

BÚSQUEDA DE PERFILES GENÉTICOS DE SUSCEPTIBILIDAD HEREDADA A OBESIDAD SEVERA

SEARCHING FOR GENETIC RISK PROFILES FOR SEVERE OVERWEIGHT

Raquel Rodríguez-López^{1,4}, David Albuquerque do Santos^{2,4}
y Fátima Gimeno Ferrer^{3,4}

¹Facultativo especialista en Bioquímica y adjunto responsable del Laboratorio de Genética, Médico

²Investigador posdoctoral del Laboratorio de Genética. Antropólogo. Académico Corresponsal por el Accésit del Premio del Colegio Oficial de Veterinarios de Valladolid en el Concurso de Premios de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid 2018

³Investigador predoctoral del Laboratorio de Genética. Bioquímica. Académica Corresponsal por el Premio de Colegio Oficial de Médicos de Valladolid en el Concurso de Premios de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid 2017

⁴Consortio Hospital General Universitario de Valencia (CHGUV). Servicio de Análisis Clínicos, Laboratorio de Genética

Planta Baja del Pabellón A del CHGUV, Avenida de las tres cruces nº2,
CP 46014, Valencia. Teléfono 963131800 (ext.437317)
rodriguez_raqlop@gva.es

Conferencia Impartida el día 2 de marzo de 2018 en la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid.

An Real Acad Med Cir Vall 2018; 55: 59-69

RESUMEN.

La obesidad es considerada en la actualidad como una epidemia mundial de una enfermedad crónica que genera una acumulación anormal o excesiva de grasa, que en un porcentaje importante de los pacientes aparece desde edades muy tempranas y se mantiene gran parte de la vida. Además de los costes directos e indirectos que ocasiona, supone un gravísimo perjuicio para la calidad de vida y la salud de los individuos afectados. De manera general, se admite ampliamente que tanto los genes como el medio ambiente participan en la constitución y el mantenimiento del peso corporal. Se ha estimado que los factores hereditarios participan entre el 40 y el 70% de la susceptibilidad individual para la aparición

de la obesidad. Sin embargo, nuestro conocimiento acerca de las bases genéticas asociadas al desarrollo de un sobrepeso grave e intratable, sigue siendo ínfimo. Nuestro Grupo del Laboratorio de Genómica de la Fundación Investigación Hospital General Universitario de Valencia, tiene la oportunidad de presentar nuestra principal línea de investigación al conjunto de los académicos, colaboradores y asistentes de la Real Academia de Medicina de Valladolid. La posibilidad de exponer y recibir la opinión de un conjunto tan multidisciplinar de profesionales de gran experiencia en el ámbito sanitario, nos ha permitido contrastar la estrategia que hemos diseñado para dirigir nuestra actividad en el estudio e identificación de la predisposición genética a la obesidad. Mantenemos desde hace ya una década, el objetivo firme de demostrar y caracterizar la existencia de perfiles heredados y transmisibles que predisponen desde la primera infancia a desarrollar un aspecto físico cuya principal característica es el sobrepeso grave.

Palabras clave: Obesidad, monogénica, sindrómica, no sindrómica, poligénica.

ABSTRACT.

Obesity is considered today as a global epidemic of a chronic disease that generates an abnormal or excessive accumulation of fat, which in a significant percentage of patients appears from very early ages and a large part of life is maintained. In addition to the direct and indirect costs that it causes, it is a serious prejudice to the quality of life and health of the individuals affected. In general, it is widely accepted that both genes and the environment participate in the constitution and maintenance of body weight. It has been estimated that hereditary factors participate between 40 and 70% of individual susceptibility to the onset of obesity. However, our knowledge about the genetic bases associated with the development of a serious and intractable overweight, remains negligible. Our Group of the Genomics Laboratory of the Research Foundation of the General University Hospital of Valencia, has the opportunity to present our main line of research to all the academics, collaborators and assistants of the Royal Academy of Medicine of Valladolid. The possibility of presenting and receiving the opinion of such a multidisciplinary team of professionals with great experience in the health field, has allowed us to contrast the strategy we have designed to direct our activity in the study and identification of the genetic predisposition to obesity. We have maintained for a decade, the firm objective of demonstrating and characterizing the existence of inherited and transmissible profiles that predispose from early childhood to develop a physical aspect whose main characteristic is serious overweight.

Key words: Obesity, Monogenic, Syndromic, Non-syndromic, Poligenic.

INTRODUCCIÓN

La obesidad es uno de los mayores desafíos de salud pública, cuya prevalencia mundial ha ido aumentando. Resulta evidente la ganancia de peso progresiva en adultos, con un incremento en el Índice de Masa Corporal (IMC) medio de 21,7kg/m² en 1975 a 24,2kg/m² en 2014 entre varones. Se calcula que la prevalencia de la obesidad superará el 21% en las mujeres en 2025. El sobrepeso grave es una patología compleja que surge de la combinación de factores genéticos y ambientales, por lo que su abordaje en ámbitos sanitarios de excelencia debe estar orientado a la mejora de la calidad de vida de estos pacientes, en cuanto al peso, así como a las co-morbilidades asociadas a este exceso de grasa, destacando las patologías cardíacas (hipertensión, arritmias, cardiopatías), diabetes y apnea del sueño. La creciente sensibilización por la problemática de la insalubridad de la alimentación a nivel mundial, unida a las tendencias enfocadas a la mejora de la salud pública y la lucha por un envejecimiento sin patologías crónicas, ha impulsado la sensibilización por instaurar en la sociedad hábitos saludables relacionados con una actividad física constante, ordenación del sueño, así como la educación y control de la alimentación; estas líneas constituyen actualmente las estrategias fundamentales de los organismos públicos para afrontar la lucha contra la obesidad.

Desde un punto de vista genético, la obesidad se clasifica en tres tipos: I. *sindrómica* (obesidad manifestada con discapacidad intelectual, dismorfología facial y/o malformaciones congénitas cuya etiopatología se asocia, o bien a un síndrome conocido, o bien a un origen desconocido), II. *monogénica* (causadas por la presencia de mutaciones en uno de los genes que participan en el control hipotalámico de la saciedad, generando tanto fenotipos no sindrómicos como sindrómicos) y III. *poligénica* (perfiles de riesgo heredables generados por la combinación y acumulación de variantes de baja susceptibilidad).

Esta perspectiva del sobrepeso basada en las bases moleculares que actualmente se aceptan como implicadas, permite clasificar el global de individuos afectados en diferentes tipos de obesidad: *monogénica no sindrómica*, *monogénica sindrómica*, *sindrómica con etiología desconocida*, *poligénica no sindrómica* y *poligénica sindrómica*. Del enorme esfuerzo científico realizado en este ámbito, han sido los últimos estudios en series de familias afectadas los que han identificado tanto causas monogénicas como poligénicas de obesidad (*sindrómica* y *no sindrómica*). Sus conclusiones han puesto de manifiesto la existencia de alteraciones genéticas de mayor riesgo al sobrepeso grave en todo tipo de pacientes. Esto nos ha hecho pensar que la asociación de una entidad tan heterogénea como la obesidad, se torna extraordinariamente compleja en el marco del sistema sanitario establecido cuando se combina con otras entidades también de alta complejidad como es la discapacidad intelectual. Todo ello nos ha llevado a

plantear nuestras líneas de trabajo siempre en el ámbito de los estudios familiares, considerando que ello permite analizar y manejar con mayor precisión su evidente heredabilidad, y su diversa correlación genotipo-fenotipo. El objetivo final siempre persigue la definición de perfiles genéticos de alto riesgo cuyo control permita instaurar programas de prevención primaria de alta precisión, buscando llevar a cabo una medicina en el ámbito de la investigación traslacional que resulta clave para esta patología. Grupos multidisciplinarios de alta especialización en esta disciplina y con planteamientos similares, han desarrollado servicios de atención a familias con obesidad mórbida de alta sofisticación; el Servicio de endocrinología del Hospital de Addenbrooke's es un magnífico ejemplo, que ya tiene algunas iniciativas similares en nuestro país. La enorme ineficacia que han demostrado los planes de prevención establecidos para el manejo del incremento de sobrepeso en las sociedades más avanzadas, ha puesto de manifiesto que la única opción real para esta patología cuya cura es inferior a la del cáncer, es la prevención primaria. La principal dificultad es el gran número de factores que influyen en su desarrollo ⁽¹⁾.

Los genes que han demostrado mayor asociación con el exceso de la acumulación de grasa, actúan sobre el control hipotalámico de la saciedad, cuya mutación o alteración citogenética genera una hiperfagia asociada con una ansiedad manifiesta ante la restricción de comida. Esta realidad resulta mucho más evidente en los individuos que además están afectados de discapacidad intelectual, dado que están desprovistos de los mecanismos de contención y control que en una persona obesa suelen tener algún efecto compensador.

Los principales genes descritos hasta el momento como causales de una obesidad monogénica no sindrómica son LEP, LEPR, POMC, PCSK1, MC4R, TUB, DYRK1B y CEP19, mientras que los que se han descrito como genes de obesidad monogénica sindrómica son POU3F2, MRAP2, SH2B1, SIM1, NTRK2 y BDNF.

La alteración de esta ruta funcional y su asociación con el sistema de opiáceos endógenos, ha evidenciado la dificultad del individuo para controlar una adicción al exceso de alimentación, la imposibilidad de la asistencia clínica rutinaria para medir el síntoma de la hiperfagia, así como la ineficacia generalizada de los tratamientos disponibles para combatir el amplio conjunto de patologías que se aúnan bajo la entidad de obesidad. El mínimo éxito del diseño de la mayoría de las dietas, basadas en la restricción calórica, no tienen en cuenta las conclusiones científicas ya aceptadas respecto a que la activación y control hormonal mediado inicialmente por la leptina, es esencial para conseguir el efecto anorexígeno generado tras la liberación de oxitocina y la β -oxidación de los ácidos grasos. A pesar de la gran cantidad de genes implicados en este control hormonal, solo 8 de cada 100 casos de obesidad es explicado por mutaciones en los genes

de obesidad monogénicas no sindrómica. Además, 5 de esos 8 casos (5% de los casos de obesidad) se explica por mutaciones en el gen MC4R, el más frecuentemente mutado en obesos a pesar de su gran conservación a lo largo de la historia evolutiva ^(2,3). El número de casos de obesidad sindrómica es aún menor, tanto con etiología desconocida como asociada a algún gen, representando el 1% del total de los casos de obesidad ⁽⁴⁾.

Se considera como la primera estrategia para el estudio de un paciente en el que los antecedentes personales y familiares hacen sospechar la existencia de una obesidad heredada, y por tanto familiar, es la secuenciación Sanger del gen MC4R. Técnicamente resulta extraordinariamente sencillo y barato, debido a su pequeño tamaño (1 exón) y a la estandarización de las técnicas de secuenciación en el ámbito sanitario. Sin embargo, algunos casos con claros criterios de obesidad monogénica no se pueden explicar con el análisis molecular de este gen, al resultar su estudio con un patrón molecular normal. Tras analizar un alto número de individuos en diferentes poblaciones españolas, hemos corroborado que es un gen con alta conservación que no presenta variantes genéticas polimórficas habitualmente. Debido a la gran cantidad de genes implicados en las rutas relacionadas con la aparición de fenotipos obesos (tanto sindrómicos como no sindrómicos), hoy en día en los estudios de obesidad se emplean tecnologías de secuenciación masiva, para aumentar la probabilidad de detectar la causa genética. Estas técnicas son la secuenciación de paneles de genes de alta susceptibilidad a obesidad, o bien la secuenciación del conjunto de genes OMIM, o bien la secuenciación de exoma completo, cuyas eficiencias se potencian cuando se asocian al análisis con array de genoma completo.

Esta última técnica es ampliamente utilizada en el algoritmo para el diagnóstico de la discapacidad intelectual ya que, como cariotipo molecular, permite la detección con alta resolución de variantes en el número de copias (CNVs), tanto ganancias como pérdidas de material genético. También permite la detección de regiones con pérdida de heterocigosidad, explicando el origen de la discapacidad en numerosos casos. Además, esta herramienta ha resultado de suficiente eficacia en el estudio de la obesidad, habiendo permitido detectar la existencia de haploinsuficiencia (deleciones) de genes cuya implicación en obesidad es conocida ⁽⁴⁾. La estandarización de su aplicación clínica ha resultado de enorme utilidad para la identificación de nuevos genes implicados en el desarrollo de obesidad, tanto asociada como no a discapacidad intelectual. Se ha demostrado que algunos individuos afectados son portadores de deleciones y/o duplicaciones causales de la aparición de rasgos físicos dismórficos, así como de otras que afectan a genes dosis-dependientes para la constitución del peso corporal (por ejemplo, infra-peso en el caso de ganancias y obesidad en el caso de pérdidas). Además de la capacidad de esta tecnología para identificar estas CNVs, tienen la sensibilidad

para poner en evidencia regiones en homocigosidad que puedan incluir genes de herencia recesiva; estos hallazgos permiten sospechar que el paciente y algunos de sus familiares pudieran ser portadores de mutaciones causales de obesidad, en individuos con cualquier otro tipo de características. En líneas generales, los arrays de genoma completo constituyen actualmente una tecnología clave para el posible diagnóstico de la discapacidad (asociada o no a obesidad) y para encontrar CNVs implicadas en otros signos y síntomas como la obesidad. Su estudio pormenorizado y en amplias series de pacientes, está permitiendo en los últimos años una caracterización de calidad creciente de análisis de correlación genotipo-fenotipo. Esta estrategia ha supuesto un avance de extrema calidad para el ejercicio de la medicina de precisión; su evolución será fundamental para prevenir las co-morbilidades que se esperan asociadas a grupos de pacientes afectados con estas entidades tan heterogéneas y/o su combinación. La principal ventaja de los arrays de genoma completo es que ofrecen una comparativa con bases de datos de CNVs descritas en población general (polimórficas) y en pacientes sindrómicos (causales), mejorando la clasificación de CNVs detectadas en los pacientes para ayudar a la asociación con una característica fenotípica (como el desarrollo de sobrepeso) y además asociarla al conjunto de signos y síntomas que constituyen la descripción exhaustiva de un fenotipo, tanto no sindrómico como sindrómicos. El dato más importante lo constituye la validación de la frecuencia de las CNVs detectadas en población general y en el conjunto de pacientes, sabiendo que su capacidad deletérea se evalúa dependiendo de si se ha descrito o no en población general ^(5, 6).

Hablando de las co-morbilidades que pueden desarrollar los pacientes con obesidad, tanto los pacientes con fenotipos no sindrómicos como sindrómicos, se sabe que pueden desarrollar importantes patologías cardíacas debido a la acumulación vascular de grasa y a la ineficiencia funcional asociada; presentan habitualmente problemas en el metabolismo de la glucosa, desarrollando resistencia a la insulina o incluso diabetes tipo II. Padecen habitualmente apnea del sueño por la acumulación de grasa en la zona de las vías respiratorias, principalmente por el cuello, y alteraciones del sistema inmune, habiendo una inflamación persistente. En muchos de los pacientes estas co-morbilidades se pueden reducir, intentando bajar el peso para mejorar su calidad de vida. Sin embargo, en los pacientes con mutaciones causales de obesidad es muy complicado tratar el establecimiento del exceso de peso y evitar las complicaciones asociadas, de ahí que sea clave identificar a los individuos portadores de perfiles genéticos de alto riesgo. Su identificación y descripción pretende actuar con programas de prevención primaria, mucho más eficiente, y secundaria mediante un asesoramiento personalizado. También es esencial valorar el efecto contrario, es decir, definir cómo afectan las mutaciones de alta susceptibilidad a patologías aparecidas en el contexto del

sobrepeso grave (cardiopatías como la hipertrofia miocárdica) en el pronóstico de los individuos obesos, así como valorar si hay pacientes con mutaciones para ambas patologías y cómo es el efecto combinado de ambas mutaciones.

Nuestro Grupo también colabora con investigadores que centran sus proyectos en el estudio de los efectos de los genes de susceptibilidad relacionados con sobrepeso grave, en las alteraciones del comportamiento alimentario. El diseño de análisis de asociación mediante casos y controles, de las variantes genéticas de estos genes entre individuos afectados de anorexia, bulimia y/o otros trastornos relacionados con alteraciones del eje del control hipotalámico de la saciedad, han demostrado la relación entre la etiología molecular de la obesidad y los fenómenos adictivos en relación a la alimentación ^(7, 8).

Así pues, el proyecto desarrollado por nuestro Grupo, lleva a cabo el abordaje de la búsqueda de bases genéticas de susceptibilidad heredada a obesidad, tanto no sindrómica como sindrómica, haciendo una correlación genotipo-fenotipo en ambos grupos de pacientes.

En el caso del análisis de las series de individuos afectados de obesidad no sindrómica, el estudio se realiza con pacientes que presentan obesidad mórbida o la hayan presentado anteriormente (algunos operados de cirugía bariátrica previamente). Estos pacientes con sobrepeso grave pertenecen a familias de alto riesgo, con al menos 3 miembros de primer y/o segundo grado con obesidad, además de haber desarrollado la obesidad desde la infancia y haberse mantenido la mayor parte de su vida (a no ser que hayan sido intervenidos de cirugía bariátrica). Todos ellos proceden de los Servicios de Endocrinología y Nutrición, Cirugía Bariátrica y/o Cardiología/Cirugía Cardiovascular de nuestro centro hospitalario y otros Centros hospitalarios de características similares que también colaboran con nosotros. Incluimos en el estudio a aquellos pacientes que son considerados individuos candidatos a estudio de los genes de susceptibilidad monogénica, porque sus antecedentes personales y familiares cumplen los criterios de riesgo establecidos.

A todos los pacientes se les realiza un árbol genealógico, se les solicitan datos para completar cuestionarios de hábitos alimenticios y de salud, saciedad, co-morbilidades, procedencia geográfica familiar y posible consanguinidad. En todos ellos se recopilan datos del conjunto de parámetros analíticos realizados (colesterol, HLD, LDL, glucosa, cortisol, urea, proteína C reactiva), y se les informa ampliamente del estudio genético propuesto antes de solicitarles la firma de consentimiento informado. A todos los pacientes que acceden a participar se les realiza una extracción de sangre en tubo con EDTA y en un tubo para suero sin aditivos (congelado para posibles estudios futuros). A partir del tubo con EDTA se realiza extracción de ADN y secuenciación Sanger de las regiones promotoras, regiones codificantes (exones) y flanqueantes a los exones de los genes de alta

susceptibilidad MC4R y LEPR. En los individuos cuyo resultado de estos genes haya resultado sin hallazgos, y que presentan un fenotipo obeso extremo y normalmente asociado con antecedentes familiares muy graves, llevamos a cabo el análisis de la secuenciación masiva del exoma completo. Tras el análisis de los cromatogramas de secuenciación y (en estos últimos casos) de los datos brutos obtenidos a partir de la plataforma de secuenciación masiva, las variantes genéticas detectadas se valoran con softwares de predicción para decidir su capacidad deletérea o benigna. A los pacientes portadores de variantes de baja frecuencia y/o de variantes consideradas posibles mutaciones, se les ofrecerá llevar a cabo la segregación familiar de estos cambios, para confirmar o descartar su asociación con el desarrollo de la obesidad extrema en la familia. En función de los resultados de variantes, se podrá llevar a cabo la caracterización funcional de las variantes, así como un perfil de expresión de genes asociados.

También se llevará a cabo en estudio casos y controles de la posible asociación de SNPs en LEPR con obesidad poligénica y/o con otras características, como la relación del cambio con identificación rs6673324 con niveles más elevados de proteína C reactiva (marcador de inflamación de gran interés debido a las consideraciones de la obesidad como patología de origen inflamatorio). También estamos valorado la relación del cambio rs1137101 con la aparición de apnea del sueño en el paciente, entre otras de las co-morbilidades más frecuentes. Algunos de los pacientes incluidos en el estudio, los derivados de las unidades de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, presentan cardiopatía hipertrofia y/o dilatada, siendo portadores de mutaciones causales en ellos y otros familiares de estas patologías; son genes de susceptibilidad recurrentes el gen MYH7 y MYBPC3. Hemos considerado esencial el estudio de la interacción de estas mutaciones con posibles causas de susceptibilidad genética a obesidad.

Los pacientes con resultado negativo en los estudios genéticos detallados previamente, se incluyen en las series en las que realizamos estudios masivos de casos y controles para el genotipo a gran escala de SNPs seleccionados como “SNPs llave”, como estrategia principal de búsqueda de variantes de bajo a moderado riesgo a obesidad; de sus combinaciones se deriva la descripción de perfiles de riesgo poligénicos a obesidad, de considerable distribución entre la población general. Esta línea es la base de nuestros proyectos de investigación sucesivos de los llevados a cabo en el laboratorio ^(9, 10, 11, 12, 13).

Los pacientes atendidos por padecer obesidad sindrómica, principalmente en casos con etiología desconocida, se incluyen en la serie pacientes con discapacidad intelectual, dismorfología facial y/o malformaciones congénitas con y sin obesidad; esta serie constituye otro conjunto preparado para análisis de casos y controles en este ámbito. Son pacientes principalmente procedentes de los Servicios de Pediatría o de Neurología de adultos. A estos pacientes se les hace una

valoración fenotípica y somatométrica (para valorar el infrapeso, normopeso, sobrepeso y obesidad) en sus Servicios, y se les hace un array de genoma completo para diagnóstico del origen de su discapacidad. La condición imprescindible previa es la firma del consentimiento informado por parte de los padres, para el diagnóstico y el posterior uso de los datos del array para estudio de asociación de obesidad sindrómica. Tras el primer diagnóstico por parte de los profesionales sanitarios, el dato bruto del array se utiliza para buscar CNVs no detectadas en población general que puedan explicar la obesidad desarrollada en el marco de la discapacidad intelectual que padecen. Los resultados obtenidos proponen nuevas regiones cromosómicas candidatas a participar en el desarrollo de estos fenotipos. Tras la búsqueda de las variantes, se realiza su caracterización exhaustiva, estudiando los genes que abarcan y el posible papel que puedan desempeñar para el origen de tales fenotipos. Esta estrategia está permitiendo proponer un algoritmo diagnóstico nuevo, revisado y actualizado, del diagnóstico de la obesidad sindrómica. También está definiendo un mapa cromosómico de las nuevas regiones de susceptibilidad a obesidad sindrómica, tanto confirmar las ya planteadas como proponer nuevas. El potencial de los arrays es tal que favorece también la detección de CVNs asociadas a otras características fenotípicas, como los problemas de corazón típicos de muchos de estos pacientes, hipotonía, epilepsia... planteando el mismo tipo de análisis para buscar nuevos genes y regiones cromosómicas implicadas en el desarrollo de cada signo/síntoma clínico. El objetivo es de nuevo ayudar a predecir y prevenir las comorbilidades posibles en estos pacientes de difícil manejo y con alta carga familiar. En función de los resultados obtenidos se podrá plantear la realización de estudios funcionales y la segregación familiar de variantes.

En conclusión, el estudio integrado y multidisciplinar de la obesidad considerando parámetros analíticos, médicos, familiares y genéticos, resulta ya esencial para el abordaje de esta patología. La tendencia global es la modernización, actualización y estandarización de los procesos diagnósticos que pretenden el abordaje asistencial de todos estos pacientes desde la óptica de la denominada medicina de precisión. Se ha demostrado que la obesidad es una de las entidades de más difícil tratamiento, manejo, previsión y cura. El tratamiento de los pacientes como casos aislados, sin tener en cuenta la posible implicación genética en pacientes portadores de mutaciones, así como los diversos efectos sumatorios que subyacen en la etiología de la mayoría de los pacientes, hace más complejo e ineficiente su manejo clínico. Estas circunstancias son aún más evidentes en el caso de los pacientes sindrómicos cuyo principal síntoma asociado es la obesidad grave; es evidente que en ellos el tratamiento es aún más complicado, y su ineficacia se suma a las graves complicaciones que su condición les suele ocasionar a lo largo de su vida.

Agradecemos a la Real Academia de Medicina de Valladolid, el acogimiento y consideración a nuestro trabajo, las aportaciones y comentarios de sus académicos a nuestros planteamientos, y la oportunidad de divulgar nuestro proyecto de obesidad, aquí expuesto. Tras una década centrados en su desarrollo, nuestro proyecto muestra en esta anualidad un gran potencial para la investigación clínica y traslacional. Su ejecución nos ha permitido y permite mantenernos activos en la constante formación de nuestro equipo en el constante desarrollo de nuevas técnicas de análisis genético, evolución de la metodología de análisis bioinformático, así como de la implementación de las nuevas disciplinas de las técnicas ómicas; se pretende la potenciación final del conjunto de los resultados obtenidos, consiguiendo la integración del conjunto de datos existentes de cada paciente, en las series completas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albuquerque do Santos D, Stice E, Rodríguez López R, Manco L, Nobrega C. Current review of genetics of human obesity: from molecular mechanisms to an evolutionary perspective. *Molecular genetics and genomics*. 290 - 4, pp. 1191 - 1221. 08/03/2015, <<http://link.springer.com/journal/438>>.
2. Albuquerque D, Estévez MN, Víbora PB, Giralt PS, Balsera AM, Cortés PG, López MJ, Luego LM, Gervasini G, Hernández SB, Arroyo-Díez J, Vacas MA, Nóbrega C, Manco L, Rodríguez-López R. Novel variants in the MC4R and LEPR genes among severely obese children from the Iberian population. *Annals of human genetics*. 78 - 3, pp. 195 - 207. <[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1469-1809](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1469-1809)>.
3. Albuquerque D, Nóbrega C, Rodríguez-López R, Manco L. Association study of common polymorphisms in MSRA, TFAP2B, MC4R, NRXN3, PPARGC1A, TMEM18, SEC16B, HOXB5 and OLFM4 genes with obesity-related traits among Portuguese children. *Journal of human genetics*. 59 - 6, pp. 307 - 313. <<http://www.nature.com/jhg/archive/index.html>>.
4. Gamero-Villaruel C, Gordillo I, Carrillo JA, García-Herráiz A, Flores I, Jiménez M, Monge M, Rodríguez-López R, Gervasini G. BDNF genetic variability modulates psychopathological symptoms in patients with eating disorders. *European child & adolescent psychiatry*. 23 - 8, pp. 669 - 679. 2010, <<http://link.springer.com/journal/787>>.
5. Rodríguez-López R, Pérez JM, Balsera AM, Rodríguez GG, Moreno TH, García de Cáceres M, Serrano MG, Freijo FC, Ruiz JR, Angueira FB, Pérez PM, Estévez MN, Gómez EG. The modifier effect of the BDNF gene in the phenotype of the WAGRO syndrome. *GENE*. 23 - 8, pp. 669 - 679. <<http://sciencedirect.com/science/journal/03781119>>.

6. Gimeno Ferrer F, Albuquerque do Santos D, Raparaz Andrade A, Torreira Banzas C, Guzmán Luján C, Ballesteros Cogollos V, Aleu Perez-Agramunt M, Marcaida Benito G, Galán Gómez E, Quintela E, Rodríguez López R. The effect of copy number variations in chromosome 16p on body weight in patients with intellectual disability. *Journal of Human Genetics*. Nature, 05/12/2018.
7. Gamero Villaroel C, González García LM, Rodríguez López R, Albuquerque do Santos D, García Herráiz A, Carrillo JA, Flores I, Gervasini G. Influence of TFAP2B and KCTD15 genetic variability on personality dimensions in anorexia and bulimia nervosa. *Behavioral Sciences*. 7 - 9. 27/07/2017.
8. Gamero Villares C, Rodríguez López R, Jiménez M, Carrillo JA, García Herraiz A, Albuquerque do Santos D, Flores I, Gervasini G. Melanocortin-4 receptor gene variants are not associated with binge-eating behavior in nonobese patients with eating disorders. *Psychiatric Genetics*. 25 - 1, pp. 35 - 38. 01/02/2015, <DOI:10.1097/YPG.0000000000000065>.
9. Albuquerque do Santos D, González LM, Gimeno Ferrer F, Bruna M, Sánchez C, Marcaida G, Rodríguez-López R, Manco L. Association study of six single nucleotide polymorphisms with obesity in two independent Iberian samples. *Meta Gene*, pp. 17 - 22. <<https://doi.org/10.1016/j.mgene.2018.04.006>>.
10. Albuquerque do Santos D, Manco L, González García LM, Gervasini G, Marcaida Benito G, González Ruiz JR, Rodríguez López R. Polymorphisms in the SRNPN gene are associated with obesity susceptibility among Spanish population. *The Journal of Gene Medicine*. doi: 10.1002/jgm.295, John Wiley & Sons, Inc., 07/04/2017.
11. González JR, Núñez Estévez M, San Giralt P, Cáceres A, Pérez LM, González-Carpio M, Ballester F, Sunyer J, Rodríguez-López R. Genetic risk profiles for a childhood with severe overweight. *Pediatric obesity*. 9 - 4, pp. 272 - 280. <[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)2047-6310](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)2047-6310)>.
12. González JR, González-Carpio M, Hernández-Sáez R, Serrano Vargas V, Torres Hidalgo G, Rubio-Rodrigo M, García-Nogales A, Núñez Estévez M, Luengo Pérez LM, Rodríguez-López R. FTO risk haplotype among early onset and severe obesity cases in a population of western Spain. *Obesity*. 20 - 4, pp. 909 - 915. <<http://europepmc.org/abstract/med/22030988>>.
13. Rodríguez-López R, González-Carpio M, Serrano MV, Torres G, García de Cáceres MT, Herrera T, Román A, Rubio M, Méndez P, Hernández-Sáez R, Núñez M, Luengo LM. Association of FTO gene polymorphisms and morbid obesity in the population of Extremadura (Spain). *Endocrinología y nutrición : órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*. 57 - 5, pp. 203 - 209. <<http://europepmc.org/abstract/med/20418190>>.