

# Genética multifactorial: Obesidad, DM2, HTA esencial y enfermedad hepática grasa

Curso Integral de Genética Médica en la Atención Primaria a la Salud - 27 de noviembre del 2020

Ponente: *Dra. Arteaga-Espinosa María Emilia*

Redactó: *Acuña-Montaño Carmen Daniela*

Enfermedades crónicas sumamente frecuentes en la actualidad como la obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y enfermedad hepática grasa son categorizadas como enfermedades multifactoriales debido a que se desarrollan por el efecto combinado de múltiples genes, la interacción de estos mismos con el ambiente que rodea a cada uno de los individuos y la afección de diversas rutas metabólicas. En consecuencia, dichas enfermedades poseen diferentes fenotipos en cada uno de los pacientes, por lo tanto, la manera en la que se desarrollan y afectan a cada uno de ellos es distinta. Esto es debido a las variaciones creadas a partir de la propia herencia o al efecto que generan los hábitos y/o el estilo de vida en los genes adquiridos; este último factor es el de mayor impacto, ya que es el ambiente el que determina si se activa o suprime la actividad de los genes heredados.

Actualmente, los múltiples avances en la medicina de precisión han hecho posible determinar qué genes y rutas metabólicas están involucradas en cada una de estas enfermedades, y cómo cada uno de los elementos que integra al ambiente junto con los factores de riesgo impactan en el desarrollo de estas afecciones, permitiendo crear nuevas formas de abordaje y tratamiento individualizado.

En el caso de la obesidad, que hoy en día es erróneamente considerada como una condición común, el agravante ambiente obesogénico y la enorme falta de educación poblacional en la que nos situamos en México, han influido en que la prevalencia de obesidad en adultos sea de 7.5 por cada 10 mexicanos y de 4 de cada 10 en niños, números que van al alza conforme avanzan los años.

La obesidad se desarrolla por una alteración en el equilibrio energético que se mantiene por moléculas

de señalización, la regulación del comportamiento de alimentación por parte del sistema nervioso central, rutas metabólicas interrelacionadas sumamente complejas involucradas en los procesos del apetito y saciedad, en conjunto con moléculas implicadas en las señales anorexigénicas del organismo, tales como la leptina, insulina, adiponectina, proopiomelanocortina y las encargadas de la estimulación del apetito como el neuropéptido Y, la proteína r-Agouti (PRAG) y la grelina. Todas las anteriores pueden ser afectadas por el estilo de vida de cada uno de los individuos, por lo que si estas no son bien controladas, pueden llegar a alterar los circuitos de saciedad hasta el punto de no ser capaces de reconocer la misma.

Una de las vías más estudiadas dentro de la patogénesis de la obesidad es la vía de la melanocortina, la cual resulta fundamental para la homeostasis energética, al ser crucial para las redes neuronales sensibles a los nutrientes que dirigen el apetito y las respuestas metabólicas, así como las vías centrales que están involucradas en el control de la homeostasis energética y los hábitos alimentarios en el contexto de la obesidad. Existen cinco receptores de melanocortina que regulan diferentes actividades biológicas, entre los más importantes se encuentran MC3R y MC4R. Estos últimos están relacionados con el consumo de alimentos, el apetito y el mantenimiento de energía, procesos que son mediados por la producción de leptina a partir de los adipocitos, cuya función es inhibir el apetito al atravesar la barrera hematoencefálica y llegar al hipotálamo en donde se sitúan los distintos receptores. Gracias a diversas enzimas, estos receptores son capaces de producir metabolitos que activan las proteínas MC3R y MC4R, que finalmente reducen la alimentación, generan saciedad y aumentan el





Figura 1. Un pinchazo en el dedo ayuda a los pacientes con diabetes a controlar sus niveles de azúcar en sangre. La diabetes tipo 2 afecta al 10 por ciento de la población mundial, pero la genética subyacente de la enfermedad no se comprende bien (Autor: National Human Genome Research Institute (NHGRI)).

consumo y balance energético por medio de la inhibición de la vía del neuropéptido Y junto con PRAG.

El reconocer las rutas metabólicas ha hecho posible determinar que existen dos formas principales de obesidad: las formas sindrómicas, en las que la obesidad se encuentra relacionada con la presencia de alteraciones cromosómicas como el síndrome de Prader-Willi o alteraciones pleiotrópicas (alteración de un solo gen que altera varias rutas metabólicas) como el síndrome de Cohen o el síndrome de X frágil; y las formas no sindrómicas, las cuales pueden ser originadas con menor frecuencia por alteraciones monogénicas, en las que se desarrolla obesidad mórbida a temprana edad o por alteraciones poligénicas, siendo la forma de presentación más común.

A través de estudios de ligamiento, estudio de genes candidatos y estudios de asociación del genoma completo (GWAS), ha sido posible determinar que existe una heredabilidad en estas enfermedades, es decir, que tanto porcentaje de la enfermedad es atribuible a factores genéticos. En el caso de la obesidad, el índice de masa corporal (IMC) presenta un 40% a 70% de heredabilidad. Hasta la fecha, el gen *FTO* (Fat mass and obesity-associated gene) es el

que confiere mayor riesgo para desarrollar un fenotipo de obesidad. Se ha demostrado que la presencia de un solo alelo de *FTO* afectado puede asociarse con un aumento de 1 a 1.5 kg de peso corporal y un riesgo del 20 al 30% de padecer obesidad.

Por otra parte, la diabetes es una enfermedad crónica inflamatoria de la cual hasta el momento se ha comprobado que el 90% de los casos están relacionados con la presencia de sobrepeso u obesidad, siendo el resultado de una alteración metabólica de años de progresión. Esta presenta una heredabilidad del 25% al 80%, aunada a un riesgo mayor del 40% de padecerla si se tiene un padre con diabetes mellitus tipo 2, y del 70% si se tienen a ambos padres afectados.

Dentro de este contexto también se encuentra la hipertensión arterial, otra de las enfermedades crónicas que presenta una alta tasa de prevalencia superando hasta el 30% de la población. Presenta un riesgo de desarrollo mucho más alto en la población hispana, con una heredabilidad del 30% al 40% cuando existen antecedentes familiares y aumentado todavía más estos porcentajes si se comparten los mismos hábitos.

En el caso de la enfermedad hepática grasa, se ha identificado el gen *PNPLA3*, que codifica para la adiponutrina. En condiciones normales, esta última media la hidrólisis de triacilglicerol en los adipocitos. Este gen está regulado nutricionalmente a nivel transcripcional por el consumo de carbohidratos y es hasta el momento la variante de mayor importancia y riesgo. Se ha observado que la presencia de una sola variante genética, que se presenta en aproximadamente 89% de la población, produce un 70% más de almacenamiento de lípidos hepáticos y propicia 3 veces más riesgo de producir necrosis, inflamación y fibrosis, mientras que la presencia de dos alelos está relacionada con un aumento del 12% de riesgo de desarrollar cáncer hepatocelular.

Ante un panorama tan preocupante de enfermedades que presentan una base multifactorial, es de suma importancia reconocer la gran utilidad de la medicina de precisión en la actualidad, y la gran necesidad de la identificación de variables específicas

cas en nuestra población. Si bien es cierto que los resultados obtenidos de la investigación mayormente realizada en otras poblaciones pueden ser aplicables a la población mexicana, éstos no son altamente específicos debido a los cambios que pueden ser producidos por las modificaciones en el ambiente y, por lo tanto, en la epigenética de estos estudios, generando grandes cambios en los porcentajes de heredabilidad de cada enfermedad. Debemos de recordar que por medio de la aplicación de estas nuevas y específicas técnicas es posible identificar y determinar el tipo de enfermedad en

base a los genes presentes, haciendo viable tanto su prevención como un tratamiento personalizado (hecho “a la medida”) y multidisciplinario en base a las variantes y factores de riesgo que presente cada paciente. Por medio del entendimiento y aplicación de la epigenética en estas enfermedades podemos reconocer los elementos dentro del estilo de vida de los pacientes que pueden ser modificados para prevenir, mejorar y utilizar dichos datos como referencias futuras, dándole así a cada uno de los pacientes un abordaje médico de carácter predictivo, preventivo, personalizado y participativo.

