

[r e v i s i ó n]

Obesidad y genética en la práctica clínica: posibilidades traslacionales

Obesity and genetics in clinical practice: Translational possibilities

Erika Sierra-Ruelas^{1,2}, Barbara Vizmanos^{2,3}, Daniel De Luis^{3,4,5} y J. Alfredo Martínez^{3,5,6}

¹Secretaría de Salud, Jalisco. México. ²Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Jalisco. México.

³Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición Clínica, Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, IENVA.

España. ⁴Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid. España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de la Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. España. ⁶IMDEA Nutrition. España

Cómo citar este trabajo

Sierra-Ruelas E, Vizmanos B, De Luis D y Martínez JA. Obesidad y genética en la práctica clínica: posibilidades traslacionales. Nutr Clin Med 2025;19(1):1-18

Palabras clave

Obesidad, genes, medicina de precisión, epigenética, nutrición personalizada.

>>RESUMEN

Esta revisión explora el papel de la genética en el desarrollo de la obesidad, abarcando desde los descubrimientos fundamentales hasta los avances más recientes en los campos de la nutrigenómica, la nutrigenética y la epigenética. Se examina la interacción entre factores genéticos y ambientales, con especial énfasis en cómo la predisposición genética influye en la acumulación de grasa corporal y en el metabolismo energético. Asimismo, se analizan los principales hallazgos relacionados con genes asociados a la obesidad y se discuten las

posibles aplicaciones de la medicina de precisión en el diseño de tratamientos personalizados. Si bien los progresos en la identificación de variantes genéticas han sido significativos, su implementación clínica enfrenta todavía diversos desafíos, como la accesibilidad a las pruebas genéticas y las implicaciones éticas. Finalmente, se destacan las oportunidades emergentes para personalizar estrategias terapéuticas a partir del perfil genético individual.

Nutr Clin Med 2025; 19 (1): 1-18

DOI: 10.7400/NCM.2025.19.1.0005

Correspondencia

Barbara Vizmanos

Email: bvizmanos@yahoo.com.mx

Obra bajo Licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional.

Más información:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



Key words

Obesity, genes, precision medicine, epigenetics, personalized nutrition.

<<ABSTRACT

This review examines the role of genetics in obesity, from initial discoveries to the latest advances in nutrigenomics, nutrigenetics, and epigenetics. It also explores the interaction between genetic and environmental factors, highlighting the influence of genetic predisposition on fat accumulation and energetic metabolism. Key findings on obesity-related genes are reviewed, and potential applications of precision medicine for personalized treatment are discussed. Despite advances in identifying genetic variants associated with obesity, clinical application still faces challenges, including the accessibility of genetic testing and ethical implications. Finally, future opportunities for tailoring therapeutic strategies based on genetic profiles are explored.

Nutr Clin Med 2025; 19 (1): 1-18

DOI: 10.7400/NCM.2025.19.1.0005

La obesidad es considerada la epidemia del siglo XXI¹, siendo etiológicamente atribuida a un desequilibrio entre ingesta calórica y gasto energético², en el que la herencia genética puede desempeñar un papel entre el 40-70 % de la variabilidad en el fenotipo corporal³.

Esta revisión narrativa tiene como propósito examinar el papel de la genética en la obesidad, abordando los descubrimientos más relevantes desde finales del siglo XX hasta la actualidad, describiendo algunos mecanismos moleculares básicos de los diferentes tipos de obesidad según una perspectiva genética, así como la interacción de la genética y factores ambientales. Este documento discute los avances en nutrigenómica, nutrigenética y epigenética, así como las implicaciones de estos hallazgos en la nutrición clínica y la medicina de precisión para la prevención y el tratamiento de la obesidad.

El campo de la genética aplicada a la obesidad ha crecido considerablemente en los últimos 30 años, con un número creciente de estudios que han enriquecido nuestra comprensión sobre la predisposición genética y su interacción con factores ambientales. El número de publicaciones científicas sobre la relación entre genética y obesidad ha aumentado exponencialmente, impulsado por los avances en genómica y el desarrollo de tecnologías de secuenciación de alto rendimiento.

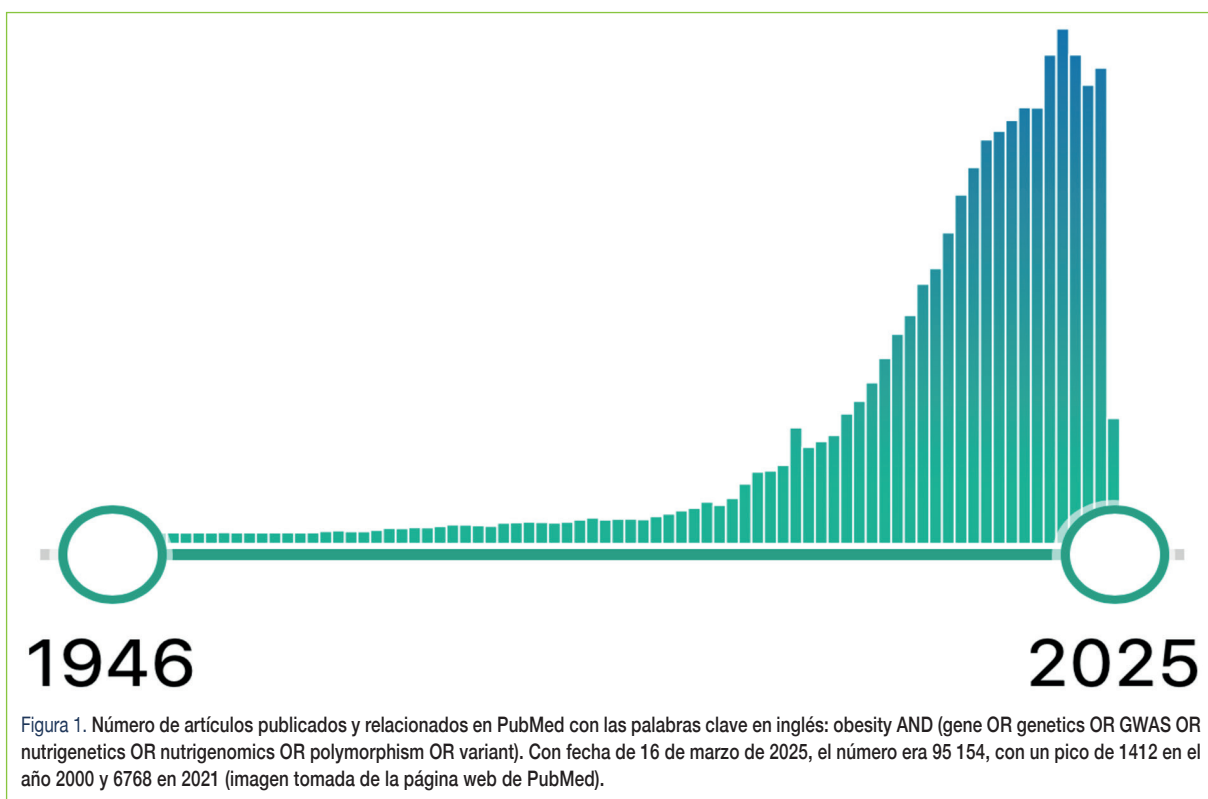
Utilizando palabras clave relacionadas con obesidad y la temática genética (gen, genética, polimorfismo, variante, nutrigenética, nutrigenómica y estudio de asociación del genoma completo o

genome-wide association studies [GWAS, por sus siglas en inglés]), el número de artículos publicados y relacionados en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos del Instituto Nacional de Salud es de casi 100 000 artículos (figura 1) en poco más de 25 años.

>>BREVE INTRODUCCIÓN A LA TEMÁTICA

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja, definida como la acumulación excesiva de depósitos de grasa que pueden ser perjudiciales para la salud de los individuos, siendo la causa principal de enfermedades cardiovasculares, diabetes, problemas de fertilidad y óseos, además de incrementar el riesgo de algunos tipos de cáncer^{4,5}. Habitualmente, se ha considerado que el sobrepeso y la obesidad resultan mayormente de un desequilibrio positivo entre la ingesta de alimentos y el gasto energético. Sin embargo, la obesidad es una enfermedad multifactorial en la que intervienen ambientes obesogénicos, factores psicosociales y variantes genéticas⁵.

Los avances en el estudio de la obesidad, especialmente los enfocados en la genética, han aumentado la comprensión de esta condición patológica. Estudios genómicos han demostrado que, aunque en porcentajes bajos, la obesidad puede ser resultado de modificaciones en un gen⁶. La compleja interacción de variantes genéticas de algunos genes y de factores ambientales aumenta la predisposición a la obesidad por afectar vías de regulación del metabolismo, apetito o acumulación y/o distribución de tejido



adiposo. Aunque ciertas variantes genéticas pueden aumentar el riesgo de obesidad, la expresión de los genes involucrados está modulada por factores ambientales y conductuales, como son la alimentación y la actividad física^{7,8}.

La nutrigenética o genética nutricional corresponde al estudio del efecto de una variación genética sobre la respuesta dietética en personas portadoras de mutaciones o variantes genéticas, siendo el ejemplo más conocido los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés). En cambio, la nutrigenómica o genómica nutricional estudia el efecto de alimentos, nutrientes, productos alimentarios, compuestos bioactivos o patrones alimentarios sobre la expresión génica y, por tanto, sobre la función génica y el metaboloma. Este enfoque genético ha generado grandes expectativas en torno a la posibilidad de diseñar estrategias personalizadas para el tratamiento y la prevención de la obesidad. La medicina de precisión busca adaptar las intervenciones nutricionales y farmacológicas a la estructura y composición genética de cada individuo, para optimizar su efectividad y reducir posibles efectos adversos⁹. Aunque este campo aún está en desarrollo, los avances en nutrigenómica y nutrigenética sugieren que, en

el futuro, será posible ofrecer tratamientos más eficaces y específicos para las personas con obesidad, lo que mantiene la esperanza de nuevas oportunidades más exitosas y beneficiosas para los pacientes en el manejo de esta condición¹⁰.

>>¿QUÉ HECHOS LOGRADO EN GENÉTICA Y OBESIDAD?

Historia y avances iniciales

El proyecto del Genoma Humano se realizó entre los años 1990 y 2003 para mapear el genoma humano¹¹. Posteriormente, a partir de 2007, se han puesto en marcha los GWAS para estudiar la asociación de variaciones genéticas específicas con determinadas enfermedades o problemas de salud concretos¹². Los GWAS son una herramienta utilizada en investigación genética para identificar asociaciones entre muchas (generalmente cientos de miles) variaciones genéticas específicas (principalmente SNP) y enfermedades o rasgos determinados.

Los GWAS se caracterizan por analizar el genoma completo sin hipótesis previas. El ejemplo clásico

del gen *FTO* (del inglés, *fat mass and obesity-associated gene*) queda registrado en un metaanálisis histórico¹³. Este método ha permitido identificar marcadores genéticos asociados con la obesidad, incluso en genes sin evidencia previa de participación en esta condición. En las últimas décadas, más de 1000 estudios GWAS se han publicado, identificándose 165 rasgos en humanos y múltiples SNP en individuos con y sin obesidad, permitiendo así la localización de locus genéticos y la identificación de genes candidatos a tener un papel potencial en el desarrollo de esta enfermedad¹⁴. Desde principios del siglo XX ya se tenían identificadas más de 430 regiones cromosómicas con variantes genéticas relacionadas con la regulación del peso y el desarrollo de la obesidad¹⁵.

El primero de los genes descubierto a través de GWAS en pacientes europeos con diabetes *mellitus* tipo 2, con susceptibilidad a la obesidad, fue *FTO*¹⁶⁻¹⁹. Actualmente, se ha determinado que, al menos, ocho genes están directamente implicados en el desarrollo de la obesidad. Entre ellos están: el gen de la leptina (*LEP*), su receptor (*LEPR*), la proopiomelanocortina (*POMC*), la prohormona convertasa 1 (*PCSK1*), el receptor de melanocortina 4 (*MC4R*), el homólogo *single-minded 1* (*SIM1*), el factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) y el gen del receptor de tirosina-cinasa neurotrófico tipo 2 (*NTRK2*)^{20,21}. Estos genes forman parte de un grupo amplio, de más de 500 genes, vinculados a la obesidad²².

También se ha estudiado la epidemiología genética de la obesidad a través de estudios familiares para intentar responder a preguntas que contribuirían a avanzar en el estudio de esta patología en relación con la genética²³, pero que todavía no se pueden responder en su totalidad.

Variaciones genéticas y obesidad

Las variantes genéticas de la obesidad se clasifican como obesidad sindrómica (normalmente monogénica pero con manifestaciones y complicaciones de obesidad muy características), monogénica (un gen cuya mutación o polimorfismos influyen en la obesidad) y poligénica (tabla I). Este apartado las detalla junto a aquellos genes que se han asociado con esta condición en cada una de estas categorías (figura 2).

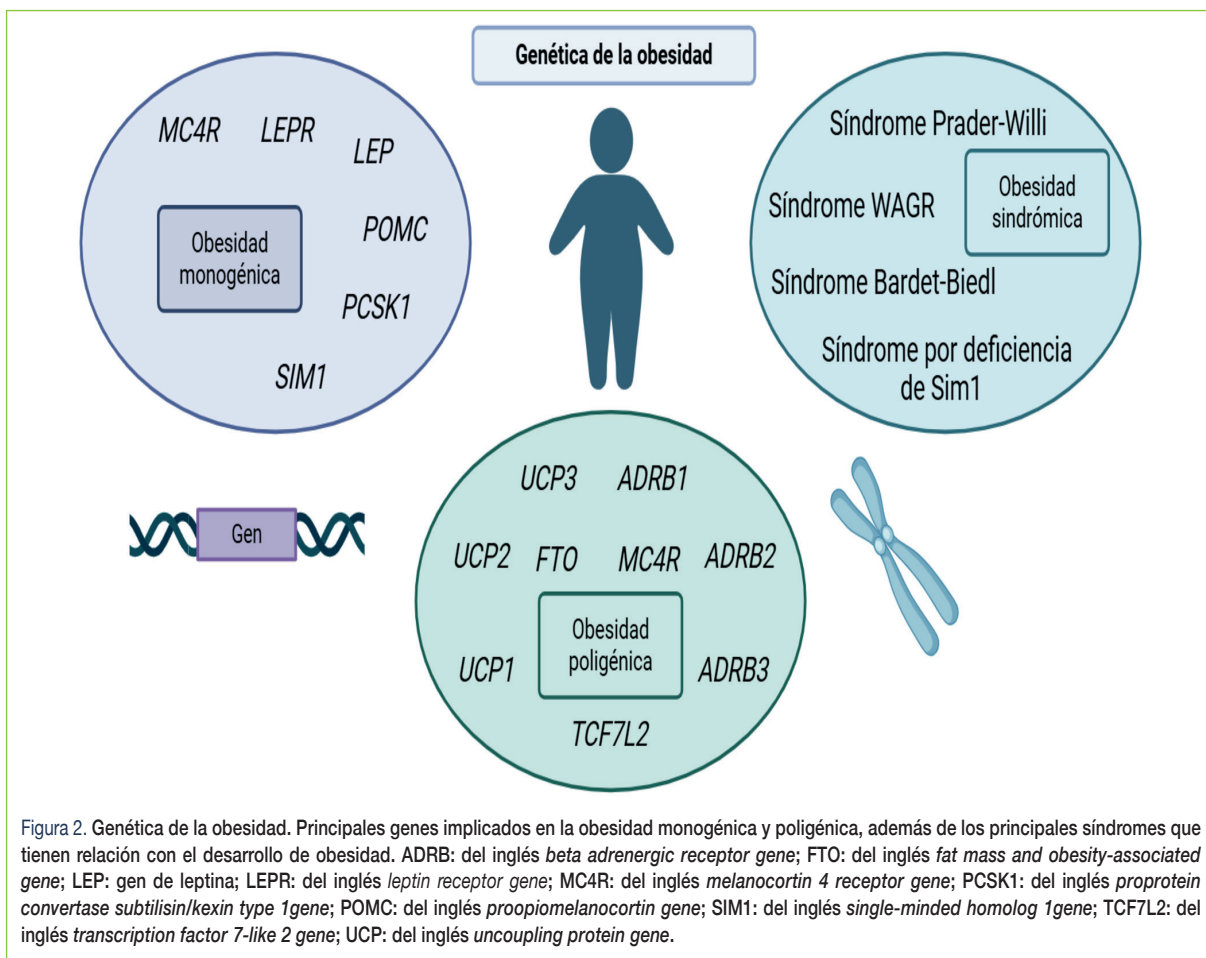
Obesidad sindrómica

La literatura científica describe más de 20 síndromes asociados con obesidad. La obesidad puede clasificarse en dos categorías dentro de los síndromes genéticos: obesidad causada por reordenamientos cromosómicos y obesidad asociada a síndromes pleiotrópicos²⁴. Entre los reordenamientos cromosómicos, se incluyen síndromes como el de Prader-Willi, de *WAGR* (acrónimo de tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental) y el síndrome por deficiencia de *SIM1*. El síndrome de Prader-Willi es causado, en la mayoría de los casos, por una delección en la región crítica de Prader-Willi (*PWCR*, por sus siglas en inglés) en el cromosoma 15 paterno (15q11-13) o, en el 20-30 % de los casos, por disomía uniparental materna²⁵. La región *PWCR* del cromosoma materno está normalmente improntada genéticamente, por lo que la ausencia del cromosoma paterno provoca el síndrome. El síndrome de Prader-Willi se caracteriza por discapacidad intelectual, rasgos faciales dismórficos, hipotonía, baja estatura y deficiencias hormonales, además de obesidad. Está asociado con hiperfagia severa y comportamiento compulsivo hacia la comida en la infancia²⁵.

TABLA I. RESUMEN COMPARATIVO DE LOS DIFERENTES TIPOS DE OBESIDAD SEGÚN LA CAUSA GENÉTICA

Tipo de obesidad	Causa	Características	Ejemplos
Sindrómica	Mutaciones genéticas con manifestación en síndromes	Obesidad y anomalías físicas y mentales	Síndromes de Prader-Willi y Bardet-Biedl, <i>WAGR</i>
Monogénica	Mutación en un solo gen	Obesidad severa, inicio temprano, problemas con la saciedad	Deficiencia de leptina, <i>MC4R</i> , <i>POMC</i>
Poligénica	Múltiples polimorfismos y ambiente	Forma más común, influenciada por el estilo de vida	Variantes genéticas en genes <i>FTO</i> , <i>MC4R</i> , <i>TCF7L2</i>

FTO: del inglés *fat mass and obesity-associated gene*; *MC4R*: del inglés *melanocortin 4 receptor gene*; *POMC*: del inglés *proopiomelanocortin gene*; *TCF7L2*: del inglés *transcription factor 7-like 2 gene*; *WAGR*: acrónimo de tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y diversas discapacidades mentales.



Los genes perdidos en la región PWCR incluyen el gen de la proteína 1 asociada al poro nuclear (*NPAP1*), el gen de la proteína 2 relacionada con *MAGE* (*MAGEL2*), el gen de marco de lectura abierta ascendente *SNRPN* (*SNURF-SNRPN*), el gen de la proteína 3 del dedo anular de makorin (*MKRN3*) y el gen *necdin* (*NDN*), cuya ausencia reduce la expresión de proconvertasa-1 en el hipotálamo, favoreciendo la obesidad²⁶.

Por otro lado, entre los síndromes pleiotrópicos asociados a la obesidad se incluyen el síndrome de Bardet-Biedl (SBB), el síndrome X frágil y el síndrome de Cohen, entre otros. El SBB es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en familias con antecedentes de consanguinidad, se debe a defectos en el complejo BBSoma, una unidad clave en la motilidad de los cilios. Se han identificado 16 genes implicados en las distintas formas de SBB. Los niños afectados, además de obesidad, presentan problemas de aprendizaje, dislexia, distrofia progresiva de bastones y conos,

hipogonadismo, diabetes tipo 2, comportamiento inestable, anomalías renales y polidactilia²⁷.

La obesidad sindrómica puede estar asociada con diversas alteraciones genéticas que afectan múltiples sistemas del organismo. Entre ellas se encuentran la microdelección 5p13 y la delección 16p11.2, así como mutaciones en genes específicos, por ejemplo, en el gen de sitio de unión a nucleótido de guanina (*GNAS*) relacionado con la osteodistrofia hereditaria de Albright, en el gen del síndrome de Alström 1 (*ALMS1*) relacionado con el síndrome de Alström, en el gen del factor de elongación de la transcripción ALF 4 (*AFF4*) relacionado con el síndrome CHOPS y en el gen miembro de la familia del oncogén RAS (*RAB23*) relacionado con el síndrome de Carpenter. Otros síndromes incluyen el síndrome de Cohen (gen proteína vacuolar 13 homolog B, *VPS13B/COH1*), el síndrome de Rubinstein-Taybi (gen de la proteína de unión a CREB, *CREBBP*), el síndrome OBHD (gen *NTRK2*) y el síndrome de Kleefstra (gen de la

histona lisina metiltransferasa eucromática 1, *EHMT1*), todos ellos caracterizados por alteraciones en el desarrollo y obesidad. Estos trastornos resaltan la influencia de la genética en la regulación del metabolismo y la importancia de un diagnóstico preciso^{20,28}. La *tabla II* resume la información de algunos de los síndromes asociados con la obesidad.

Obesidad monogénica

La obesidad monogénica es una forma poco frecuente de obesidad causada por mutaciones en un solo gen, y puede heredarse de manera autosómica dominante o recesiva. Este tipo de obesidad está estrechamente relacionado con alteraciones en la vía de señalización de la leptina, hormona clave en la regulación del apetito

TABLA II. CUADRO RESUMEN DE DIFERENTES SÍNDROMES ASOCIADOS A OBESIDAD

Síndrome	Causa/Ubicación	Características
Prader-Willi (PWS)	Deleción en el cromosoma 15q11-q13 paterno	Hiperfagia, hipotonía, discapacidad intelectual, hipogonadismo, baja estatura
Bardet-Biedl (BBS)	Mutaciones en genes relacionados con los cilios primarios (BBS1-BBS21)	Obesidad, polidactilia, distrofia retiniana, discapacidad intelectual, nefropatías
Alström	Mutaciones en el gen <i>ALMS1</i>	Obesidad, sordera, ceguera progresiva (retinopatía), diabetes tipo 2 temprana, cardiomiopatía
Cohen	Mutaciones en el gen <i>VPS13B</i>	Obesidad central, discapacidad intelectual, hipotonía, dimorfismo facial
Carpenter	Mutaciones en el gen <i>RAB23</i>	Obesidad, polidactilia, craneosinostosis, discapacidad intelectual
Albright (displasia fibrosa polioestótica)	Mutaciones en el gen <i>GNAS</i>	Obesidad, fragilidad ósea por displasia fibrosa y crecimiento anormal de los huesos, pubertad precoz, trastornos metabólicos
Borjeson-Forssman-Lehmann (BFLS)	Mutaciones en el gen <i>PHF6</i> del cromosoma X	Obesidad, discapacidad intelectual, hipogonadismo, dimorfismo facial
Wilson-Turner	Mutaciones en el gen <i>HDAC8</i> del cromosoma X	Obesidad, discapacidad intelectual, hipogonadismo, rasgos faciales característicos
MOMO	Mutaciones en el gen <i>OGFOD2</i>	Obesidad, macrosomía (tamaño grande al nacer), macrocefalia, problemas visuales, discapacidad intelectual
Frohlich (distrofia adiposo-genital)	Daño o disfunción del hipotálamo	Obesidad central, hipogonadismo, baja estatura, problemas neurológicos y cognitivos
WAGR	Deleciones en el cromosoma 11p13 (afecta el gen <i>WT1</i>)	Obesidad, anomalías oculares, tumor de Wilms, discapacidad intelectual
Weaver	Mutaciones en el gen <i>EZH2</i>	Obesidad, crecimiento acelerado (macrosomía), discapacidad intelectual
Temple	Duplicación en el cromosoma 14q32	Obesidad infantil, retraso del desarrollo, hipotonía, pubertad precoz
Beckwith-Wiedemann	Anomalías en el cromosoma 11p15	Obesidad, macroglosia, macrosomía, riesgo aumentado de tumores embrionarios
Simpson-Golabi-Behmel	Mutaciones en el gen <i>GPC3</i>	Obesidad, macrosomía, malformaciones en extremidades, discapacidad intelectual

ALMS1: del inglés *Alström syndrome 1 gene*; BBS: del inglés *Bardet-Biedl syndrome gene*; EZH2: del inglés *enhancer of zeste homolog 2 gene*; GNAS: del inglés *guanine nucleotide binding site gene*; GPC3: del inglés *glypican 3 gene*; HDAC8: del inglés *histone deacetylase 8 gene*; OGFOD2: del inglés *2-oxoglutarate and iron dependent oxygenase domain containing 2 gene*; PHF6: del inglés *PHD finger protein 6 gene*; RAB23: del inglés *related in brain 23 gene*; VPS13B: del inglés *vacuolar protein sorting 13 homolog B gene*; WT1: del inglés *Wilms tumor protein 1 gene*.

y del balance energético⁶. En condiciones normales, la leptina es secretada por los adipocitos y actúa sobre su receptor en el hipotálamo, estimulando la producción del péptido proopiomelanocortina y del transcripto regulado por cocaína y anfetamina (CART). Estas moléculas inducen la sensación de saciedad²⁹. Al mismo tiempo, la leptina inhibe la vía orexigénica, reduciendo la expresión de neuropéptido Y (NPY) y del péptido relacionado con agutí (AgRP), que promueven el hambre. Las mutaciones en genes clave de esta vía pueden alterar estos mecanismos, provocando un aumento descontrolado del apetito y una predisposición extrema a la obesidad desde edades tempranas²⁸.

Algunas formas de obesidad monogénica son el resultado de mutaciones autosómicas recesivas en el gen *LEP*, ubicado en el cromosoma 7, cuya deficiencia impide una adecuada señalización de la saciedad y puede conducir a una ingesta excesiva de alimentos. En estos casos, el tratamiento con metreleptina ha demostrado ser efectivo³⁰. Por otro lado, las mutaciones en *LEPR*, localizado en el cromosoma 1, provocan resistencia a la leptina, impidiendo que esta pueda ejercer su función reguladora del apetito, y los pacientes con estas alteraciones no responden a la terapia con metreleptina³¹.

Asimismo, el gen *POMC*, situado en el cromosoma 2, desempeña un papel crucial en la producción de melanocortinas, y sus alteraciones pueden dar lugar a insuficiencia suprarrenal y pigmentación anormal de la piel²⁸. Finalmente, las mutaciones en el gen *PCSK1*, ubicadas en el cromosoma 5, afectan la función de la prohormona convertasa 1, una enzima esencial para el procesamiento de la proopiomelanocortina y hormonas involucradas en la regulación del apetito, contribuyendo así al desarrollo de obesidad monogénica³².

Algunas formas de obesidad monogénica siguen un patrón de herencia autosómica dominante, lo que significa que la presencia de una sola copia alterada del gen es suficiente para manifestar la enfermedad. Entre estos genes, el *MC4R*, ubicado en el cromosoma 18, es la causa más frecuente de obesidad monogénica, con una prevalencia que varía entre el 0,5 % y el 6 % en diferentes poblaciones²⁸. En población española fue descrito tanto en adultos como en niños³³⁻³⁵.

Otros genes asociados a la regulación del metabolismo energético incluyen el gen de la proteína adaptadora 1 de SH2B (*SH2B1*), localizado en el cromosoma 16, el gen de la proteína accesoria del receptor de melanocortina 2 (*MRAP2*) en el cromosoma 6 y el gen de la proteína relacionada con el receptor de LDL (*LRP2*) en el cromosoma 2, cuyas mutaciones pueden alterar los mecanismos que controlan el balance energético^{28,36}.

Además, el gen factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) en el cromosoma 11 y su receptor *NTRK2* en el cromosoma 9, desempeñan un papel fundamental en la diferenciación neuronal hipotalámica. Su disfunción no solo se asocia con obesidad grave, sino también con deterioro cognitivo^{28,37}.

Por otra parte, algunos SNP han mostrado diferencias en la respuesta a programas de restricción calórica, indicando esto que la dieta no es solamente fuente de energía, sino que también modula la expresión genética³⁸.

Obesidad poligénica

Aproximadamente el 60 % de los casos de obesidad hereditaria tienen un origen poligénico. La obesidad poligénica está relacionada con mutaciones en varios genes, incluyendo el gen citocromo P450 de la familia 27, subfamilia A, miembro 1 (*CYP27A1*), el gen del factor de transcripción AP-2 beta (*TFAP2B*), el gen ligasa de proteína ubiquitina Parkin RBR E3 (*PARK2*) y el gen receptor 1 de interferón gama (*IFNGR1*), así como en los genes de proteínas desacoplantes 1, 2 y 3 (*UCP1*, *UCP2*, *UCP3*), que codifican proteínas presentes en el tejido adiposo blanco, beige y marrón²⁸. Además, los genes receptores adrenérgicos beta 1, 2 y 3 (*ADRB1*, *ADRB2*, *ADRB3*) desempeñan un papel clave en la regulación de los receptores betaadrenérgicos, influyendo en la utilización de energía y la lipólisis. Por otro lado, el gen de la familia transportadora de solutos 6 miembro 14 (*SLC6A14*) participa en la regulación de la disponibilidad de triptófano, un aminoácido esencial para la síntesis de serotonina, impactando en el control del apetito y el equilibrio energético²⁰.

Estudios de asociación de genoma completo han identificado locus genéticos que influyen en el

desarrollo de la obesidad^{39,40}. La **tabla III** presenta los locus genéticos asociados con riesgo de obesidad, mientras que la **tabla IV** muestra el incremento del índice de masa corporal relacionado a cada locus reportado identificado en estudios GWAS.

El papel de la nutrigenética en la obesidad

El enfoque basado en la investigación nutrigenética se destaca como uno de los pilares de la nutrición de precisión, permitiendo avanzar hacia intervenciones nutricionales personalizadas. Así, la nutrigenética estudia el impacto de las variantes genéticas, principalmente los SNP, en respuesta a los nutrientes y la dieta. Estas variaciones pueden influir en la síntesis y función de proteínas, modificando las necesidades dietéticas y el metabolismo, lo que, a su vez, puede afectar el desarrollo de diversas enfermedades⁴¹. De esta manera, se han identificado variantes genéticas asociadas con fenotipos de composición corporal y otros resultados relacionados con la adiposidad. Estas variantes están ubicadas en genes que regulan procesos fisiológicos esenciales para la homeostasis energética, como la utilización de sustratos energéticos, la señalización celular, la inflamación, la biosíntesis de hormonas y péptidos, la secreción biliar, la regulación del sueño y el control de la recompensa alimentaria. Comprender estos mecanismos es fundamental para dilucidar la interacción

entre la genética y el metabolismo, así como su impacto en el desarrollo de la obesidad y otras alteraciones metabólicas¹⁰.

Interacción gen-ambiente

El enfoque en los mecanismos epigenéticos ha podido esclarecer en cierta manera cómo los cambios en la expresión génica, sin alterar la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), desempeñan un papel crucial en la regulación del peso corporal. La epigenética se refiere a los cambios heredables en la expresión génica que no implican modificaciones en la secuencia del ADN, como la metilación del ADN, la modificación de histonas y la acción de ARN no codificantes²¹. Estos mecanismos pueden afectar la adipogénesis, la acumulación de grasa y la homeostasis energética.

Las alteraciones en la metilación de regiones específicas del ADN, conocidas como “regiones diferencialmente metiladas”, pueden influir en la expresión de genes clave en la obesidad, como el carnitina palmitoiltransferasa I (*CPT1A*), el transportador de casetes de unión a adenosina trifosfato, subfamilia g miembro 1 (*ABCG1*), la proteína 1 de unión a los elementos reguladores de esteroides (*SREBF1*), y *FTO*, que tienen relación con las variaciones en el índice de masa corporal y la distribución de la grasa^{42,43}.

TABLA III. OBESIDAD POLIGÉNICA. RESUMEN DE LOCUS ASOCIADOS CON OBESIDAD EN ESTUDIOS GWAS				
Locus	Posición en el cromosoma	Odds ratio	Frecuencia del alelo de riesgo en europeos (%)	Estudio
<i>FTO</i>	16q12.2	1,47	47	Dina <i>et al.</i> (2007)
<i>MAF</i>	16q23.1	1,39	56	Meyre <i>et al.</i> (2009)
<i>MC4R</i>	18q21.32	1,26	26	Meyre <i>et al.</i> (2009)
<i>TNKS-MSRA</i>	8p23.1	1,29	11	Scherag <i>et al.</i> (2010)
<i>SDCCAG8</i>	1q43-q44	1,19	87	Scherag <i>et al.</i> (2010)
<i>OLFM4</i>	13q21.1	1,22	13	Bradfield <i>et al.</i> (2012)
<i>HOXB5</i>	17q21.32	1,14	63	Bradfield <i>et al.</i> (2012)

FTO: del inglés *fat mass and obesity-associated gene*; *HOXB5*: del inglés *homeobox B5 gene*; *MAF*: del inglés *musculoaponeurotic fibrosarcoma gene*; *MC4R*: del inglés *melanocortin 4 receptor gene*; *OLFM4*: del inglés *olfactomedin 4 gene*; *SDCCAG8*: del inglés *serologically defined colon cancer antigen 8 gene*; *TNKS-MSRA*: *ankyrase, TRF1-interacting ankyrin-related ADP-ribose polymerase gene-methionine sulfoxide reductase A gene*.

Tabla adaptada de El-Sayed Moustafa, J, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(7):402-13.

TABLA IV. OBESIDAD POLIGÉNICA. VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS CON OBESIDAD Y SU IMPACTO EN EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC) DE ACUERDO CON ESTUDIOS GWAS

Posición	Locus	Incremento en el IMC por alelo de riesgo
16q12.2	<i>FTO</i>	≈ 0,40 kg / m ²
2p25.3	<i>TMEM18</i>	≈ 0,30 kg / m ²
18q21.32	<i>MC4R</i>	≈ 0,25 kg / m ²
1q25.2	<i>SEC16B</i>	≈ 0,22 kg / m ²
4q24	<i>SLC39A8</i>	≈ 0,20 kg / m ²
11p14.1	<i>BDNF</i>	≈ 0,19 kg / m ²
4p13	<i>GNPDA2</i>	≈ 0,18 kg / m ²
16p12.3	<i>GPRC5B</i>	≈ 0,17 kg / m ²
14q12	<i>PRKD1</i>	≈ 0,16 kg / m ²
19q13.32	<i>QPCTL</i>	≈ 0,15 kg / m ²
16p11.2	<i>SH2B1</i>	≈ 0,14 kg / m ²
3q27.2	<i>ETV5</i>	≈ 0,13 kg / m ²
2p23.3	<i>RBJ</i>	≈ 0,13 kg / m ²
15q23	<i>MAP2K5</i>	≈ 0,12 kg / m ²
6p12.3	<i>TFAP2B</i>	≈ 0,11 kg / m ²
14q31.1	<i>NRXN3</i>	≈ 0,11 kg / m ²
9p21.1	<i>LRRN6C</i>	≈ 0,10 kg / m ²
12q13.13	<i>FAIM2</i>	≈ 0,10 kg / m ²
1p31.1	<i>NEGR1</i>	≈ 0,10 kg / m ²
2p16.1	<i>FANCL</i>	≈ 0,09 kg / m ²
3p12.1	<i>CADM2</i>	≈ 0,09 kg / m ²
13q12.2	<i>MTIF3</i>	≈ 0,08 kg / m ²
5q13.3	<i>FLJ35779</i>	≈ 0,08 kg / m ²
19q13.32	<i>TMEM160</i>	≈ 0,07 kg / m ²
2q22.1-q22.2	<i>LRP1B</i>	≈ 0,07 kg / m ²
1p31.1	<i>TNNI3K</i>	≈ 0,06 kg / m ²
5p23.2	<i>ZNF608</i>	≈ 0,06 kg / m ²

ABDNF: del inglés brain-derived neurotrophic factor gene; CADM2: del inglés cell adhesion molecule 2 gene; ETV5: del inglés ETS variant transcription factor 5 gene; FAIM2: del inglés fas apoptotic Inhibitory molecule 2 gene; FANCL: del inglés Fanconi anemia complementation group L gene; FLJ35779: del inglés FLJ35779 hypothetical protein gene; FTO: del inglés fat mass and obesity associated gene; GNPDA2: del inglés glucosamine-6-phosphate deaminase 2 gene; GPRC5B: del inglés G protein-coupled receptor class C group 5 member B gene; LRP1B: del inglés LDL receptor related protein 1B gene; LRRN6C: del inglés leucine rich repeat neuronal 6C gene; MAP2K5: del inglés mitogen-activated protein kinase kinase 5 gene; MC4R: del inglés melanocortin 4 receptor gene; MTIF3: del inglés mitochondrial translational initiation factor 3 gene; NEGR1: del inglés neuronal growth regulator 1 gene; NRXN3: del inglés neurexin 3; PRKD1: del inglés protein kinase D1; QPCTL: del inglés glutaminyl-peptide cyclotransferase-like; RBJ: del inglés RBJ pseudogene; SEC16B: del inglés SEC16 homolog B, endoplasmic reticulum export factor gene; SH2B1: del inglés SH2B adaptor protein 1; SLC39A8: del inglés solute carrier family 39 member 8 gene; TFAP2B: del inglés transcription factor AP-2 beta gene; TMEM160: del inglés transmembrane protein 160 gene; TMEM18: del inglés transmembrane protein 18 gene; TNNI3K: del inglés tropomyosin I interacting kinase gene; ZNF608: del inglés zinc finger protein 608 gene. Tabla adaptada de El-Sayed Moustafa, J, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. Nat Rev Endocrinol. 2013;9:402-13.

Por otro lado, las modificaciones de histonas, como la acetilación y la metilación, también son cruciales en la regulación de la expresión génica. Estas modificaciones afectan la regulación de genes esenciales para la adipogénesis, como el gen de receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (*PPARγ*), el gen de la proteína de unión al potenciador del factor de transcripción CCAAT alfa (*C/EBPα*) y el gen de la proteína de unión a ácidos grasos de los adipocitos 4 (*FABP4*), y tienen un impacto directo sobre el almacenamiento de grasa y el riesgo de obesidad⁴⁴. Se ha estudiado el efecto del estrés del retículo endoplásmico sobre la adiposidad abdominal o central, la dislipidemia y la insulinoresistencia, señalándose la importancia de la epigenética en estos procesos patológicos⁴⁵.

También se han identificado modificaciones epigenéticas en genes asociados con la obesidad que varían dependiendo de factores ambientales, como la dieta y la actividad física. En un estudio como parte de la European Prospective Investigation of Cancer (EPIC), se demostró que las personas con variantes en el gen *FTO* pueden tener una menor predisposición a sus efectos cuando la persona realiza actividad física. La investigación demostró que la actividad física puede reducir el impacto de los factores genéticos de obesidad hasta en un 40 %⁴⁶. Del mismo modo, dietas ricas en grasas pueden amplificar el efecto de ciertos SNP, como la variante en el gen de la apolipoproteína A-II (*APOA2*), que interactúa con las dietas ricas en grasas saturadas y modula el riesgo de obesidad^{47,48}.

Además, existen otros factores como el nivel educativo, que se identifica como una variable que modula el riesgo de obesidad, especialmente cuando se considera en combinación con factores genéticos⁴⁹. Por ejemplo, un estudio sugiere que la asociación entre el gen *FTO* y el índice de masa corporal es más fuerte en personas con menor nivel educativo⁵⁰. Por otra parte, un alto nivel de educación no tendría efecto protector para el riesgo de obesidad con variantes del gen *MC4R*⁵¹. Estos resultados sugieren la necesidad de realizar más investigaciones al respecto.

El género desempeña un papel importante en la manifestación genética de la obesidad. Las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar obesidad mórbida, y esto puede explicarse parcialmente

por asociaciones genéticas que son específicas del género^{52,53}. Por ejemplo, en mujeres portadoras de mutaciones en el gen *MC4R*, el índice de masa corporal es mayor que en los hombres⁵². De manera similar, algunas variantes genéticas, como el polimorfismo R125W en el gen miembro 1 de la familia del dominio TBC1 (*TBC1D1*), tienen un efecto más pronunciado en las mujeres, en términos de riesgo de obesidad^{54,55}.

La etnicidad también es reconocida como un factor importante que modula la predisposición genética a la obesidad. Variantes genéticas en los mismos genes pueden producir resultados diferentes según la población analizada. Esta heterogeneidad ha sido documentada en diversas revisiones que señalan diferencias significativas según el origen étnico de los participantes^{56,57}, lo que resalta la importancia de considerar este factor en los estudios genéticos relacionados con la obesidad^{58,59}.

Un ejemplo de la complejidad de las interacciones gen-ambiente es el gen *UCP2*, cuyas variantes han sido extensamente estudiadas. Aunque los hallazgos no son concluyentes, se ha sugerido que niveles elevados de expresión de *UCP2* podrían incrementar el gasto energético y, con ello, disminuir el riesgo de obesidad. No obstante, la asociación entre sus SNP y la obesidad depende del efecto que estas variantes tengan sobre la expresión o actividad del gen. Además, los factores de etnicidad, género y ambiente influyen de manera conjunta, lo que refleja la dificultad para establecer consensos claros sobre el papel de este gen en la regulación del peso corporal⁵⁹.

Nutrigenómica y obesidad

Por otra parte, la nutrigenómica analiza la influencia de los nutrientes y otros factores dietéticos sobre la expresión génica, la producción de proteínas y el metabolismo²⁶ y, a su vez, cómo esta modulación génica afecta procesos metabólicos relacionados con la obesidad. Esta rama también enfoca los mecanismos moleculares y epigenéticos que vinculan la alimentación con la regulación del peso y el metabolismo. Así, se han descrito algunos genes relacionados con la obesidad que se ven modulados por los nutrientes ingeridos, como los ácidos grasos y la glucosa que influyen en factores de transcripción como PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*) y

SREBP (*sterol regulatory element-binding proteins*), respectivamente, y que regulan la lipogénesis y la betaoxidación⁶⁰.

Algunos nutrientes, como los omega-3, suprimen genes inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (*TNF-α*) y el de la interleucina 6 (*IL-6*), relacionados con la metainflamación (inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad)⁶¹. Los polifenoles, como el resveratrol de la uva, mejoran la sensibilidad a la insulina y la oxidación de grasas, al activar la vía SIRT1-AMPK, que favorece la betaoxidación de ácidos grasos y reduce la adipogénesis^{62,63}. En cambio, un consumo excesivo de fructosa en la dieta se asocia con la activación de genes involucrados en la lipogénesis hepática *de novo*, aumentando el riesgo de obesidad y esteatosis hepática⁶⁴.

Además, la dieta influye en la composición y función de la microbiota, que a su vez regula la expresión de genes involucrados en el metabolismo energético. Los ácidos grasos de cadena corta producidos por la fermentación de fibras por la microbiota regulan la expresión de PPAR y la síntesis del péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), modulando la homeostasis glucémica y la acumulación de grasa⁶⁵. Por otro lado, los lipopolisacáridos, derivados de bacterias gram-negativas, pueden activar el receptor tipo Toll 4 (TLR4) y promover la expresión de genes proinflamatorios, exacerbando la metainflamación y la obesidad⁶⁶.

Estos enfoques nutrigenómicos ofrecen oportunidades para mejorar la comprensión sobre la influencia de los factores nutricionales y ambientales en la susceptibilidad genética a la obesidad, ofreciendo perspectivas para abordajes preventivos y tratamientos personalizados.

>>¿DÓNDE ESTAMOS?

Relevancia clínica actual

Actualmente podemos esquematizar esta patología tan compleja como el resultado de más interacciones de las que inicialmente se consideraban: así, la genética, la epigenética y los factores del estilo de vida se conjugan, de maneras muy diversas, para contribuir al desarrollo de la obesidad (figura 3).

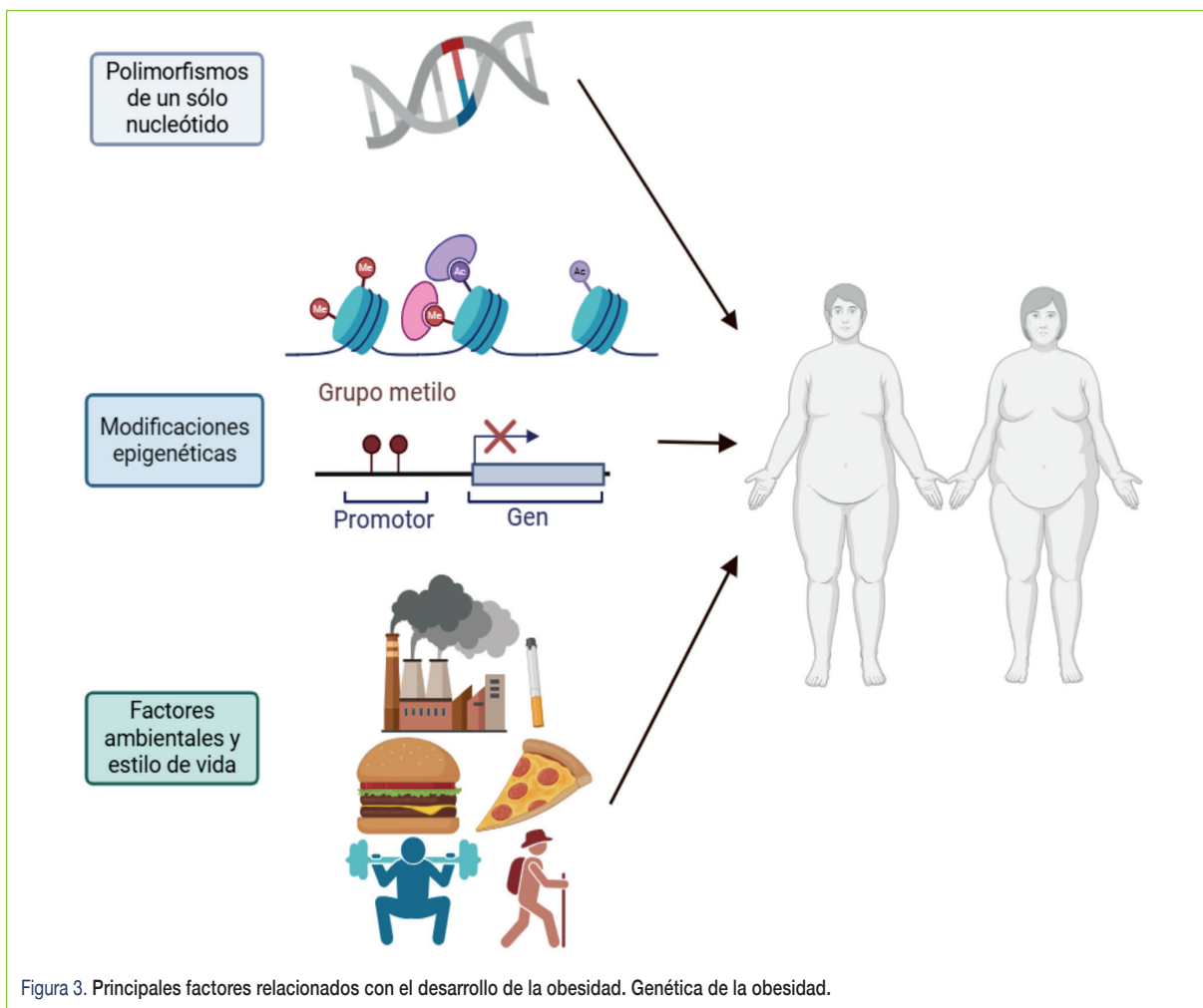


Figura 3. Principales factores relacionados con el desarrollo de la obesidad. Genética de la obesidad.

A pesar de los avances significativos en la comprensión de la genética de la obesidad, la aplicación clínica de los hallazgos genéticos sigue siendo limitada. Se están realizando grandes esfuerzos para facilitar la comprensión de cómo se puede, mediante intervenciones nutricionales basadas en nutrientes o en componentes bioactivos, modificar las marcas epigenéticas y la expresión de genes⁶⁷. Aunque se han identificado numerosos genes y variantes genéticas asociadas con la obesidad, la traducción de estos conocimientos en estrategias terapéuticas efectivas y prácticas sigue siendo un desafío⁶⁸. El uso de la genética en el manejo clínico de la obesidad se ve restringido a estudios experimentales y algunos enfoques preventivos, pero no se ha integrado plenamente en la práctica clínica diaria⁶⁹. La identificación de variantes genéticas como las de los genes *FTO* y *MC4R* ha proporcionado información valiosa sobre los mecanismos biológicos que subyacen a la obesidad, pero la utilidad clínica

de estos descubrimientos aún está por consolidarse.

Los métodos de evaluación genética en el contexto de la obesidad se basan principalmente en pruebas SNP y análisis de variantes genéticas asociadas a la obesidad. Las pruebas más comunes incluyen análisis de la predisposición genética mediante genotipado de paneles de SNP específicos, que identifican variaciones en genes que se han relacionado con el desarrollo de la obesidad⁷⁰. Sin embargo, la interpretación de estos resultados es compleja debido a la condición poligénica de la obesidad, pues está influenciada por múltiples genes, cada uno con un efecto pequeño, haciendo esto que la predicción del riesgo de obesidad a partir de un solo marcador genético no sea confiable por sí sola⁶⁸.

También existen tests o pruebas genéticas de acceso directo para las personas. Se trata de kits

de prueba que pueden pedirse en línea, o que pueden adquirirse en tiendas físicas o mediante correo electrónico y teléfono⁷¹. Siguiendo instrucciones detalladas, los consumidores recolectan su muestra biológica (generalmente saliva), la envían por correo a la empresa junto con sus datos y, tras el análisis en el laboratorio, reciben los resultados a través de una plataforma en línea o por correo electrónico^{71,72}. Dado que los resultados pueden ser incompletos o difíciles de interpretar, algunas compañías ofrecen dietas personalizadas, suplementos nutricionales, planes de alimentación y programas de ejercicio⁷².

Sin embargo, como se menciona antes, uno de los aspectos importantes que hay que tomar en cuenta es el hecho de que muchos de los SNP identificados solo proporcionan una fracción de la explicación genética detrás de la obesidad (20 % aproximadamente)⁷³. Además, los factores ambientales, como la dieta, el estilo de vida y el entorno social, interactúan de manera compleja con la predisposición genética, complicando aún más la interpretación de los hallazgos genéticos y su relevancia clínica en el manejo de la obesidad⁶⁸.

Por otro lado, es necesario poder crear las condiciones para replicar estudios nutrigenéticos en diferentes poblaciones, pues la respuesta a tratamientos dietéticos puede también modificar factores de riesgo cardiovascular, asociándose a diferentes genotipos⁷⁴.

Genética y tratamiento de precisión

Como ya se comentó, uno de los avances más prometedores de la genética en la obesidad es la posibilidad de personalizar los tratamientos según el perfil genético de cada paciente. Esto implica utilizar el conocimiento de la predisposición genética de un individuo para ajustar las recomendaciones de tratamiento, tales como dieta, ejercicio y terapias farmacológicas, de manera que sean más efectivas para cada persona en función de su composición genética.

En el caso del gen *FTO*, por ejemplo, se ha demostrado que algunas personas con variantes en el gen pueden beneficiarse de enfoques dietéticos específicos, como dietas bajas en calorías o ricas en proteínas⁷⁵⁻⁷⁷, mientras que otras pueden responder mejor a programas de ejercicio⁴⁶ o a pérdidas de peso poscirugía bariátrica⁷⁸. Por

otro lado, aquellas personas portadoras del alelo menor (T) rs59465035 en el gen carboxipeptidasa Q (*CPQ*), tienden a presentar una menor susceptibilidad a la obesidad abdominal, especialmente cuando tienen un consumo elevado de vitamina C⁷⁹. No siempre se corroboran los datos de interacción gen x nutriente, pues a veces no es fácil medir bien los componentes dietéticos, así como los fenotipos individuales de los sujetos en relación con el estudio de alguna variante genética, lo que es un acicate para seguir mejorando la calidad de los procesos de obtención de datos para la interpretación de estas interacciones⁸⁰.

Asimismo, se ha observado que el tratamiento para la pérdida de peso en personas con obesidad puede ser menos eficaz cuando existen variantes genéticas asociadas a procesos clave en la regulación del gasto energético (como en genes *ADBRs* y *UCPs*), del apetito (incluyendo *LEP*, *LEPR*, genes de la vía de la melanocortina como *MC3R*, *POMC*, y el receptor de serotonina), así como del metabolismo lipídico (como la lipasa hepática [*LIPC*], la perilipina [*PLIN*] y la lipoproteína lipasa [*LPL*]). También se ha identificado una posible relación con genes implicados en la adipogénesis, como *PPARγ2*, y aquellos relacionados con interleucinas, como *IL-6*⁸¹.

Además, investigaciones recientes han comenzado a explorar cómo las terapias farmacológicas pueden dirigirse a los mecanismos moleculares específicos influenciados por variantes genéticas, como la manipulación de los receptores *MC4R*, que son un área de investigación activa y prometedora para el tratamiento de la obesidad, aunque aún hay barreras significativas que superar antes de que estos tratamientos sean plenamente efectivos en humanos⁸².

A pesar de los avances en el área, la implementación de terapias personalizadas basadas en el perfil genético sigue siendo un desafío. También existen desafíos técnicos y éticos en la aplicación clínica de la genética, como la necesidad de contar con tecnologías de diagnóstico más precisas y accesibles, la interpretación adecuada de los resultados genéticos, y la protección de la privacidad genética de los pacientes. El coste económico de las pruebas genéticas y la falta de formación y actualización en genética de muchos profesionales de la salud, también constituyen barreras significativas. Sin la capacidad de

ofrecer tratamientos personalizados de manera efectiva y accesible, la aplicación clínica de la genética sigue siendo limitada, y la obesidad continúa siendo un reto importante, tanto a nivel clínico como de salud pública⁷⁰.

>>¿HASTA DÓNDE PODEMOS LLEGAR?

Terapias emergentes basadas en genética

Desde hace casi 20 años, se han planteado posibles métodos para sobreexpresar, inactivar o manipular genes, mencionándose la tecnología transgénica para abordar la obesidad, así como la terapia génica para evitar transmitir determinado material genético a la progenie⁸³. En los últimos años, los avances en las tecnologías genéticas han abierto nuevas perspectivas en el manejo de la obesidad. La edición génica y la secuenciación de nueva generación (SNG) están emergiendo como herramientas prometedoras para ofrecer tratamientos más personalizados y específicos.

La edición genética se refiere a la modificación deliberada de la secuencia del ADN en células vivas, con el objetivo de corregir mutaciones o introducir nuevas variantes genéticas. Entre las herramientas más destacadas en este campo se encuentra el sistema CRISPR-Cas9 (del inglés *clustered regularly interspaced short palindromic repeats-associated protein 9*), que ha revolucionado la biotecnología debido a su capacidad de realizar cortes específicos en el ADN y permitir la introducción o eliminación de secuencias genéticas en sitios predefinidos, con una alta eficiencia y bajo costo⁸⁴.

Uno de los enfoques más prometedores del uso de CRISPR-Cas9 en la obesidad es la restauración de la función en genes con mutaciones. Investigaciones recientes han explorado el potencial de CRISPR-Cas9 para modificar genes como el *MC4R*, *LEPR* y *POMC*⁸⁵, entre otros. En el caso del gen *MC4R*, en modelos animales se han observado mejoras en la regulación del peso corporal y la reducción del apetito, lo que resalta el potencial de esta tecnología para abordar ciertos aspectos de la obesidad⁸⁶.

Sin embargo, la tecnología aún no está completamente lista para su uso seguro en seres huma-

nos, especialmente en el contexto de la obesidad, donde la variabilidad genética es compleja y la edición de múltiples genes podría ser necesaria para lograr resultados terapéuticos significativos. Además, los riesgos asociados con efectos fuera del objetivo (*off-target effects*) y la eficiencia de las herramientas CRISPR en las células de los pacientes son todavía barreras importantes para su implementación clínica⁸⁶.

Por otra parte, la SNG ha permitido un avance significativo en la comprensión de la genética de la obesidad. Esta tecnología permite secuenciar el genoma completo o regiones específicas del ADN de manera rápida, en comparación con las tecnologías anteriores. A través de SNG, los investigadores pueden identificar variantes genéticas asociadas con la obesidad en regiones del genoma previamente inexploradas⁸⁷.

Con la identificación de variantes genéticas asociadas con la obesidad a través de SNG, los investigadores tienen la oportunidad de desarrollar paneles genéticos más efectivos que pueden predecir la susceptibilidad individual a la obesidad. Estos paneles serán útiles para ayudar al personal de salud a personalizar el tratamiento en función de estos resultados, seleccionando las terapias más efectivas. Lógicamente, el reto para la atención de la obesidad es continuar ajustando la dieta de manera personalizada, valorar el uso de tratamiento farmacológico, incluir actividad física también personalizada y, cuando se requiera, contar con intervenciones de cirugía bariátrica, tras una preparación cuidadosa de los pacientes.

Desafíos y consideraciones éticas

A pesar de las expectativas que generan estas nuevas tecnologías, surgen varios desafíos y cuestiones éticas. En primer lugar, la accesibilidad a estas terapias avanzadas sigue siendo una preocupación importante. Los costos de los exámenes genéticos y de las terapias personalizadas puede hacer que estas herramientas sean inaccesibles para muchas poblaciones, creando una disparidad en el acceso a la salud. Además, la privacidad de los datos genéticos es otro tema crítico, ya que la recopilación y el almacenamiento de información genética plantea riesgos de mal uso, discriminación genética y violación de derechos individuales⁸⁸.

Además, la obesidad es una condición multifactorial, influenciada no solo por la genética, sino también por factores del exposoma, como los biológicos, psicológicos, sociales y culturales. Estos factores impactan significativamente en el desarrollo y la progresión de la obesidad, lo que resalta la importancia de abordar las intervenciones desde una perspectiva integral⁸⁹. Así, a pesar de los avances tecnológicos, es esencial tener en cuenta que no todos los individuos tienen, ni tendrán, las mismas oportunidades para beneficiarse de estas herramientas debido a sus circunstancias socioeconómicas y ambientales.

Los retos asociados a los avances genéticos y tecnológicos para el abordaje de la obesidad se resumen, aunque seguramente seguirán creciendo, en la [tabla V](#).

Futuro de la medicina personalizada y perspectivas

La medicina personalizada promete transformar el tratamiento de la obesidad al centrarse en perfiles genéticos específicos. La identificación de biomarcadores genéticos relacionados con la obesidad y la personalización de terapias basadas en estos biomarcadores podrían ofrecer soluciones más eficaces y menos invasivas. Sin embargo, aunque la investigación está avanzando hacia el descubrimiento de nuevas vías terapéuticas que puedan regular el metabolismo y la ingesta calórica de manera más eficiente, aún

son necesarias la estandarización de los datos, la adecuada agrupación de datos y recursos, el uso de diseños de estudio innovadores y la aplicación de poderosos métodos estadísticos para identificar ejemplos traducibles de interacciones entre genes y estilo de vida en la obesidad⁸⁹.

Además, para que la medicina personalizada sea exitosa, será necesario superar barreras éticas, económicas y sociales, y garantizar que las innovaciones tecnológicas no profundicen las desigualdades existentes en el acceso a la atención médica. En este sentido, la integración de la genética con los factores del exposoma será clave para diseñar estrategias de prevención y tratamiento que aborden no solo los aspectos biológicos, sino también las condiciones sociales y culturales que influyen en la obesidad.

Por último, es importante resaltar que la medicina de precisión y las terapias emergentes basadas en genética tienen un gran potencial para transformar el manejo de la obesidad, pero su implementación exitosa dependerá de una mayor equidad en el acceso, así como de un enfoque ético que considere los desafíos sociales y económicos que acompañan estos avances.

>> CONCLUSIÓN Y REFLEXIONES

Los avances en genética han permitido una mejor comprensión de la obesidad, identificando

TABLA V. FUTUROS RETOS SOBRE LOS AVANCES GENÉTICOS Y TECNOLÓGICOS EN RELACIÓN CON LA OBESIDAD

Desafío	Descripción
Accesibilidad a pruebas genéticas	Las pruebas siguen siendo costosas y no están disponibles en todos los sistemas de salud
Privacidad y manejo de datos genéticos	Es necesario garantizar la seguridad de la información genética y evitar discriminación
Desigualdades en el acceso a tratamientos	Las terapias personalizadas pueden aumentar la brecha entre quienes pueden costearlas y quienes no
Integración de la genética con factores ambientales	Debería considerarse, en la medida de lo posible, el exposoma (factores ambientales, sociales y psicológicos) en la expresión genética
Estandarización de datos genómicos	Unificar bases de datos para mejorar la investigación y la comparabilidad de resultados
Interdisciplinariedad en la investigación	Se requiere colaboración entre genetistas, nutriólogos, médicos y epidemiólogos y otros profesionales de la salud
Aplicación clínica de la medicina de precisión	Aún enfrenta barreras para su implementación en la práctica clínica cotidiana, aunque se va incrementando su visibilidad
Desarrollo de terapias basadas en genética	Se necesitan más estudios sobre la seguridad y eficacia de CRISPR y farmacogenómica

CRISPR: del inglés *clustered regularly interspaced short palindromic repeats*.

variantes genéticas y mecanismos moleculares que influyen en su desarrollo. Además, su estudio ha proporcionado valiosa información sobre la predisposición a esta enfermedad y ha impulsado el desarrollo de herramientas como la nutrigénica y la medicina de precisión.

Es importante mencionar que, si bien la genética ofrece oportunidades prometedoras para la personalización de estrategias preventivas y terapéuticas, no puede considerarse la única solución para el manejo de la obesidad. Es fundamental mantener un enfoque integral que combine la educación en salud, políticas públicas efectivas y la promoción de entornos alimentarios saludables, asegurando, así, un impacto positivo en la población general.

La accesibilidad a las pruebas genéticas y terapias personalizadas sigue siendo limitada, lo que podría ampliar la brecha en la atención de la obesidad entre distintos sectores de la población, con un potencial problema de equidad y democratización de este abordaje personalizado. Además, la privacidad de los datos genéticos y el riesgo de discriminación representan preocupaciones éticas que deben ser abordadas con regulaciones adecuadas.

Es necesario que el futuro de la investigación en obesidad genética se oriente hacia la integración

de enfoques que combinen la información genómica con datos sobre el estilo de vida y el entorno, permitiendo estrategias de prevención y tratamiento más efectivas. La personalización de la nutrición y las terapias farmacológicas basadas en perfiles genéticos podrían representar un avance significativo, pero su éxito dependerá de la equidad en el acceso y de una adecuada regulación ética.

Agradecimientos

Se agradece el apoyo brindado por la Universidad de Guadalajara para la realización de una estancia sabática de investigación de la Dra. Barbara Vizmanos en la Universidad de Valladolid, institución a la que también se agradece el apoyo que ha brindado, desde el Campus Duques de Soria, para que así fuera. El reconocimiento del Sistema Nacional de Investigadores permitió que tanto la Dra. Erika Sierra Ruelas como la Dra. Barbara Vizmanos pudieran colaborar con el Dr. Daniel de Luis y el Dr. J. Alfredo Martínez.

Conflictos de intereses

Todos los autores de este artículo expresamos no tener conflicto de interés alguno al publicar este artículo.

>>BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez JA. Obesity in young Europeans: genetic and environmental influences. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54 Suppl 1:S56-60.
2. Martínez JA. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(3):337-45.
3. Allison DB, Kaprio J, Korkeila M, Koskenvuo M, Neale MC, Hayakawa K. The heritability of body mass index among an international sample of monozygotic twins reared apart. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1996;20(6):501-6.
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-38.
5. World Health Organization. Obesity and overweight [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [consultado 08/11/2024]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
6. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obesity Facts.* 2016;9(3):158-73.
7. Masood B, Moorthy M. Causes of obesity: a review. *Clin Med.* 2023;23(4):284-91.
8. Martí A, Moreno-Aliaga MJ, Hebebrand J, Martínez JA. Genes, lifestyles and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 3:S29-36.
9. Johnson KB, Wei WQ, Weeraratne D, Frisse ME, Misulis K, Rhee K, et al. Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. *Clin Transl Sci.* 2021;14(1):86-93.
10. Ramos-López O, Milton-Laskibar I, Martínez JA, Collaborators: Rodrigo San-Cristobal and Maria P. Portillo. Precision nutrition based on phenotypical traits and the (epi)genotype: nutrigenetic and nutrigenomic approaches for obesity care. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2021;24(4):315-25.
11. National Human Genome Research Institute. The Human Genome Project [Internet]. Bethesda (MD): National Human Genome Research Institute [consultado 26/02/2025]. Disponible en: <https://www.genome.gov/human-genome-project>

12. National Human Genome Research Institute. Genome-Wide Association Studies (GWAS) [Internet]. Bethesda (MD): National Human Genome Research Institute; [fecha desconocida] [consultado 26/02/2025]. Disponible en: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Genome-Wide-Association-Studies-GWAS>
13. Yang J, Loos RJF, Powell JE, Medland SE, Speliotes EK, Chasman DI, et al. FTO genotype is associated with phenotypic variability of body mass index. *Nature*. 2012;490(7419):267-72.
14. Uffelmann E, Huang QQ, Munung NS, De Vries J, Okada Y, Martin AR, et al. Genome-wide association studies. *Nat Rev Methods Primers*. 2021;1(1):1-21.
15. Ochoa M del C, Martí A, Martínez JA. [Obesity studies in candidate genes]. *Med Clin (Barc)*. 2004;122(14):542-51.
16. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889-94.
17. Loos RJF, Bouchard C. FTO: the first gene contributing to common forms of human obesity. *Obes Rev*. 2008;9(3):246-50.
18. Do R, Bailey SD, Desbiens K, Belisle A, Montpetit A, Bouchard C, et al. Genetic variants of FTO influence adiposity, insulin sensitivity, leptin levels, and resting metabolic rate in the Quebec Family Study. *Diabetes*. 2008;57(4):1147-50.
19. Livingstone KM, Celis-Morales C, Papandonatos GD, Erar B, Florez JC, Jablonski KA, et al. FTO genotype and weight loss: systematic review and meta-analysis of 9563 individual participant data from eight randomised controlled trials. *BMJ*. 2016;354:i4707.
20. Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review. *C R Biol*. 2017;340(2):87-108.
21. Xia Q, Grant SFA. The genetics of human obesity. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):178-90.
22. Duis J, Butler MG. Syndromic and Nonsyndromic Obesity: Underlying Genetic Causes in Humans. *Adv Biol (Weinh)*. 2022;6(10):e2101154.
23. Santos JL, Martínez JA, Pérez F, Albala C. [Genetic epidemiology of obesity: family studies]. *Rev Med Chil*. 2005;133(3):349-61.
24. Shawky RM, Sadik DI. Genetics of obesity. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2012;13(1):11-7.
25. Driscoll DJ, Miller JL, Cassidy SB. Prader-Willi Syndrome. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [consultado 26/02/2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1330/>
26. Chen H, Victor AK, Klein J, Tacer KF, Tai DJ, De Esch C, et al. Loss of MAGEL2 in Prader-Willi syndrome leads to decreased secretory granule and neuropeptide production. *JCI Insight*. 2020;5(17):e138576, 138576.
27. Forsyth R, Gunay-Aygun M. Bardet-Biedl Syndrome Overview. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [consultado 26/02/2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1363/>
28. Da Fonseca ACP, Mastronardi C, Johar A, Arcos-Burgos M, Paz-Filho G. Genetics of non-syndromic childhood obesity and the use of high-throughput DNA sequencing technologies. *J Diabetes Complications*. 2017;31(10):1549-61.
29. Tirthani E, Said MS, Rehman A. Genetics and Obesity. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [consultado 26/02/2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573068/>
30. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med*. 1996;334(5):292-5.
31. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998;392(6674):398-401.
32. O'Rahilly S, Gray H, Humphreys PJ, Krook A, Polonsky KS, White A, et al. Brief report: impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med*. 1995;333(21):1386-90.
33. Martí A, Corbalán MS, Forga L, Martínez JA, Hinney A, Hebebrand J. A novel nonsense mutation in the melanocortin-4 receptor associated with obesity in a Spanish population. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(3):385-8.
34. Razquin C, Martí A, Martínez JA. Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPAR γ . Approaches for personalized nutrition. *Mol Nutr Food Res*. 2011;55(1):136-49.
35. Goni L, Cuervo M, Milagro FI, Martínez JA. Gene-Gene Interplay and Gene-Diet Interactions Involving the MTNR1B rs10830963 Variant with Body Weight Loss. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2014;7(4-6):232-42.
36. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, 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.
37. Yeo GSH, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J, Gray J, Sivaramakrishnan S, et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci*. 2004;7(11):1187-9.
38. Abete I, Navas-Carretero S, Martí A, Martínez JA. Nutrigenetics and nutrigenomics of caloric restriction. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2012;108:323-46.
39. El-Sayed Moustafa JS, Froguel P. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nat Rev Endocrinol*. 2013;9(7):402-13.

40. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022;23(2):120-33.
41. Dhanapal ACTA, Wuni R, Ventura EF, Chiet TK, Cheah ESG, Loganathan A, et al. Implementation of Nutrigenetics and Nutrigenomics Research and Training Activities for Developing Precision Nutrition Strategies in Malaysia. *Nutrients.* 2022;14(23):5108.
42. Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet.* 2003;33 Suppl:245-54.
43. Multhaup ML, Seldin MM, Jaffe AE, Lei X, Kirchner H, Mondal P, et al. Mouse-human experimental epigenetic analysis unmasks dietary targets and genetic liability for diabetic phenotypes. *Cell Metab.* 2015;21(1):138-49.
44. Zhang Q, Ramlee MK, Brunmeir R, Villanueva CJ, Halperin D, Xu F. Dynamic and distinct histone modifications modulate the expression of key adipogenesis regulatory genes. *Cell Cycle.* 2012;11(23):4310-22.
45. Ramos-López O, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA, Project MENA. Endoplasmic reticulum stress epigenetics is related to adiposity, dyslipidemia, and insulin resistance. *Adipocyte.* 2018;7(2):137-42.
46. Li S, Zhao JH, Luan J, Ekelund U, Luben RN, Khaw KT, et al. Physical activity attenuates the genetic predisposition to obesity in 20,000 men and women from EPIC-Norfolk prospective population study. *PLoS Med.* 2010;7(8):e1000332.
47. Corella D, Tai ES, Sorlí JV, Chew SK, Coltell O, Sotos-Prieto M, et al. Association between the APOA2 promoter polymorphism and body weight in Mediterranean and Asian populations: replication of a gene-saturated fat interaction. *Int J Obes (Lond).* 2011;35(5):666-75.
48. Corella D, Peloso G, Arnett DK, Demissie S, Cupples LA, Tucker K, et al. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations. *Arch Intern Med.* 2009;169(20):1897-906.
49. Roskam AJR, Kunst AE, Van Oyen H, Demarest S, Klumbiene J, Regidor E, et al. Comparative appraisal of educational inequalities in overweight and obesity among adults in 19 European countries. *Int J Epidemiol.* 2010;39(2):392-404.
50. Corella D, Carrasco P, Sorlí JV, Coltell O, Ortega-Azorín C, Guillén M, et al. Education modulates the association of the FTO rs9939609 polymorphism with body mass index and obesity risk in the Mediterranean population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(8):651-8.
51. Stutzmann F, Tan K, Vatin V, Dina C, Jouret B, Tichet J, et al. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes.* 2008;57(9):2511-8.
52. Dempfle A, Hinney A, Heinzel-Gutenbrunner M, Raab M, Geller F, Gudermann T, et al. Large quantitative effect of melanocortin-4 receptor gene mutations on body mass index. *J Med Genet.* 2004;41(10):795-800.
53. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006;295(13):1549-55.
54. Meyre D, Farge M, Lecoecur C, Proenca C, Durand E, Allegaert F, et al. R125W coding variant in TBC1D1 confers risk for familial obesity and contributes to linkage on chromosome 4p14 in the French population. *Hum Mol Genet.* 2008;17(12):1798-802.
55. Stone S, Abkevich V, Russell DL, Riley R, Timms K, Tran T, et al. TBC1D1 is a candidate for a severe obesity gene and evidence for a gene/gene interaction in obesity predisposition. *Hum Mol Genet.* 2006;15(18):2709-20.
56. Traurig M, Mack J, Hanson RL, Ghoussaini M, Meyre D, Knowler WC, et al. Common variation in SIM1 is reproducibly associated with BMI in Pima Indians. *Diabetes.* 2009;58(7):1682-9.
57. Ghoussaini M, Stutzmann F, Couturier C, Vatin V, Durand E, Lecoecur C, et al. Analysis of the SIM1 contribution to polygenic obesity in the French population. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(8):1670-5.
58. Yin D, Li Y, Liao X, Tian D, Xu Y, Zhou C, et al. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases. *Br J Nutr.* 2023;130(10):1657-64.
59. Li J, Jiang R, Cong X, Zhao Y. UCP2 gene polymorphisms in obesity and diabetes, and the role of UCP2 in cancer. *FEBS Lett.* 2019;593(18):2525-34.
60. Müller M, Kersten S. Nutrigenomics: goals and strategies. *Nat Rev Genet.* 2003;4(4):315-22.
61. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes. *Nutrients.* 2010;2(3):355-74.
62. Barber TM, Kabisch S, Randeve HS, Pfeiffer AFH, Weickert MO. Implications of Resveratrol in Obesity and Insulin Resistance: A State-of-the-Art Review. *Nutrients.* 2022;14(14):2870.
63. Conti V, Izzo V, Corbi G, Russomanno G, Manzo V, De Lise F, et al. Antioxidant Supplementation in the Treatment of Aging-Associated Diseases. *Front Pharmacol.* 2016;7:24.
64. DiStefano JK, Shaibi GQ. The relationship between excessive dietary fructose consumption and paediatric fatty liver disease. *Pediatr Obes.* 2021;16(6):e12759.
65. Lange O, Proczko-Stepaniak M, Mika A. Short-Chain Fatty Acids-A Product of the Microbiome and Its Participation in Two-Way Communication on the Microbiome-Host Mammal Line. *Curr Obes Rep.* 2023;12(2):108-26.
66. Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling. *Cell Mol Life Sci.* 2021;78(4):1233-61.
67. Ramos-López O, Milagro FI, Allayee H, Chmurzynska A, Choi MS, Curi R, et al. Guide for Current Nutrigenetic, Nutrigenomic, and Nutriepigenetic Approaches for Precision Nutrition Involving the Prevention and Management of Chronic Diseases Associated with Obesity. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017;10(1-2):43-62.

68. Loos RJF, Yeo GSH. The genetics of obesity: from discovery to biology. *Nat Rev Genet.* 2022;23(2):120-33.
69. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). In brief: Personalized medicine. En: InformedHealth.org [Internet]. Cologne (Germany): IQWiG; 2023 [consultado 27/02/2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424901/>
70. Duarte MKRN, Leite-Lais L, Agnez-Lima LF, Maciel BLL, Morais AH de A. Obesity and Nutrigenetics Testing: New Insights. *Nutrients.* 2024;16(5):607.
71. Jiang S, Liberti L, Lebo D. Direct-to-Consumer Genetic Testing: A Comprehensive Review. *Ther Innov Regul Sci.* 2023;57(6):1190-8.
72. De S, Pietilä AM, Iso-Touru T, Hopia A, Tahvonen R, Vähäkangas K. Information Provided to Consumers about Direct-to-Consumer Nutrigenetic Testing. *Public Health Genomics.* 2019;22(5-6):162-73.
73. Bouchard C. Genetics of Obesity: What We Have Learned Over Decades of Research. *Obesity (Silver Spring).* 2021;29(5):802-20.
74. González-Quijano GK, León-Reyes G, Rosado EL, Martínez JA, De Luis DA, Ramos-López O, et al. Effect of Genotype on the Response to Diet in Cardiovascular Disease-A Scoping Review. *Healthcare (Basel).* 2024;12(22):2292.
75. Drabsch T, Holzapfel C. A Scientific Perspective of Personalised Gene-Based Dietary Recommendations for Weight Management. *Nutrients.* 2019;11(3):617.
76. Rozga M, Latulippe ME, Steiber A. Advancements in Personalized Nutrition Technologies: Guiding Principles for Registered Dietitian Nutritionists. *J Acad Nutr Diet.* 2020;120(6):1074-85.
77. De Luis DA, Izaola O, Primo D, López JJ. FTO variant RS 1121980 interact with metabolic response after weight loss with a meal replacement hypocaloric diet in Caucasian obese subjects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022;26(24):9336-44.
78. De Luis DA, Izaola O, Primo D, López JJ, Pacheco D. A single FTO gene variant rs9939609 is associated with weight change and insulin resistance improvement in response to a robotic sleeve gastrectomy in individuals with severe obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2023;19(5):459-65.
79. Kwon YJ, Park DH, Choi JE, Lee D, Hong KW, Lee JW. Identification of the interactions between specific genetic polymorphisms and nutrient intake associated with general and abdominal obesity in middle-aged adults. *Clin Nutr.* 2022;41(2):543-51.
80. Martí A, Martínez JA. Genetics of obesity: gene x nutrient interactions. *Int J Vitam Nutr Res.* 2006;76(4):184-93.
81. Martínez JA, Parra MD, Santos JL, Moreno-Aliaga MJ, Martí A, Martínez-González MA. Genotype-dependent response to energy-restricted diets in obese subjects: towards personalized nutrition. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17 Suppl 1:119-22.
82. Fani L, Bak S, Delhanty P, Van Rossum EFC, Van den Akker ELT. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(2):163-9.
83. Campión J, Milagro FI, Martínez JA. Genetic manipulation in nutrition, metabolism, and obesity research. *Nutr Rev.* 2004;62(8):321-30.
84. Gaj T, Sirk SJ, Shui SL, Liu J. Genome-Editing Technologies: Principles and Applications. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016;8(12):a023754.
85. Wang Z, Yang L, Qu S, Zhang C. CRISPR-mediated gene editing to rescue haploinsufficient obesity syndrome. *Protein Cell.* 2019;10(10):705-8.
86. Metzger PJ, Zhang A, Carlson BA, Sun H, Cui Z, Li Y, et al. A human obesity-associated MC4R mutation with defective Gq/11α signaling leads to hyperphagia in mice. *J Clin Invest.* 2024;134(4):e165418.
87. Satam H, Joshi K, Mangrolia U, Waghoo S, Zaidi G, Rawool S, et al. Next-Generation Sequencing Technology: Current Trends and Advancements. *Biology (Basel).* 2023;12(7):997.
88. Green S, Prainsack B, Sabatello M. Precision medicine and the problem of structural injustice. *Med Health Care Philos.* 2023;26(3):433-50.
89. Ahmad S, Varga TV, Franks PW. Gene × environment interactions in obesity: the state of the evidence. *Hum Hered.* 2013;75(2-4):106-15.