se ha relacionado con diversos procesos bioquímicos y fisiológicos, entre los que destacan la reparación del DNA, la homeostasis de la temperatura y la regulación del almacenamiento de lípidos y del tejido adiposo. También se ha determinado que la proteína se localiza principalmente en el hipotálamo y en el páncreas.⁶⁶⁻⁶⁸ A la fecha se han reportado diversos polimorfismos en el gen, en los cuales se presentan cambios génicos en varios intrones. Al respecto, se ha señalado que por lo menos 20 polimorfismos están asociados con algún aspecto de la obesidad, aunque también con la susceptibilidad a la diabetes tipo 2 y con el síndrome metabólico. Se ha sugerido que dichos cambios podrían influir en los mecanismos de ingesta y saciedad y que su alteración repercutiría en el aumento de tejido adiposo y masa corporal.⁶⁹

Recientemente se han descubierto mutaciones en el gen FTO, por ejemplo, el cambio de una guanina por una adenina, los cuales siguen un patrón de herencia autosómico recesivo, sin embargo, en estos casos las modificaciones fenotípicas son más amplias e incluyen diversas malformaciones congénitas, retraso en el crecimiento físico y psicomotor, así como una alta susceptibilidad para adquirir infecciones.⁷⁰

Síndrome de Bardet-Biedl (SBB). (OMIM: 209900)¹¹

Los primeros casos de este síndrome se reportaron en 1920 y se caracterizaron por la presencia de obesidad, retinosis pigmentaria, polidactilia, distrofia de retina e hipoplasia genital; dos años después se agregó el retraso mental. La asociación con disfunción renal se describió en 1975 como la sexta manifestación clínica del síndrome. Otras características que pueden estar o no presentes son: fibrosis hepática, diabetes mellitus, diabetes insípida nefrogénica, ataxia, dientes pequeños, hipertrofia ventricular izquierda, anomalías reproductivas y baja estatura.⁷¹

El síndrome tiene una baja prevalencia que varía de 1:140 000 a 1:160 000 habitantes en Norteamérica y Europa, respectivamente; sin embargo, en Kuwait y Newfoundland (una isla en la costa oeste de Canadá) el rango es más alto: 1:13 500 y 1:17 500, respectivamente.⁷²

A la fecha se han descrito 14 variedades del síndrome en función de las características clínicas y de los genes identificados (Tabla 5). En general, el SBB se transmite mediante un patrón autosómico recesivo, aunque en algunas variedades participan dos o más genes. Además, en algunos

pacientes se ha observado herencia recesiva con penetrancia variable.^{73,74}

Tabla 5. Genes y cromosomas implicados en el Síndrome Bardet-Biedl

Variedad de síndrome Bardet-Biedl (SBB)	Localización cromosómica de la mutación	Genes candidatos
SBB 1	11q13	BBS1
SBB 2	16q21	BBS2
SBB 3	3p13-p12	BBW3 (ALR6)
SBB 4	15q22.3-q23	BBS4
SBB 5	2q31	BBS5
SBB 6	20p12	MKKS
SBB 7	4q27	BBS7
SBB 8	14q32.1	TTC8
SBB 9	7p14	PTHB1
SBB 10	12q21.2	C12ORF58
SBB 11	9q31-q34	TRIM32
SBB 12	4q26-q27	C4ORF24
SBB 13	17q23	BBS13
SBB 14	12q21.3	BBS15

Debido a que varios *loci* pueden intervenir en la variabilidad clínica del SBB, se ha sugerido que la gravedad de la enfermedad depende del tipo de mutación, además de alteraciones adicionales en otros genes, que podrían modular la penetrancia. Sin embargo, a la fecha no se conoce con precisión la fisiología de este síndrome, ni la función exacta de las proteínas características de este padecimiento.^{75,76}

Síndrome de Alström (SA). (OMIM: 203800)¹¹

Este síndrome se describió en 1959; entre los primeros casos estudiados está una familia con ocho hermanos, cuatro de los cuales padecían atrofia óptica lateral y diabetes mellitus. En estudios posteriores se identificó la presencia de retinitis pigmentosa (que puede evolucionar a retinopatía y ceguera), sordera y obesidad con lo que se configuró el síndrome. De manera secundaria también se puede presentar hipogonadismo, hipotiroidismo, hiperlipidemia, diabetes insípida, alteraciones hepáticas, renales, alopecia, baja estatura, cardiomiopatías y resistencia a la insulina. Durante el primer año de vida, los pacientes muestran un significativo incremento de peso que resulta en la obesidad característica.^{77,78}

El síndrome comparte varias características fenotípicas con el SBB, pero no presenta retraso mental ni alteraciones digitales. Además, en el SA las alteraciones visuales aparecen en el primer año de vida, mientras que en el SBB aparecen a los 8 años de edad y los trastornos auditivos y metabólicos son poco frecuentes.⁷⁹

Se ha observado una inusual frecuencia de la enfermedad en población acadia francesa que vive en Nueva Escocia, Luisiana y Canadá, posiblemente debido a un efecto fundador, es decir, a

la presencia inicial de un alelo particular en una población pequeña, el cual se disemina posteriormente.⁸⁰

Actualmente se sabe que el defecto genético radica en el gen ALMS-1 que se localiza en el cromosoma 2 (2p13.1) y se ha establecido que la afección se hereda mediante un patrón autosómico recesivo. Estudios genéticos recientes han mostrado que los pacientes con SA tienen mutaciones sin sentido, es decir, aquellas que generan un codón de terminación y/o mutaciones que originan un corrimiento en el marco de lectura (lo que provoca la formación de una proteína no funcional). En vista de que la mayoría de pacientes desarrolla diabetes tipo 2, se ha sugerido el término diabesidad para explicar el efecto dual del gene ALMS-1 y para distinguirlo de otras formas de obesidad, en las que la presencia de diabetes esté relacionada con la interrelación de un gene con la función de otros genes.^{81,82}

Síndrome de Prader-Willi (SPW) (OMIM:176270)¹¹

Este síndrome, se describió en 1956 en nueve pacientes con un cuadro clínico de obesidad, baja estatura, criotorquidia, hipotonía muscular y alteraciones en el aprendizaje. Aunque su incidencia es variable, actualmente se acepta que 1 de cada 15,000 niños nace con esta patología. Clínicamente se ha determinado una reducción en la actividad fetal que suele acompañarse de un aumento en la cantidad de líquido amniótico. Al nacimiento, los niños muestran intensa hipotonía, un pobre reflejo de succión y bajo peso. Después del primer semestre mejora la capacidad de succión y de los 12 a los 18 meses el infante desarrolla hiperfagia, lo que provoca obesidad de predominio troncal, asociada a la aparición posterior de insulinoresistencia. Además, los enfermos se caracterizan por una cara estrecha con ojos en forma de almendra, alteraciones craneofaciales con boca triangular y paladar ojival, hipotonía generalizada, hipoplasia de genitales externos y tamaño pequeño de manos y pies. Por otra parte, los individuos afectados tienden a desarrollar alteraciones tanto emocionales como psicomotoras y raramente sobreviven más de 25 ó 30 años, principalmente por el efecto de diabetes o fallas cardíacas.⁸⁶⁻⁸⁸

Este padecimiento se transmite mediante una herencia de tipo autosómico dominante y se debe a mutaciones en uno o varios genes. En el 70-75 % de los pacientes se ha observado una delección del cromosoma 15 paterno (15q11-q13), por lo que el fenotipo se debe a la ausencia de genes codificados por esta región cromosómica. En el 25-30% de los casos se presentan dos copias del gen cuyo origen es materno debido a una no disyunción meiótica.⁸⁹⁻⁹¹ En estos casos se puede presentar una falta de funcionalidad génica como origen del síndrome. Aproximadamente en 1-3% hay una mutación en la impronta del parente, es decir, en genes paternos (ubicados en el cromosoma 15) que son indispensables para activar el funcionamiento genético normal.^{92,93}

La región cromosómica involucrada (15q11-q13) contiene genes que codifican para proteínas, como la riboproteína nuclear pequeña N, que interviene en el proceso de transcripción, la necdina, que es un supresor específico del crecimiento neuronal implicado en la diferenciación celular y la proteína de dedos de zinc (ZNF127), que tiene la capacidad de unirse al DNA. Estos datos muestran la diversidad de genes ubicados en esta región cromosómica, lo que dificulta la identificación de los que influyen de manera decisiva en el síndrome.^{94,95}

Osteodistrofia hereditaria de Albright (OHA). (OMIM 103580)¹¹

En 1942 se describieron 3 pacientes con función renal anormal, baja estatura, obesidad, cara redonda, extremidades cortas, hipocalcemia, hiperfosfatemia y una respuesta defectuosa de los órganos efectores de la hormona paratiroidea; a este conjunto de alteraciones se le denominó pseudohipoparatiroidismo. Una década después se describieron otros casos similares pero con niveles normales de calcio y fosforo, bajo coeficiente intelectual (alrededor de 60), frente prominente, puente nasal bajo, cataratas, cuello corto, osteoporosis y calcificaciones extra óseas. A este conjunto se le denominó pseudo-pseudohipoparatiroidismo (PHP).⁹⁶⁻⁹⁸ Actualmente se conocen estas entidades como osteodistrofia hereditaria de Albright y se han descrito tres variedades (PHP I, PHP II y pseudo PHP).^{99,100}

Esta enfermedad se hereda de manera autosómica dominante, es de expresión variable y penetrancia incompleta, aunque ocasionalmente se dan casos de herencia ligada a X. El gen afectado, conocido como GNAS1, codifica para las proteínas membranales Gs- α y se localiza en el cromosoma 20 (20q13.11), tiene 13 exones y se han descrito en el varias mutaciones, cinco de las cuales se localizan en el exón 10. Una de estas mutaciones produce una disminución en la subunidad α de la proteína Gs y tiene como consecuencia cambios en la señalización hormonal y la actividad de la adenil ciclase.^{101,102} En estos pacientes también pueden producirse alteraciones en los procesos de metilación del DNA, lo que inactivaría varios genes; sin embargo, aún es insuficiente la información sobre los mecanismos moleculares que inciden en las manifestaciones clínicas.^{103,104}

Síndrome de Börjeson-Forssman-Lehmann (SBFL). (OMIM 301900)¹¹

Este síndrome se describió en 1962. Actualmente se sabe que su transmisión es mediante un patrón de herencia ligada al cromosoma X. Los pacientes presentan retraso mental severo, epilepsia, hipogonadismo, desórdenes endócrinos, ginecomastia, retraso psicomotor desde los primeros meses de vida, hipometabolismo, obesidad, hinchamiento del tejido subcutáneo del rostro y orejas largas. Las mujeres afectadas expresan un retraso mental ligero en comparación con el de los hombres.^{105,106}

En 1989 se identificó a la región cromosómica Xq26-Xq27 asociada al síndrome, posteriormente se localizó en este cromosoma el gen PHF6, que tiene 11 exones y codifica para una proteína dedos de zinc.^{107, 108} Esta proteína es un factor de transcripción y participa en la remodelación de la cromatina. Se han detectado distintas mutaciones que eliminan o alteran la actividad de la proteína y que tienen un papel fundamental en el desarrollo de las alteraciones presentes en este síndrome. Sin embargo, a la fecha son pocos los casos estudiados por lo que el conocimiento de la afección es incipiente.^{109, 110}

Conclusiones

La obesidad es una enfermedad con etiología diversa, donde inciden de manera general los hábitos personales, el tipo de alimentación, la actividad física, raza, ingesta de algunos fármacos y factores genéticos. La acumulación de grasa en distintas regiones corporales puede implicar una hipertrofia de los adipocitos o una hiperplasia, es decir la cantidad de adipocitos se mantiene constante pero aumenta su contenido lipídico o aumenta el número de adipocitos y su contenido en grasas. En este proceso se afectan eventos fisiológicos y metabólicos entre los que destacan la regulación de la ingesta y saciedad, el ingreso y salida de ácidos grasos de las células y la síntesis y degradación de lípidos. En estos procesos participan proteínas (enzimas y hormonas) codificadas en el DNA, cuya expresión depende de distintos factores de transcripción. Cuando hay mutaciones en estos genes, se altera en menor a mayor grado el sistema metabólico y homeostático, y en particular, los procesos relacionados con el balance energético, regulación de la ingesta/saciedad y el mantenimiento de peso.

La información que aporta la presente revisión se refiere a la influencia del componente genético en el desarrollo de la obesidad; tema que es reciente en la investigación científica y cuyas conclusiones son aún insuficientes, entre otros aspectos, por el número de pacientes estudiados con amplitud y porque la obtención de resultados requiere de largo tiempo y arduo trabajo. A la fecha está claro que la influencia genética es un factor relevante en el desarrollo de la obesidad, sin embargo, el pleiotropismo complica las interpretaciones, es decir el hecho de que el efecto genético afecte diversas vías del organismo propicia que, además de la obesidad también se produzcan otras anomalías fenotípicas. En vista de lo anterior, es probable que el avance del conocimiento radique en la obtención precisa y completa del gene involucrado, la proteína codificada, la vía metabólica o bioquímica afectada y su repercusión exacta en las funciones que lleven a la obesidad. Estos aspectos son más accesibles de estudiar en el campo de la herencia monogénica, y más complicados al evaluar la participación de diversos genes en el proceso, los cuales, además serían susceptibles de actuar en forma variable, dependiendo de las condiciones ambientales.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva No. 313. Marzo de 2011. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html>. Acceso 16 de mayo 2011.
- Barbany M y Foz M. Obesidad: concepto, clasificación y diagnóstico. ANALES Sis San Navarra. 2002; 25(Supl. 1):7-16.
- Rivera-Dommarco J, Cuevas NL, Shamah L, Villalpando H, Avila A M, Jiménez A, et al. Nutrición. En: Olaiz-F, Rivera-Dommarco J, Shamah-L, Rojas R, Villalpando H, Hernández-A, et al. editores. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006. p 83-119.
- Cuevas Nasu L, Rivera-Dommarco J, Shamaha L, González de Cossio M, Moreno M y Avila Arcos M. Capítulo 1. Estado Nutricio. En: Shamah L, Villalpando H y Rivera-Dommarco J, editores. Resultados de Nutrición de la ENSANUT 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2007. P. 23-83.
- Acuerdo Nacional para la Salud Alimentaria. Estrategia contra el sobrepeso y la obesidad. Diario Oficial de la Federación primera sección. México D.F. p 57-83. (23 de agosto de 2010).
- Rankinen T, Bouchard C. Gene-physical activity interactions: overview of human studies. *Obesity*. 2008; 16(Supp 3):S47–S50.
- Rankinen TY, Zuberi A, Chagnon Y, Weisnagel J, Argyropoulos G, Walts B, et al. The Human Obesity Gene Map: The 2005 Update. *Obesity*. 2006; 14:529-644.
- Hinney A, Vogel CI y Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psy*. 2010; 19(3):297-310.
- Das U. Obesity: genes, brain, gut, and environment. *Nutrition*. 2010; 26(5):459-73.
- Hinney A, Vogel C, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *Eur Child Adolesc Psy*. 2010; 19(3):297-310.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Mc Kusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, John Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine(Bethesa, MD) (actualizado enero 2011, citado marzo 2011) disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman J. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505):425-32.
- Masuzaki H, Ogawa Y. Adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes*. 1995; 44:855-8.
- Simon E, Del Barrio A. Leptina y obesidad. *An Sist Sanit Navar*. 2002; 25(supl 1):53-64.

15. Farooqi I, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(suppl):980S-4S.
16. Austin J, Marks D. Hormonal Regulators of Appetite. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2009; 2009:1-9.
17. Montague C, Farooqi I, Whitehead J, Soos M, Rau H, Wareham N, et al. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997; 387:903-8.
18. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet.* 1998; 18:213-15.
19. Farooqi I, O'Rahilly S. Genetics of Obesity in Humans. *Endocr Rev.* 2006; 27(7):710-18.
20. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, Yildiz B, de Miranda P, O'Kirwan F, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesity, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004; 101:4531-6.
21. Farooqi I, O'Rahilly S. Is leptin an important physiological regulator of CRP?. *Nat Med.* 2007; 13:16-7.
22. Tartaglia L, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell.* 1995; 83(7):1263-71.
23. Wauters M, Mertens I, Rankine, T, Chagnon M, Bouchard C, Van Gaal L. Leptin receptor gene polymorphisms are associated with insulin in obese women with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocr Metab.* 2001; 86(7):3227-32.
24. Sánchez J. Perfil fisiológico de la leptina. *Colombia Médica.* 2005; 36(1):50-59. Disponible en:
<http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol36No1/cm36n1a8.pdf>. Acceso 5 Nov 2010.
25. Guisado-Requena I, Guisado-Barrialao R. El tejido adiposo como órgano de secreción interna. *Scientia.* 2009; 14(1):87-93. Disponible en:
<http://www.revista-scientia.es/documentos/2009/Articulo%208.pdf>. Acceso 5 Nov 2010.
26. Farooqi I, O'Rahilly S. Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89(Suppl):980S-4S.
27. Rosmond R, Chagnon Y, Holm G, Chagnon M, Perusse L, Lindell K, et al. Hypertension in obesity and the leptin receptor gene locus. *J Clin Endocr Metab.* 2000; 85(9):3126-31.
28. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature.* 1998; 392(6674):398-401.
29. Santos M. Sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y el peso corporal. *Rev Méd Chile.* 2009; 137:1225-34.
30. Farooqi I, S Wangensteen T, Collins S, Kimber W, Matarese G, Keogh J, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *New Eng J Med.* 2007; 356:237-47.
31. Bueno M, Bueno G, Bueno O. Obesidad: Genética y Ambiente. *Can Ped.* 2009; 33(2):105-7. Disponible en: <http://www.scptfe.com/inic/download.php?idfichero=40>. Acceso 12 febrero 2011.
32. Takahashi H, Teranishi Y, Nakanishi S, Numa S. Isolation and structural organization of the human corticotropin-beta-lipotropin precursor gene. *FEBS Letters.* 1981; 135 (1):97-102.
33. Yuanneng Chen, Snieder H, Wang Xi, Kaviya B, McCaffrey C, Spector D, et al. Proopiomelanocortin gene variants are associated with serum leptin and body fat in a normal female population. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13:772-80.
34. Sutton B, Langefeld C, Williams, Norris J, Saad M, Haffner S, et al. Association of Proopiomelanocortin Gene Polymorphisms with Obesity. *IRAS Family Study.* *Obes Res.* 2005; 13(9):1491-8.
35. Millington G. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behavior *Nutr Metab.* 2007; 4:(18)1-16.
36. Raffin-Sanson M, de Keyzer Y, Bertagna X, O. Proopiomelanocortin, a polypeptide precursor with multiple functions: from physiology to pathological conditions. *Eur J Endocrinol.* 2003; 149 (2):79-90.
37. Cone R. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci.* 2005; 8(5):571-8.
38. Krude H, Biebermann H, Luck W, Horn R, Brabant G, Gruters A. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.* 1998; 19:155-7.
39. Farooqi I, Drop S, Clements A, Keogh J, Biernacka J, Lowenbein S, et al. Heterozygosity for a POMC null mutation and increased obesity risk in humans. *Diabetes.* 2006; 55:2549-53.
40. Lee Y, Challis B, Thompson D, Yeo G, Keogh J, Madonna M, et al. A POMC variant implicates β melanocyte - stimulating hormone in the control of human energy balance. *Cell Metab.* 2006; 3:135-40.
41. Yang Y, Fong T, Dickinson C, Mao C, Li J, Tota M, et al. Molecular determinants of ligand binding to the human melanocortin-4 receptor. *Biochemistry.* 2000; 39 (48):14900-11.
42. Challis B, Pritchard L, Creemers J, Delplanque J, Keogh J, Luan J, et al. A missense mutation disrupting a dibasic prohormone processing site in pro opiomelanocortin (POMC) increases susceptibility to early-onset obesity through a novel molecular mechanism. *Hum Mol Genet.* 2002; 11:1997-2004.
43. Tejero M. Genética de la obesidad. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2008; 65:441-50.
44. Bassi D, Fu J, Lopez de Cicco R, Klein-Szanto A. Proprotein convertases: "master switches" in the regulation of tumor growth and progression. *Mol Carcinogen.* 2005; 44(3):151-61.
45. Seidah N, Mattei M, Gaspar L, Benjannet S, Mbikay M, Chretien M. Chromosomal assignments of the genes for neuroendocrine convertase PC1 (NEC1) to human 5q15-21, neuroendocrine convertase PC2 (NEC2) to human 20p11.1-11.2, and furin (mouse 7[D1-E2] region). *Genomics.* 1991; 11:103-7.

46. Seidah N, Hamelin J, Gaspar A, Day R, Chretien M. The cDNA sequence of the human pro-hormone and pro-protein convertase PC1. *DNA Cell Biol.* 1992; 11(4):283-9.
47. Tuomas O, Kilpeläinen T O, Bingham S A, Khaw K, Wareham N, Ruth J, et al. Association of variants in the PCSK1 gene with obesity in the EPIC-Norfolk study. *Human Mol Genet.* 2009; 18(18):3496-3501.
48. Cummings D, Schwartz M. Genetics and Pathophysiology of Human Obesity. 2003; 54:453-71.
49. Farooqi I, Volders K, Stanhope R, Heuschkel R, White A, Lank E, et al. Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *J Clin Endocr Metab.* 2007; 92:3369-73.
50. Benzinou M, Creemers J, Choquet H, Lobbens S, Dina C, Durand E, et al. Common nonsynonymous variants in PCSK1 confer risk of obesity. *Nat Genet.* 2008; 40:943-45.
51. Lloyd D, Bohan S, Gekakis N. Obesity, hyperphagia and increased metabolic efficiency in Pcl mutant mice. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(11):1884-93.
52. Chai B, Pogozheva I, Lai Y, Li J, Neubig R, Mosberg H, Gantz I. "Receptor-antagonist interactions in the complexes of agouti and agouti-related protein with human melanocortin 1 and 4 receptors". *Biochemistry.* 2005; 44(9):3418-31.
53. Yeo G S H, Farooqi I, Aminian S, Halsall D, Stanhope R, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nat Genet.* 1998; 20:111-2.
54. Sundaramurthy D, Campbell D, Leek J, Markham A, Pieri L. Assignment of the melanocortin 4 receptor (MC4R) gene to human chromosome band 18q22 by in situ hybridisation and radiation hybrid mapping. *Cytogenet Cell Genet.* 1998; 82 (1-2):97-8.
55. Farooqi I, Keogh JM, Yeo G, Lank E, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *New Eng J Med.* 2003; 348:1085-95.
56. Tan K, Pogozheva I, Giles S, Hadaschik Y, Keogh J., Haskell I, et al. Functional characterization and structural modeling of obesity associated mutations in the melanocortin 4 receptor. *Endocrinology.* 2009; 150(1): 114-25.
57. Zoete V, Grosdidier A, Michelin O. Peroxisome proliferator-activated receptor structures: ligand specificity, molecular switch and interactions with regulators. *Biochim Biophys Acta.* 2007; 1771(8):915-25.
58. Beamer B, Negri C, Yen C, Gavrilova O, Rumberger J, Durcan M, et al. Chromosomal localization and partial genomic structure of the human peroxisome proliferator activated receptor-gamma (hPPAR-gamma) gene. *Biochem Biophys Res Co.* 1997; 233:756-59.
59. Parra S, Mejia L. Implicaciones farmacológicas de los receptores activados por los proliferadores de peroxisomas (PPAR). Iatreia 2001; 14.(1):35-46. Disponible en: <http://www.iatreia.udea.edu.co/index.php/iatreia/article/viewFile/339/261>. Acceso 20 Oct 2010.
60. Sugiyama E, Tanaka N, Nakajima T. Haploinsufficiency in the PPARalpha and LDL receptor genes leads to gender and age-specific obesity and hyperinsulinemia. *Biochem Biophys Res Co.* 2006; 350(2):370-6.
61. Corton J, Anderson S, Stauber A. Central role of peroxisome proliferator-activated receptors in the actions of peroxisome proliferators. *Annu Rev Pharmacol.* 2000; 40:491-518.
62. Semple R, Chatterjee V, O'Rahilly S. PPAR gamma and human metabolic disease. *J Clin Invest.* 2006; 116(3):581-9.
63. Martos G, Argente J, Gracia R. Bases genéticas y dismorfológicas de la obesidad. En: Moreno B, Monereo S, Alvarez J, editores. La obesidad en el tercer milenio, editores. Ed Medica Panamericana. 2005. Madrid España. p. 151-64.
64. Savage D, Agostini M, Barroso I, Gurnell M, Luan J, Meirhaeghe A, et al. Digenic inheritance of severe insulin resistance in a human pedigree. *Nat Genet.* 2002; 32:211.
65. Valve R, Sivenius K, Miettinen R, Pihlajamaki J, Rissanen A, Deeb S, et al. Two polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene are associated with severe overweight among obese women. *J. Clin Endocr Metab.* 1999; 84:3708-12.
66. Gerken T, Girard C, Tung Y, Webby C, Saudek V, Hewitson K, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science.* 2007; 318(5855):1469-72.
67. Fredriksson R, Häglund M, Olszewski P, Stephansson O, Jacobsson J, Olszewska A, et al. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, upregulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology.* 2008; 149(5):2062-71.
68. Willer J, Speliotes E, Liss R, Li S, Lindgren C, Heid I, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body. *Nat Genet.* 2009; 41(1):25-34.
69. Do R, Bailey S, Desbiens K, Belisle A, Montpetit A, Bouchard C. Genetic variants of FTO Influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec family study. *Diabetes.* 2008; 57:1147-50.
70. Boissel S, Reish O, Proulx K, Takaki K, Sedgwick B, Yeo SG, et al. Loss of function Mutation in the dioxygenase encoding FTO gene causes severe growth retardation and multiple malformations. *Am J Hum Genet.* 2009; 85:106-111.
71. Katsanis N, Lupski J, Beales P. Exploring the molecular basis of Bardet-Biedl syndrome. *Hum Mol Genet.* 2001; 10(20):2293-9.
72. Farag T, Teebi A. High incidence of Bardet Biedl syndrome among the Bedouin. *Clin Genet.* 1989; 36:463-4.
73. Zaghoul N, A y Katsanis N Mechanistic insights into Bardet-Biedl Syndrome, a model ciliopathy. *J Clin Invest.* 2009; 119(3):428-37.
74. Zhenglin Y, Yang Y, Peiquan Z, Kechun C, Bin C, Ying L, et al. A novel mutation in BBS7 gene causes Bardet-Biedl syndrome in a Chinese family. *Mol Vis.* 2008; 14:2304-8.

75. Katsanis N. The oligogenic properties of Bardet-Biedl syndrome. *Human Mol Genet*. 2004; 13(1): R65-71.
76. Muller J, Stoetzel C, Vincent M, Leitch C, Laurier V, Danse J, et al. Identification of 28 novel mutations in the Bardet-Biedl syndrome genes: the burden of private mutations in an extensively heterogeneous disease. *Hum Genet*. 2010; 127(5): 583-93.
77. Alstrom C, Hallgren B, Nilsson L, Asander H. Retinal degeneration combined with obesity, diabetes mellitus and neurogenous deafness: a specific syndrome (not hitherto described) distinct from the Laurence - Moon - Biedl syndrome. A clinical endocrinological and genetic examination based on a large pedigree. *Acta Psych Neurol Scand*. 1959; 34(suppl.129): 1-35.
78. Collin G, Marshall J, Cardon L, Nishina P. Homozygosity Mapping of Alström Syndrome to Chromosome 2p. *Human Mol Genet*. 1997; 6(2): 213-9.
79. Mendoza-Caamal E, Castro-Coyotl D, Ma, Villanueva - Mendoza C, Kofman-Epstein S, Rivera-Vega Ma del R. Síndrome de Alström. Reporte de una familia mexicana, manejo multidisciplinario y revisión de la literatura. *Rev Méd Hosp Gen Mex*. 2009; 72;(2): 85-90.
80. Marshall J, Ludman M, Shea S, Salisbury S, Willi S, LaRoche R, Genealogy, natural history, and phenotype of Alstrom syndrome in a large Acadian kindred and three additional families. *Am J Med Genet*. 1997; 73: 150-61.
81. Hearn T, Renforth G, Spalluto C, Hanley N, Piper K, Brickwoods S, et al. Mutations in ALMS1, a large gene with a tandem repeat encoding 47 an causes Alstrom Syndrome. *Nat Genet*. 2002; 31: 79-83.
82. Collin G, Marshall J, Cardon L, Nishina P. Homozygosity mapping of Alstrom síndrome to chromosome 2p. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6: 213-9.
83. Joy T, Cao H, Black G, Malik R, Charlton- Menys V, Hegele RA, et al. Alstrom syndrome (OMIM 203800): a case report and literature review. *Orphanet J Rare Dis*. 2007; 2: 49-58.
84. Hearn T, Spalluto C, Phillips VJ, Renforth G, Copin N, Hanley N, et al. Subcellular localization of ALMS1 supports involvement of centrosome and basal body dysfunction in the pathogenesis of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Diabetes* 2005; 54: 1581-7.
85. Collin G, Cyr E, Bronson R, Marshall J, Gifford E, Hicks W, et al. Alms1-disrupted mice recapitulate human Alström Syndrome. *Hum Mol Genet*. 2005; 14(16): 2323-33.
86. Moldavsky M. Behavioral phenotypes of genetic syndromes: a reference guide for psychiatrists. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40: 749-61.
87. Veltman M, Thompson R, Roberts S, Thomas N, Whittington J, Bolton P. Prader-Willi syndrome - a study comparing deletion and uniparental disomy cases with reference to autism spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psy*. 2004; 13: 42-50.
88. Pia B, Ritzén M, Lindgren A. Endocrine dysfunction in Prader-Willi syndrome: A review with special reference to GH. *Endocr Rev*. 2001; 22(6): 787-9.
89. Amos-Landgraf J, Ji Y, Gottlieb W, Depinet T, Wandstrat A, Cassidy S, et al. Chromosome breakage in the Prader-Willi and Angelman syndromes involves recombination between large, transcribed repeats at proximal and distal break points. *Am J Hum Genet*. 1999; 65: 370-86.
90. ASHG/ACMG Report. Diagnostic Testing for Prader-Willi and Angelman Syndromes: Report of the ASHG/ACMG Test and Technology Transfer Committee. *Am J Hum Genet*. 1996; 58: 1085-8.
91. Cortés M, Allende R, Barrios R, Curotto L, Santa María V, Barraza O, et al. Caracterización clínico-genético-molecular de 45 pacientes chilenos con Síndrome de Prader Willi. *Rev Méd Chile*. 2005; 133: 33-41.
92. Giménez-Palop O, Giménez-Perez G, Mauricio D, González - Clemente JM, Potauut N, Berlanga E, et al. A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in Prader Willi syndrome is associates with low fasting and a blunted postprandial PYY response. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007; 66(2): 198-204.
93. Nicholls R, Knoll J, Butler M, Forum S, Shook D, Glatt K, et al. Uniparental disomy for chromosome 15 in the PWS. *Am J Hum Genet*. 1989; 45(Suppl): 209.
94. Mann M, Bartolomei M. Towards a molecular understanding of Prader-Willi and Angelman syndromes. *Hum Mol Genet*. 1999; 8: (10) 1867-75.
95. Boccaccio I, Glatt-Deeley H, Watrin F, Roeckel N, Lalande M, Muscatelli F. The human MAGEL2 gene and its mouse homologue are paternally expressed and mapped to the Prader-Willi region. *Hum Mol Genet*. 1999; 8: 2497-2505.
96. Kruse k. Albright's hereditary osteodystrophy. *Eur J Pediatr*. 1996 155: 349-50.
97. Spiegel M, Levine G, Aurbach R, Downs Jr S, Marx R, Lasker A, et al. Deficiency of hormone receptor-adenylate cyclase coupling protein: basis for hormone resistance in pseudohypoparathyroidism. *Am J Physiol Endocrinol*. 1982; 243:E37-42.
98. Anaya A, Olvera AC, Toranzo J, Santos M. Osteodistrofia hereditaria de Albright (pseudohipoparatiroidismo, pseudo pseudohipoparatiroidismo). Reporte de un caso. *Rev Asoc Dent Mex*. 1999; 44(4): 163-5.
99. Wilson L C, Trembath R. Albright's hereditary osteodystrophy. *J Med Genet*. 1994; 31: 779-84.
100. Tamada Y, Kanda S, Suzuki H, Tajima T, Nishiyama T. pseudohypoparathyroidism type I a patient with normocalcemia. *Endocr J*. 2008; 55(1): 169-73.
101. Shapira H, Mouallen M, Shapiro MS, Weisman Y, Farfel Z. Pseudohypoparathyroidism type Ia: two new heterozygous frameshift mutations in exons 5 and 10 of the Gs alpha gene. *Hum Genet*. 1996; 97: 73-5.
102. Aldred M, Aftimos S, Hall C, Waters K, Thakker R, Trembath R, et al. Constitutional deletion of chromosome 20q in two patients affected with Albright hereditary osteodystrophy. *Am J Med Genet*. 2002; 113: 167-72.

103. Garavelli L, Pedori S, Zanacca C, Caselli G, Loiodice A, Montovani A, et al. Albright's hereditary osteodystrophy (pseudohypoparathyroidism type Ia): clinical case with a novel mutation of GNAS1. *Acta Biomed.* 2005; 76(1):45-8.
104. Pohlenz J, Ahrens W, Hiort O. A new heterozygous mutation (L338N) in the human Gsalpha (GNAS1) gene as a cause for congenital hypothyroidism in Albright's hereditary osteodystrophy. *Eur J Endocrinol* 2003; 148 (4):463-8.
105. Börjeson M, Forssman H y Lehmann O. An X linked, recessively inherited syndrome characterized by grave mental deficiency, epilepsy, and endocrine disorder. *Acta Med Scand.* 1962; 171:13-21.
106. Gécz J, Turner G, Nelson J, Partington M. The Börjeson-Forssman-Lehman syndrome (BFLS, MIM #301900). *Eur J Hum Genet.* 2006; 14:1233-7.
107. Lower K, Solders G, Bondeson M, Nelson J, Brun A, Crawford J, et al. 1024 C-T (R342X) is a recurrent PHF6 mutation also found in the original Börjensson-Forssman-Lehmann syndrome family. *Eur J Hum Genet.* 2004; 12:787-9.
108. Petridou M, Kimiskidis V, Deligiannis K, Kazis A. Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome: two severely handicapped females in a family. *Clin Neurol Neurosurg.* 1997; 99:148-50.
109. Vallée D, Chevrier E, Graham G, Lazzaro M, Lavigne P, Hunter S, et al. A novel PHF6 mutation results in enhanced exon skipping and mild Börjeson-Forssman-Lehmann syndrome. *J Med Genet.* 2004; 41:778-83.
110. Van Vlierberghe P, Palomero T, Khiabanian H, Van der Meulen J, Castillo M, Van Roy N, et al. PHF6 mutations in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet.* 2010 42(4):338-42.