



HEREDABILIDAD DE LA OBESIDAD

Caso Clínico: Obesidad no asociada a discapacidad intelectual

RAQUEL RODRÍGUEZ-LÓPEZ. Servicio de Análisis Clínicos, Consorcio Hospital General de Valencia, Valencia.

DAVID ALBUQUERQUE. Research Centre for Anthropology and Health (CIAS), Department of Life Sciences, University of Coimbra, Portugal.

MARÍA SANTAMARÍA GONZÁLEZ. Servicio de Bioquímica Clínica, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza.

Palabras clave: Obesidad, Herencia, monogénico, riesgo, poligénico.

CASO CLÍNICO:

Varón de 13 años con una estatura de 1,56 m y 59 Kg de peso, remitido desde Endocrinología infantil al Laboratorio de Genética por presentar sobrepeso. No muestra ningún tipo de discapacidad intelectual u otro rasgo clínico de interés. En base a su estatura, peso, edad y sexo se calcula un Índice de Masa Corporal (IMC) de 24,2, situándose en el percentil 92. Como antecedentes familiares, señalar que pertenece a una familia con más de tres miembros de primer y/o segundo grado con un fenotipo de obesidad severa mantenido y de inicio infantil. Destacan su madre, afectada con un sobrepeso de inicio en la adolescencia que alcanza en la fecha de consulta un IMC=35,6, y un hermano menor con IMC=26,84. Refieren que otros individuos por línea familiar materna padecen un sobrepeso severo.

¿Sería necesario un estudio genético? ¿Cuál sería el proceso a seguir? ¿Qué repercusiones podría tener un resultado genético confirmatorio de obesidad para el paciente estudiado y su familia?

DESARROLLO DE LA OBESIDAD

La obesidad mórbida (OM) es un buen ejemplo de enfermedad compleja en la que interactúan factores no genéticos y genéticos, ajustados a modelos de riesgo difíciles de definir y calcular. El conjunto de la investigación centrada en la detección y descripción de las bases moleculares que inducen la susceptibilidad heredada a sufrir sobrepeso grave, ya ha puesto de manifiesto la gran heterogeneidad de sus bases genéticas.

Para el replanteamiento de la investigación y abordaje de la enfermedad, se considera esencial identificar variantes genéticas que, de manera individual o en combinación, definan perfiles heredados capaces de explicar un porcentaje significativo del riesgo individual y/o familiar a padecer OM a lo largo de la vida.

La inversión en investigación de la obesidad durante los últimos años ha evidenciado que su heredabilidad es manifiesta en un porcentaje de casos, siendo los patrones de herencia muy diversos y difícilmente diferenciables de la existencia de agregación familiar o de posibles fenocopias. Estos hechos sugieren la diversidad de las bases moleculares subyacentes, probablemente paralelas a la variabilidad descrita entre grupos de individuos afectados respecto a los factores que pudieron inducir el incremento del peso, periodo vital y forma de instauración de la misma, progresión de la patología, características intrínsecas y acompañantes de ésta, así como de las diversas respuestas a las distintas estrategias terapéuticas empleadas.

Posiblemente la heterogeneidad y la no consideración del sobrepeso grave como una enfermedad, haya contribuido a que el desarrollo de la investigación de sus bases genéticas acumule una demora en torno a una década. Sin embargo el desarrollo de la epidemiología genética, así como de las técnicas de estrategias de estudios genéticos basadas en el análisis de genoma completo, han confirmado el riesgo que confieren determinadas variantes al sobrepeso en diferentes poblaciones.

La baja rentabilidad que ha demostrado la gran inversión realizada en investigación para la búsqueda de perfiles poligénicos más comunes, como por ejemplo de riesgo a cáncer, en base a alteraciones de menor riesgo atribuible pero mayormente distribuidas entre la población general, ha servido para diseñar mejor los estudios enfocados al ámbito de las enfermedades complejas (como la obesidad). Ello ha elevado algo ese porcentaje del 2 % estimado en que los resultados obtenidos son capaces de alcanzar la aplicación traslacional al ámbito del manejo clínico de pacientes.

CRITERIOS DE ALTO RIESGO

Los criterios de alto riesgo de OM son: 1. el peso alcanzado por edad muestre la instauración de una obesidad manifiesta desde la infancia, 2. la valoración del árbol genealógico revele claros patrones de herencia mendelianos o una patente agregación familiar. Ante la sospecha de un síndrome más complejo es imprescindible el reconocimiento preciso y especializado del fenotipo del paciente, así como el identificar posibles fenocopias que dificulten el extraer conclusiones de los estudios de segregación genotipo/fenotipo en la familia.

Insistimos pues que en la denominada como susceptibilidad a obesidad mórbida, se agrupan causas muy diversas desreguladoras del peso, que actualmente se clasifican fundamentalmente en base a sus características genéticas y los fenotipos que inducen, como: obesidad sindrómica, obesidad no sindrómica asociada a discapacidad intelectual, y obesidad con patrón de

herencia mendeliana no sindrómica no asociada a discapacidad intelectual, quedando las no filiadas como de posible base poligénica de riesgo obesidad.

OBESIDAD SINDRÓMICA

Hasta el momento se han descrito unos treinta síndromes monogénicos con obesidad asociada a claros patrones de herencia mendeliana y frecuentemente relacionados a discapacidad intelectual con características dismórficas y/o anomalías congénitas del desarrollo; este grupo de enfermedades constituye los denominados casos de obesidad sindrómica y su diagnóstico es mucho más fácil mediante las nuevas tecnologías de arrays de exoma completo y secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing, NGS) del genoma completo.

El síndrome de Prader-Willi es el prototipo de este grupo de pacientes, caracterizado por hiperfagia, obesidad, hipotonía muscular, dificultades de aprendizaje e hipogonadismo. Su seguimiento clínico reflejaba que, al igual que otros pacientes con alteraciones en genes de la ruta del control hipotalámico de la saciedad, mostraban una importante agresividad y un apetito voraz.

OBESIDAD ASOCIADA A DISCAPACIDAD INTELECTUAL NO DISMÓRFICA

Existen casos muy peculiares de obesidad monogénica, considerada como no sindrómica porque no se observan fenotipos dismórficos, en los que se describe una clara pero leve/moderada discapacidad intelectual. Se han relacionado con mutaciones en el gen del receptor neurotrófico TrkB (OMIM 113505). Su patrón de herencia se describe como dominante y el fenotipo clínico va asociado a una discapacidad intelectual con alteración de la memoria, aprendizaje y nocicepción. En estos pacientes se observa claramente una hiperfagia, explicada por el papel esencial que juega este gen en la ruta de señalización del receptor de la melanocortina MC4R (OMIM 155541). Se ha comprobado el impacto de la insuficiencia de la función de TrkB en la aparición de hiperfagia y obesidad en humanos, asociadas con niveles disminuidos de la proteína en el suero de los pacientes.

OBESIDAD NO ASOCIADA A DISCAPACIDAD INTELECTUAL.

La hiperfagia y la ansiedad manifiestas ante la restricción de comida, en pacientes obesos que no muestran otras alteraciones del organismo y que refieren antecedentes familiares de la enfermedad con patrones de herencia mendelianos, debe hacernos sospechar un síndrome de obesidad monogénica no sindrómica. El conjunto de genes identificados como agentes causales participan en la ruta de control de la saciedad y generan susceptibilidad a comportamientos adictivos. Los genes de alto riesgo más frecuentemente portadores de mutaciones son los que codifican para el receptor 4 de melanocortina, el receptor de leptina, la leptina, la prohormona convertasa 1 y la molécula pro-opiomelanocortina.

- La pro-opiomelanocortina (*POMC*) (OMIM 176830) es la precursora de varias moléculas diferentes de melanocortinas entre las que se encuentran la ACTH, la betaendorfina y la hormona estimulante de los melanocitos. Se han encontrado mutaciones tanto en homocigosis como en heterocigosis. También se han identificado pacientes en los cuales existe una deficiencia total de *POMC*. Estos pacientes presentan en etapas tempranas de su vida hipocortisolemia secundaria con deficiencia de ACTH, desarrollando una marcada obesidad asociada con hiperfagia.
- En pacientes con obesidad manifiesta también se han localizado mutaciones en el gen de la prohormona convertasa 1 (*PC1*) (OMIM 600955), con hipocortisolemia e hipogonadismo hipogonadotrofo. La existencia de dos mutaciones parece explicar los bajos o inexistentes niveles de PC1 que subyacen a la obesidad, causando el defecto del gen *alfa MSH*, regulador de MC4R.
- El gen Leptina (*LEP*) (OMIM 164160) codifica una proteína que es segregada por los adipocitos blancos, la cual juega el papel más importante en la regulación del peso corporal. Esta proteína actúa como parte de una ruta de señalización capaz de inhibir el impulso de la ingesta de alimentos y/o mantener constante el gasto energético del tejido graso corporal. La descripción de dos hermanos afectados de obesidad severísima y de aparición en la infancia temprana, con niveles séricos indetectables de leptina, supuso el primer gran impulso en la identificación de un conjunto esencial de las alteraciones genéticas de alto riesgo a obesidad heredada. Tal descubrimiento se trasladó a la práctica clínica con enorme eficiencia cuando se asoció el déficit congénito de leptina con la heredabilidad de un grupo minoritario pero muy interesante de familias con obesidad infantil extrema. Las alteraciones genéticas pueden anular la producción de leptina, causada por mutación que produzca el truncamiento de la proteína o cambios de aminoácido que originen una disminución cuantificable de sus niveles.
- La proteína codificada por el gen del Receptor de la leptina (*LEPR*) (OMIM 601007) pertenece a la familia de receptores de citoquinas gp130, que estimulan la transcripción de genes en neuronas hipotálamicas, activando las proteínas citosólicas STAT. El receptor para la leptina participa en la regulación del metabolismo del tejido graso y se han descrito mutaciones (en la región de anclaje del exón 16) asociadas a la aparición de una obesidad extrema. En los pacientes analizados y enumerados en las series publicadas, se define la heredabilidad y capacidad deletérea de este gen como recesiva, pues se han encontrado dos mutaciones y/o variantes de posible efecto funcional, en un conjunto de afectados de sobrepeso grave y asociado a un hipogonadismo hipogonadotrófico, talla baja, hiperfagia evidente y patrón de herencia recesivo puro.
- Las mutaciones del gen que codifica para el receptor de la melanocortina 4 (MC4R (OMIM 155541) aparecen con frecuencias significativas en poblaciones caucásicas. Constituyen, sin lugar a duda, la mayoría de las identificadas en el conjunto de genes enumerados ante-

riormente como de alta susceptibilidad a obesidad mórbida no sindrómica. Se calcula que explican un 5 % de los casos de OM de inicio en la infancia. En humanos, las mutaciones en el gen *MC4R* están asociadas con un patrón de herencia codominante, y en algunos casos recesivo. Los individuos padecen hiperfagia, aunque no tan severa como los afectados de deficiencia de leptina, y es más frecuente que alcancen tallas sobre el percentil 75 de sus referencias poblacionales estaturoponderales.

En el conocimiento de las bases genéticas de la obesidad se considera esencial la búsqueda de nuevos genes de alta susceptibilidad, para lo que, teniendo en cuenta el patrón recesivo del conjunto de los genes identificados hasta ahora, se emplean estrategias como la cuantificación de homocigosidad entre individuos consanguíneos afectados. La mayor dificultad para su aplicación radica en la selección de familias y/o grupos de individuos de poblaciones con características muy específicas.

BASES POLIGÉNICAS DE LA OBESIDAD

La baja prevalencia de las alteraciones genéticas que producen obesidad hereditaria y/o congénita monogénica en la población general (tanto sindrómica como no sindrómica) se torna no despreciable en el contexto de una consulta de genética humana. La sensibilización y formación del conjunto de los facultativos que manejan el sobrepeso severo desde las diversas especialidades, en las bases moleculares de dicha patología, permitirá un diagnóstico y tratamiento clínico mucho más eficiente y riguroso en este grupo de pacientes tan singulares. Sin embargo, se estima que entre el 18 y 23 % de casos conllevan un riesgo personal al sobrepeso grave por factores heredados y transmisibles difíciles de caracterizar, que desde luego no siguen patrones de herencia mendelianos.

A grandes rasgos parece evidente que el sobrepeso grave es mucho más heredable que el cáncer, e igualmente se supone la existencia de perfiles genéticos de riesgo a la suma de entre 8 y 10 variantes de bajo a moderado riesgo a la enfermedad, que coinciden en un mismo individuo, dada su mayor distribución poblacional.

Para el abordaje del estudio de estos casos de obesidad no sindrómica con criterios de alto riesgo, en los que en principio se descarta la existencia de una alteración genética causal única, la epidemiología genética se ha erigido como disciplina fundamental. La complejidad y diversidad del diseño de sus análisis favorecen la identificación de nuevos loci que puedan contener variantes de susceptibilidad de bajo a moderado riesgo. Como en otras enfermedades complejas y poligénicas, su objetivo final es identificar el máximo porcentaje de individuos cuya susceptibilidad heredada sea el agente causal principal para la aparición de la enfermedad, sobre el que poder aplicar estrategias de prevención primaria.

La búsqueda de alelos de susceptibilidad a la enfermedad se centra en la descripción y análisis de los cambios genéticos que definen la variabilidad genética interindividual que los genes

seleccionados presentan en nuestra población, y se circunscribe a la valoración de los polimorfismos genéticos (Single Nucleotide Polimorphisms y Copy Number Variations).

El conjunto de las variantes genéticas identificadas, y sus combinaciones en cada individuo, podría definir la existencia de diferentes perfiles de riesgo, describiendo parte de la etiopatogenia de la enfermedad, también modulada por otros factores derivados de hábitos, estilo de vida, estatus socioeconómico y cultural. Aparte del genotipado de tales polimorfismos genéticos se debe disponer de un amplio conjunto de datos clínicos y biológicos, personales y familiares, relacionados con su proceso.

Una de las inversiones de mayor magnitud para el estudio en profundidad de las bases poligénicas de la obesidad es el estudio de asociación sobre el genoma completo (Genome Wide Association Studies, GWAS), que han identificado un amplio listado de factores genéticos de riesgo al sobrepeso. Los genes más señalados y corroborados por los estudios más sólidos son: *FTO*, *TMEM18*, *GNPDA2*, *SH2B1*, *MTCH2*, *KCTD15*, *NEGR1*, *ETV5*, *BDNF* y *SEC16B*. El gen *FTO* (OMIM 610966) ha mostrado un evidente ligamiento con la obesidad en diversas poblaciones, continuando aún su estudio en diferentes etnias. Sus funciones se relacionan, al igual que los genes responsables de los síndromes de obesidad monogénica no sindrómica, con el control hipotalámico de la saciedad, la hiperfagia y la ansiedad manifiestas ante la restricción de comida. Estos rasgos de alteraciones de la conducta alimentaria, trastornos de la sensación de saciedad e incluso comportamientos adictivos en relación a la ingesta, se observan frecuentemente en pacientes con obesidad grave.

El reciente y progresivo descubrimiento de las bases genéticas de estos casos de obesidad ha permitido, aparte de ayudar a la desestigmatización de la enfermedad y a su consideración como un trastorno médico, desarrollar nuevas líneas de evaluación y manejo de la enfermedad. El diagnóstico a través de pruebas bioquímicas y estudios genéticos muy dirigidos se combinan y rediseñan apoyándose en las estrategias nutricionales y de tratamiento comportamental tradicionales, tratando de individualizar la práctica clínica en cada caso.

PAPEL DE LOS FACTORES EPIGENÉTICOS EN LA OBESIDAD

Se denominan fenómenos epigenéticos a las variaciones en la expresión de genes y/o en los fenotipos celulares, que se producen sin ser consecuencia de cambios en la secuencia del ADN. Sus bases moleculares se caracterizan por la metilación del ADN y de las histonas. En la última década, el interés por conocer estas variaciones y su implicación en las enfermedades comunes ha ido en aumento progresivo, no siendo el desarrollo del sobrepeso uno de los procesos patológicos investigados prioritariamente. Los estudios publicados de análisis de fenómenos epigenéticos en la obesidad en humanos, muestran diseños poco robustos y con tamaños muestrales muy limitados por su número y/o métodos de selección. El hecho de que los marcadores epigenéticos puedan modificarse con el tiempo, y que se muestren diferentes entre los tejidos del organismo, son los principales inconvenientes para dar credibilidad a las conclusiones que

se han ido extrayendo. Existe una estrategia de array para analizar la metilación del genoma completo, empleada de manera similar a los estudios de GWAS; los primeros resultados acerca de loci metilados/desmetilados en asociación con la obesidad no se reproducen en algunos estudios posteriores.

El efecto deletéreo de los marcadores de riesgo a obesidad detectados repetidamente en una zona determinada del intrón 1 del gen *FTO*, se ha asociado con una mayor metilación de la zona reguladora del mismo, habiéndose sugerido la teoría de que ciertos SNPs hubieran creado nuevos dinucleótidos CpG, describiéndose la interacción entre factores genéticos y epigenéticos. Estas conclusiones han abierto nuevas líneas de investigación, que ya han aportado datos como que el alelo de riesgo rs9939609 del gen *FTO* afecta el estado de metilación de islas CpG relacionadas con genes como *KARS*, *TERF2IP*, *Dexi*, *MSI1*, *STON1* y *BCAS3*. En relación a la investigación en este ámbito, se ha establecido como esencial que para confirmar que el estado de metilación de determinados sitios CpG estén asociados o no con el desarrollo de obesidad, hay que tener en cuenta el tejido analizado, la historia de obesidad, el fenotipo y los patrones de comportamiento alimentario de cada paciente, incluso de su familia. Asistiremos al incremento del número de nuevos estudios sobre posibles causas epigenéticas para la obesidad, lo que permitirá confirmar/descartar algunas de estas asociaciones y establecer nuevos modelos de susceptibilidad para la obesidad humana.

ESTUDIOS DE microRNAs COMO CAUSA DE OBESIDAD

La expresión génica en humanos se controla con precisión en la célula, con métodos muy específicos cuyas condiciones se adecuan o adaptan temporalmente. Los denominados microRNAs (miRNAs) han irrumpido en el campo de la investigación de la enfermedad en humanos, cuando su descubrimiento evidenció un método de regulación génica de extraordinaria relevancia. Los microARN (miARN) son ARNs cortos (21 a 25 nucleótidos de longitud) de cadena simple, no codificantes de proteínas, que regulan la expresión génica post-transcripcional mediante su unión complementaria a la región 3 'no traducida (3' UTR) de los ARNm diana.

Su posible implicación en el desarrollo de la obesidad se sugirió casi inmediatamente, y la expresión diferencial de un conjunto de miRNAs ya se ha descrito asociada al proceso de diferenciación de los adipocitos. Otros se han relacionado con fenotipos específicos de los adipocitos, y con parámetros de obesidad. Ya se ha sugerido la utilidad de algunos de los miRNAs identificados como marcadores biológicos para la obesidad, habiéndose definido los mecanismos moleculares por los que conducen a la enfermedad. Sin embargo, estas líneas de investigación requieren de más estudios antes de asegurar los mecanismos de regulación de la expresión génica que inducen el desarrollo de la obesidad.

RESULTADOS DEL CASO CLÍNICO

El estudio genético de susceptibilidad a obesidad se inició con la búsqueda de variantes de

capacidad funcional en el gen implicado en el mayor porcentaje de casos familiares de obesidades de patrón mendeliano sin dismorfología ni discapacidad intelectual asociadas. Llega a ser la base molecular de hasta el 5 % de los casos recopilados en series de pacientes bien seleccionados en base a sus antecedentes personales y familiares. Se llevó a cabo mediante la secuenciación Sanger del único exón y extremos flanqueantes del gen MC4R, en el paciente índice. Dicho gen se considera de alta susceptibilidad a la enfermedad y acumula mutaciones y variantes funcionales cuyo impacto de ha detallado rigurosamente en familias con gran sobrepeso en diferentes poblaciones. Aunque se considera de patrón de herencia recesivo, ha demostrado su capacidad deletérea en portadores heterocigotos.

Se identificó la variante c.20G>A (GGA>GAA); p.R7H, rs142837166 en heterocigosis, incluida en la base de datos Human Genome Mutation Database (HGMD), de libre acceso (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/all.php#CM050064>) con código CM035774 (11). El estudio de segregación de la variante en la familia detectó que su hermano menor (IMC 26,84) también era portador y su otro hermano, con un peso mantenido en percentiles 25 a 35 %, resultó negativo. (Figura 1)

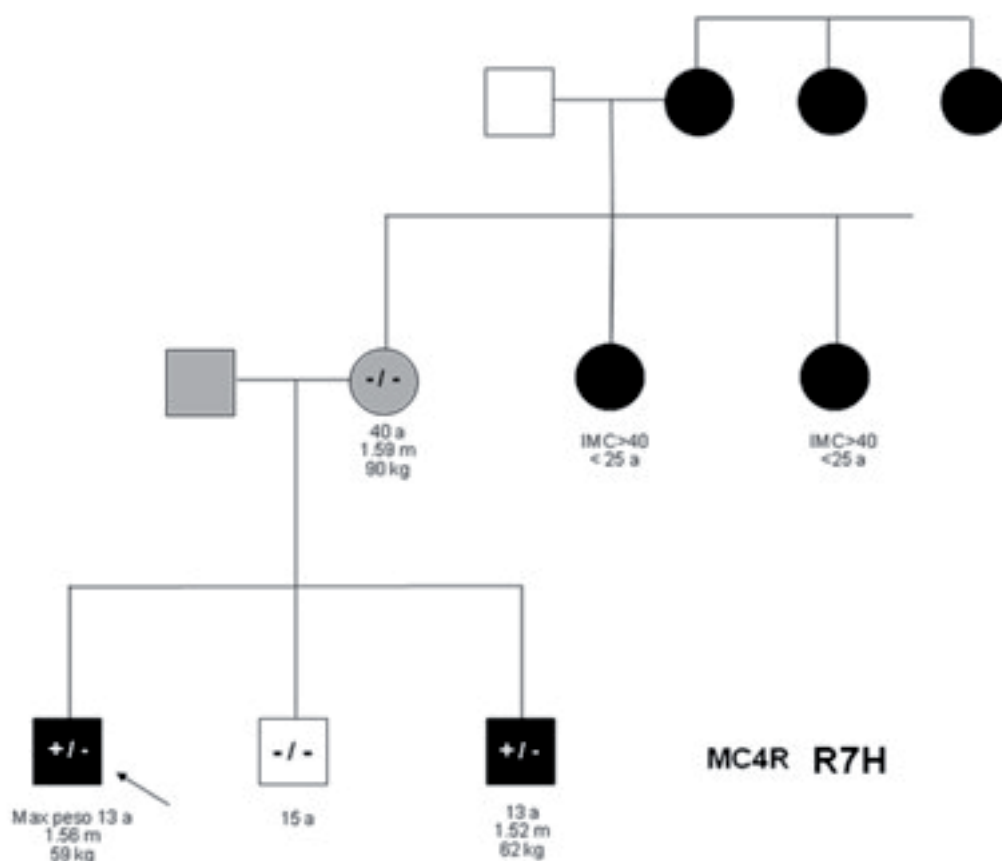


Figura 1. Árbol familiar de la familia portadora de la mutación p.R7H en el gen MC4R. Los individuos coloreados en negro alcanzaron pesos superiores al percentil 95 en edad infantil e IMC superior a 40 en edades adultas. El color gris indica la aparición de obesidad con pesos inferiores a los indicados previamente.

A pesar del sobrepeso evidente en la madre (de inicio 10 años después que el de sus hijos) y de la rama materna, se descartó que fuera portadora de la mutación. Se ofreció el estudio al padre y la familia paterna, pero no desearon participar.

La familia se derivó a seguimiento por especialistas en endocrinología, quienes solicitaron interconsulta a psiquiatría para ambos chicos portadores (a los 17 y 13 años respectivamente). En el hermano mayor se corroboró una bajada importante en el IMC pero una alteración del comportamiento alimentario, siendo diagnosticado de anorexia nerviosa. El hermano menor fue diagnosticado y tratado de trastorno de hiperactividad, asociado a un ascenso del IMC. La correlación fenotipo genotipo es de extrema importancia en estos casos, habiéndose conseguido en este caso un manejo clínico basado en evidencias científicas concretas y un tratamiento individualizado.

RESUMEN

La obesidad es una enfermedad poligénica y compleja, cuya prevalencia creciente ha impulsado el interés por describir y concretar el mayor porcentaje posible de sus causas predecibles. Se acepta que en su génesis y mantenimiento entran en juego numerosos factores genéticos y ambientales, de forma que la gran diversidad de fenotipos observados es el resultado de una relación multifactorial. Esto provoca que su estudio sea complejo y anuncia que su abordaje deberá ser individualizado según la causa predominante de la desregulación del peso. En relación a sus bases moleculares, el menor porcentaje de casos se asocia al efecto de un único gen (5 %) y hasta un 23 % de los fenotipos con obesidad severa, temprana y mantenida parece consecuencia de la interacción de varios genes y/o variantes genéticas de bajo a moderado riesgo. Estos grupos suman su efecto entre sí, configurando perfiles de riesgo genético que confieren mayor susceptibilidad a desarrollar obesidad extrema. El efecto que pueden tener factores epigenéticos y modificaciones en los microRNAs y por tanto en la expresión génica, todavía se encuentran en fase de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

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;20:501-6.

Dina C, Meyre D, Gallina S, et al. Variation in FTO contributes to childhood obesity and severe adult obesity. *Nat Genet* 2007;39:724-6.

Farooqui IS, O'Rahilly Stephen. Genetics of obesity in humans. *Endocrine Reviews*. 2006;27(7):710-8.

Handel AE, Ebers GC, Ramagopalan SV. Epigenetics: molecular mechanisms and implications for disease. *Trends Mol Med* 2010;16:7-16.

Holder JL, Butte NF, Zinn AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Hum Mol Genet*. 2000 Jan 1; 9 (1), 101-8.

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

O'Rahilly S, Farooqui IS. Human obesity: a heritable neurobehavioral disorder that is highly sensitive to environmental conditions. *Diabetes*. 2008; 57:2905-10.

Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel J, Argyropoulos G, Wats B, Perusse L, Bouchard C. The human obesity Gene Map. *Obesity*. 2006;14:529-624.

Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nat Genet*. 2010 Nov;42(11):937-48.

Yeo GS, Connie Hung CC, Rochford J, Keogh J et al. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci*. 2004;7(11):1187-9.

Yeo GS, Farooqui IS, Aminian S, Hasall DJ, Satanhope RG, O'Rahilly S. A frameshift mutation in MC4R is associated with dominantly inherited human obesity. *Nature Genet*. 1998;20:111-12

FORMACIÓN CONTINUADA EN GENÉTICA COMISION DE GENETICA MOLECULAR

Josep Oriola Ambrós, Ana M^a Sánchez de Abajo, Atocha Romero (*coordinadora del curso*), Begoña Ezquieta, Carmen Cañadas, Concha Alonso, Cristina Torreira Banzas, Jesús Molano, María Arruebo Muñio, María Santamaría González, Orland Diez, Pilar Carrasco Salas

ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, MC. Villà

ISSN 1887-6463 - Noviembre 2014 (recibido para su publicación Octubre 2014)