

Una nueva pieza en el puzzle genético de la obesidad

A new piece in the genetic puzzle of obesity

Señor Editor:

A 16 años de la secuenciación del genoma humano, y tras una década de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) con obesidad, se han identificado más de 500 variantes genéticas asociadas a esta patología¹. Sin embargo, en conjunto estas variantes logran explicar menos de 3% del riesgo relativo de obesidad común, en circunstancias que la capacidad de heredarse se ha estimado entre 20-40%, según estudios de concordancia de obesidad en gemelos². Reflejando esta “transmisibilidad perdida”, es que se ha visto que los modelos predictivos de obesidad basados en factores de riesgo tradicionales, como obesidad parental u obesidad durante la infancia, superan en capacidad predictiva a los *score* poligénicos de riesgo de la obesidad desarrollados hasta ahora³. Frente a esta realidad, el optimismo inicial y las expectativas que se tenían frente a los avances de la medicina de precisión para el tratamiento de la obesidad, se han moderado.

No obstante, un artículo reciente de Khera y cols. publicado en la revista *Cell*, reportó una mejora importante en la predicción del riesgo genético de obesidad mediante el desarrollo de un nuevo algoritmo que genera un *score* poligénico de genoma completo o GPS (por su siglas en inglés: *genome wide polygenic score*)⁴. Los autores identificaron que el puntaje de riesgo poligénico basado en algoritmos tradicionales presentaba una correlación con el índice de masa corporal (IMC) de $r = 0,13^5$, mientras que el nuevo GPS duplica la magnitud de esta correlación alcanzando un $r = 0,292$ ($p < 0,0001$). Esta mayor correlación se explicaría debido a que se incluyeron 2,1 millones de variantes

genéticas comunes para la predicción de riesgo de la obesidad en el GPS, a diferencia del algoritmo tradicional que considera solo las 97 variantes genéticas de mayor asociación con obesidad^{4,5}.

Para evaluar el poder predictivo del GPS basado en el nuevo algoritmo, los autores utilizaron los datos genéticos de 288.016 adultos participantes del estudio UK Biobank. El GPS tuvo una distribución normal dentro de la población, observándose que el promedio de IMC por decil presenta un incremento de 0,5 kg/m² al ir subiendo en la distribución del GPS. Por ejemplo, el IMC promedio en el decil más bajo de GPS, es decir individuos con la menor carga genética de obesidad, fue de 25,2 kg/m² el cual incrementó a 30,0 kg/m² en el decil más alto de GPS (individuos con la mayor carga genética para obesidad). En forma similar a lo anterior, el peso corporal y el desarrollo de obesidad severa también presentaron grandes diferencias entre las personas con menor y mayor carga genética de obesidad, observándose que tanto la obesidad, como la obesidad severa tendrían una mayor influencia genética (Figura 1). Sumado a lo anterior, los resultados descritos por Khera y cols. presentan una alta relevancia clínica, ya que los sujetos con una alta carga genética para la obesidad, basada en este nuevo algoritmo para derivar un GPS, presentaron un mayor riesgo de desarrollar seis patologías cardiovasculares: el riesgo aumentó en 28% para enfermedad coronaria, 72% para diabetes mellitus tipo II, 38% para hipertensión arterial, 34% para falla cardíaca congestiva, 23% para infarto cerebral isquémico y 41% para tromboembolismo⁴.

Hasta ahora, la obesidad monogénica producida por mutaciones de baja prevalencia que inactivan totalmente una función génica, habían sido identificadas como la causa genética con mayor impacto en el desarrollo de la obesidad. Por ejemplo, mutaciones que producen un codón de término prematuro en el receptor de melanocortina 4 (MC4R) provocan un aumento de peso

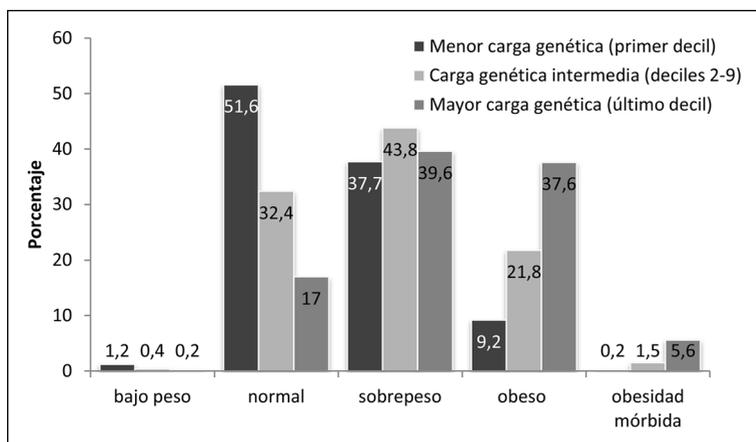


Figura 1. Relación entre *score* poligénico de genoma completo (GPS) y estado nutricional (IMC) (traducido de Khera y Cols., 2019).

de 7 kg por alelo mutado, sin embargo, esta mutación está presente solo en 0,02% de la población⁶. En este sentido, resulta clínicamente relevante que al ocupar un puntaje genético de riesgo que representa al 1,6% de la población con mayor carga genética, se observe un incremento de 8 kg de peso corporal en comparación a personas en el grupo con menor carga genética para la obesidad⁴.

El poder predictivo de este nuevo *score* genético también fue probado en una cohorte longitudinal que siguió a 7.861 niños desde su nacimiento hasta los 18 años. Al contrario de los adultos, en los recién nacidos que presentaron una mayor carga genética para la obesidad, el peso corporal fue solo 0,06 kg mayor que el grupo con menor carga genética. Interesantemente, al seguir la diferencia de peso corporal a través de la infancia hasta los 18 años, se observó que ésta se fue incrementando en forma gradual alcanzando un aumento de 3,5 kg en los niños de 8 años que eran portadores de la mayor carga genética respecto a los de la menor carga. A los 18 años la diferencia llegó a los 12,3 kg de peso corporal, un valor cercano a lo observado en la cohorte de adultos del UK-Biobank, que fue 13 kg. De esta manera, el efecto de la susceptibilidad genética a la obesidad determinado con el GPS comienza a evidenciarse desde la infancia, llegando a su puntaje máximo en la adolescencia, manteniéndose estable al llegar a la adultez⁴.

Considerando que 8 de cada 10 personas (83%) que presentan una alta carga genética para la obesidad presentan malnutrición por exceso basada en este nuevo *score*, su aplicabilidad clínica podría ser muy relevante para la identificación e implementación de programas de prevención temprana en personas genéticamente susceptibles a la obesidad y en consecuencia, un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en su vida adulta (Figura 1). Si bien, este puntaje ha sido validado en cohortes internacionales de origen europeo, es necesario probar dicho instrumento en otras poblaciones de diferente origen étnico, como lo es la población chilena, donde más de 75% de la población presenta sobrepeso u obesidad. Dicha herramienta podría ser de gran utilidad para el desarrollo de una medicina personalizada en un país que presenta un perfil de salud de alto riesgo y con altas probabilidades de seguir en aumento en las siguientes décadas.

**Marcelo Villagrán^{1,a,e}, Fanny Petermann-Rocha^{2,3,b,d},
María Adela Martínez-Sanguinetti^{4,a,d},
Carlos Celis-Morales^{2,5,c,e}.**

¹*Departamento de Ciencias Básicas.
Universidad Católica de la Santísima Concepción.
Concepción, Chile.*

²*BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre,
Institute of Cardiovascular and Medical Sciences,
University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom.*

³*Institute of Health and Wellbeing, University of
Glasgow, Glasgow, United Kingdom.*

⁴*Instituto de Farmacia, Facultad de Ciencias,
Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.*

⁵*Centro de Investigación en Fisiología del Ejercicio
(CIFE), Universidad Mayor. Santiago, Chile.*

^a*Bioquímico.*

^b*Nutricionista.*

^c*Profesor de Educación Física.*

^d*Magister.*

^e*Doctor en ciencias.*

Referencias

1. Dong SS, Zhang YJ, Chen YX, Yao S, Hao RH, Rong Y, et al. Comprehensive review and annotation of susceptibility SNPs associated with obesity-related traits. *Obes Rev* 2018; 19 (7): 917-30.
2. Loos RJ. The genetics of adiposity. *Curr Opin Genet Dev* 2018; 50: 86-95.
3. Loos RJE, Janssens A. Predicting Polygenic Obesity Using Genetic Information. *Cell Metab* 2017; 25 (3): 535-43.
4. Khera AV, Chaffin M, Wade KH, Zahid S, Brancale J, Xia R, et al. Polygenic Prediction of Weight and Obesity Trajectories from Birth to Adulthood. *Cell* 2019; 177 (3): 587-96 e9.
5. Belsky DW, Moffitt TE, Sugden K, Williams B, Houts R, McCarthy J, et al. Development and evaluation of a genetic risk score for obesity. *Biodemography Soc Biol* 2013; 59 (1): 85-100.
6. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348 (12): 1085-95.

Correspondencia a:

Dr. Marcelo Villagrán

Alonso de Ribera 2850. Facultad de Medicina.

Universidad Católica de la Santísima Concepción. Concepción.

marcelo.villagran@ucsc.cl