

Mutações MC4R e MC3R

ebook.ecog-obesity.eu/pt/clinicas-problemas-saude/mutacoes-mc4r-mc3r



Beatrice Dubern

Departamento de nutrição e gastroenterologia pediátrica
Hospital Trousseau
Paris
França

[Veja a biografia completa do autor](#)

Traduzido para Português pelo Grupo Nacional de Estudo e Investigação em Obesidade Pediátrica (GNEIOP). Tradutora: Helena Rios. Revisora: Lúcia Gomes.



Introdução

A via da leptina/melanocortina desempenha um papel fundamental no controlo hipotalâmico do aporte alimentar. Esta via é ativada após a libertação sistémica da adipocina leptina (LEP) e sua subsequente interação com o recetor da leptina (LEPR), localizado na superfície dos neurónios da região do núcleo arqueado do hipotálamo (figura 1).

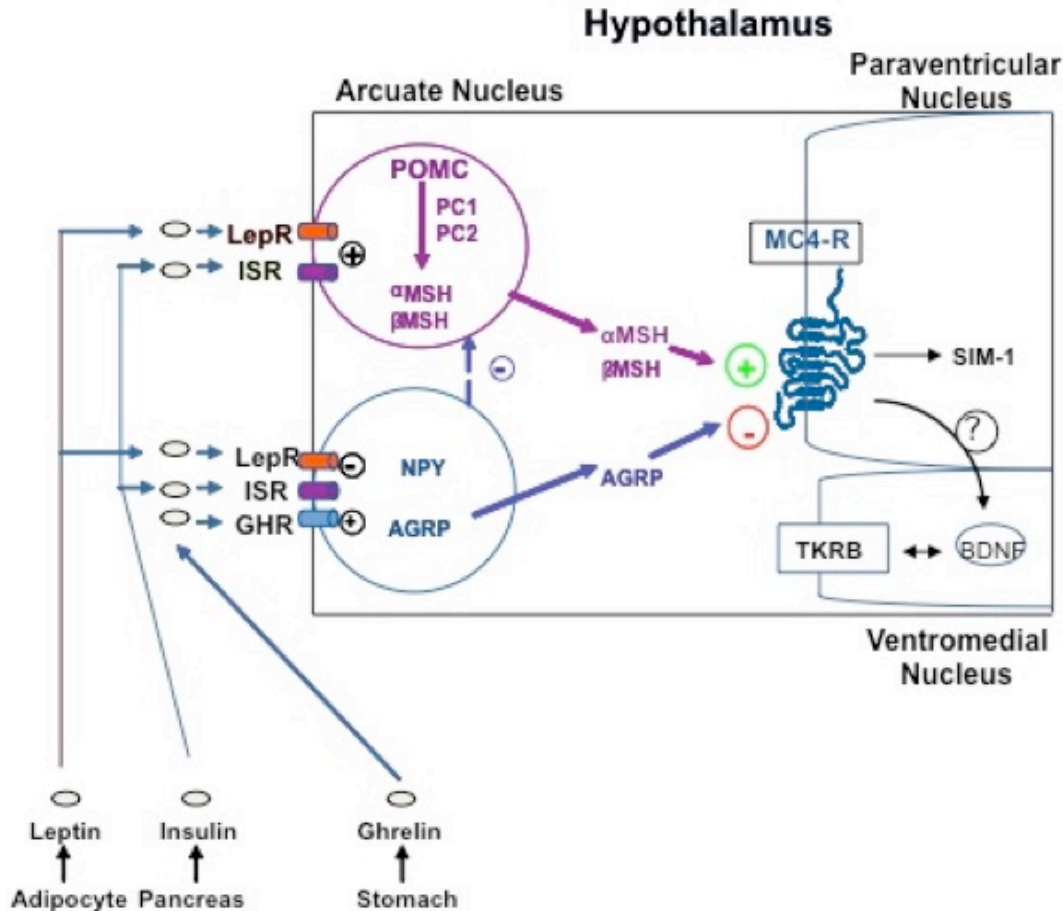


Figura 1: Via da leptina/melanocortina

As populações neuronais propagam o sinal de várias moléculas (leptina, insulina, grelina) de modo a controlar o apetite e a saciedade. Os neurónios POMC, situados no núcleo arqueado, são ativados pela leptina e pela insulina e produzem a hormona estimulante α -melanócito (α -MSH). Esta, por sua vez, ativa o receptor MC4R, situado no núcleo paraventricular, resultando num sinal de saciedade. O papel do SIM-1, BDNF e TKRB está ainda em investigação. Um grupo diferente de neurónios, que expressa NPY e AGRP, produz moléculas que atuam como potentes inibidores da via de sinalização MC4R. Várias mutações em genes envolvidos na via leptina/melanocortina são responsáveis por obesidade grave e precoce.

POMC: proopiomelanocortina; LepR: recetor da leptina; ISR: recetor da insulina; GHR: recetor da grelina; NPY: neuropeptídeo Y; AGRP: proteína relacionada ao agouti; SIM1: single-minded 1; BDNF: factor neurotrófico derivado do cérebro; TRKB: recetor da tirosina cinase; PC1 e 2: proconvertase 1 e 2.

Os sinais que regulam a saciedade e a homeostasia energética são então propagados pela via proopiomelanocortina (POMC), pelo transcrito relacionado com a cocaína e anfetamina (CART) e pelo sistema da melanocortina (1). Enquanto os neurónios POMC/CART sintetizam um péptido anorexigénico, a hormona estimulante do α -melanócito (α -MSH), um grupo distinto de neurónios expressam o neuropeptídeo orexigénico Y (NPY) e a proteína relacionada ao agouti (AGRP), que atuam como um potente inibidor dos recetores da melanocortina 3 (MC3R) e da melanocortina 4 (MC4R).

Foram descritos cinco recetores da melanocortina (MC1R a MC5R). Via MC2R, a adrenocorticotropina (ACTH), derivada dos neurónios POMC, é um fator chave no eixo adrenal à periferia. Na pele, via MC1R, as melanocortinas têm ação parácrina e desempenham um papel fundamental na pigmentação. Os MC3R e MC4R, expressos principalmente no hipotálamo, estão envolvidos no controlo do aporte alimentar. O MC4R, também se expressa noutros tecidos como o tecido erétil e está implicado na função erétil. Por fim, o MC5R pode ter papel na secreção de glândulas exócrinas (figura 2) (2).

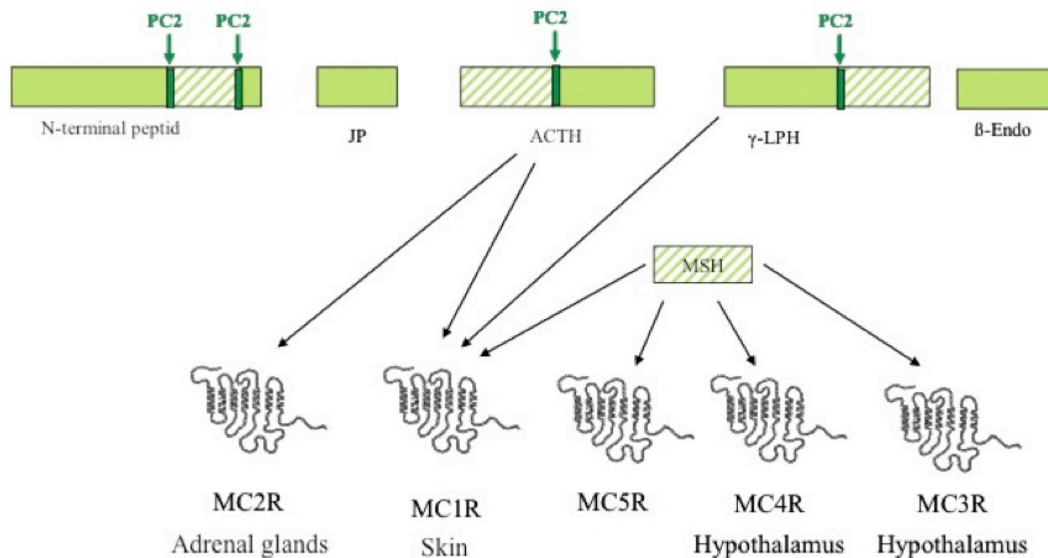


Figura 2: Papel dos 5 recetores da melanocortina ativados por peptídeos derivados da clivagem da proopiomelanocortina (POMC).

A adrenocorticotropina (ACTH) atua no MC2R e desempenha um papel fundamental no eixo adrenal. A ACTH, a γ -LPH (hormona γ -lipoproteína) e α -MSH desempenham um papel na pigmentação, via MC1R. A α -MSH e β -MSH provavelmente atuam no hipotálamo, via MC3R e MC4R. MC1R-5R: recetores da melanocortina 1 a 5; MSH: hormona estimulante dos melanócitos; PC2: proconvertase 2; JP: Peptídeo Joint; Endo- β : β -endorfinas.

Enquanto as mutações em genes humanos que codificam as proteínas envolvidas na via da leptina/melanocortina (LEP, LEPR, POMC, etc) originam obesidade grave e de início precoce, com aumento ponderal rápido e dramático logo após o nascimento, a obesidade ligada às mutações do MC3R e MC4R podem ser colocadas entre estas formas excepcionais de obesidade monogénica, com penetrância completa, e as formas poligénicas de obesidade comum (3).

Mutações MC4R

O recetor MC4R é uma proteína constituída por 332 aminoácidos, codificada por um único exão localizado no cromossoma 18q22 (4). O MC4R pertence a uma família de sete recetores transmembranares acoplados à proteína G, que transmitem o sinal por acoplamento à proteína G heterotrimérica e por activação da adenilato ciclase. O MC4R é expresso predominantemente nos núcleos hipotalâmicos envolvidos na regulação do aporte alimentar, integrando um sinal de saciedade fornecido pela α -MSH e um sinal antagonista (orexigénico) fornecido pela AGRP. A ativação do MC4R, por agonistas naturais ou farmacológicos, leva a diminuição na ingestão de alimentos. O seu papel no equilíbrio energético tem sido bem demonstrado em estudos com ratos (5). Os ratos que não possuem os dois alelos MC4R (MC4R $-/-$) desenvolvem obesidade grave enquanto os ratos heterozigóticos (MC4R $+/-$) mostram um fenótipo intermédio entre ratos MC4R $-/-$ e ratos selvagens.

a) Prevalência das mutações MC4R

Desde 1998, a avaliação genética sistemática do gene MC4R revelou que a obesidade ligada a este gene é a causa mais prevalente de obesidade oligogénica conhecida até à data. Esta mutação representa cerca de 2 a 3% da obesidade pediátrica e do adulto, atualmente com cerca de 200 mutações diferentes descritas em várias populações (europeus, norte-americanos e asiáticos) (3,6,7). As mutações incluem alterações *frameshift*, deleções *inframe nonsense* e *missense* e podem estar localizadas por todo o gene MC4R. A frequência acumulada de heterozigotos para estas mutações em indivíduos (extremamente) obesos é de aproximadamente 2-5% (6). Além disso, a frequência destes heterozigotos em controlos não obesos ou na população geral é cerca de 10 vezes inferior à frequência nas coortes dos doentes obesos (7,8).

Ao contrário das raras obesidades monogénicas, uma análise clínica meticulosa não detecta obesidade resultante de mutações MC4R devido à falta de fenótipo óbvio adicional. Em famílias com obesidade ligada ao MC4R, a obesidade tende a ter um modo de transmissão autossómico dominante, mas a penetrância da doença pode ser incompleta e a expressão clínica é variável (obesidade moderada a grave) dependendo de fatores ambientais e de outros fatores genéticos potencialmente moduladores (3,9,10).

Os homozigóticos ou heterozigóticos compostos de mutações MC4R são muito raros (11-13). Como se espera de uma condição dominante, a obesidade desenvolve-se precocemente e é mais grave do que nos heterozigotos, mas não exhibe nenhum fenótipo adicional relacionado. Nos heterozigóticos para mutações MC4R, o início e a gravidade da obesidade são variáveis e estão relacionados com a gravidade da alteração funcional causada pela mutação.

b) Fenótipo associado a mutações MC4R

O fenótipo dos portadores de mutações MC4R tem sido debatido. Muitos autores concordam que as mutações MC4R condicionam obesidade precoce. Os portadores destas mutações exibem aumento do crescimento linear, particularmente nos primeiros cinco anos de vida (14), mas só em casos raros os indivíduos serão mais altos na idade adulta (15,16). Esta tendência é frequentemente observada em crianças com sobrepeso e obesidade. A avaliação da composição corporal demonstrou aumento tanto da massa gorda como da massa magra (14-16). Um estudo realizado em crianças inglesas com mutações MC4R sugeriu aumento da sua densidade mineral óssea e do seu tamanho (14). Este potencial aumento da densidade óssea pode ser explicado, pelo menos em parte, por diminuição dos marcadores de reabsorção óssea no soro de pacientes homozigóticos e heterozigóticos para mutações MC4R (17,18).

As crianças obesas portadoras de mutações MC4R apresentam marcada hiperfagia que diminui com a idade, quando comparados com os seus irmãos (14). Em crianças e adultos, não foi encontrada nenhuma evidência sobre a diminuição da taxa metabólica. Também não foi confirmada (9,10,20) a associação entre a doença do comportamento alimentar *binge eating* e alterações da sequência do gene MC4R (19).

Os adultos portadores de mutações MC4R não têm um aumento da prevalência de diabetes ou de outras complicações da obesidade (8).

Em crianças do Reino Unido, a insulinemia em jejum mostrou ser significativamente mais elevada em portadores de mutações MC4R, particularmente antes dos 10 anos de idade, quando comparados com um grupo controlo compatível para idade, sexo e índice de massa corporal (14). Esta hiperinsulinemia não tem sido consistentemente observada em crianças (12,13) e em adultos (6,19). As mutações MC4R também foram associadas a um diminuído risco de hipertensão (21).

Por fim, em relação à função endócrina, o eixo hipotálamo-hipófise e o eixo reprodutivo (9,10,14) bem como a função tiroideia são normais em portadores de mutações MC4R.

c) Consequências funcionais *in vitro* de mutações MC4R

O papel das mutações MC4R nos casos de obesidade humana baseia-se em dois argumentos principais: na frequência de mutações MC4R em diferentes populações e nas suas consequências funcionais *in vitro*. Em primeiro lugar, as mutações MC4R são mais frequentes em populações obesas. As mutações funcionais também foram relatadas em indivíduos não obesos, mas com uma frequência significativamente menor (<1%) (8). Em segundo lugar, a investigação dos mecanismos moleculares pelos quais a perda de função de mutações MC4R causa obesidade sugeriu várias anomalias funcionais possíveis: expressão membranar anormal de MC4R, defeito na resposta agonista e disrupção no transporte intracelular desta proteína. Normalmente, após a união do ligando, a activação do recetor MC4R estimula a proteína G, conduzindo a um aumento subsequente nos níveis de AMPc; contudo, a produção de AMPc intracelular em resposta a péptidos α -MSH demonstrou uma ampla heterogeneidade na ativação dos diferentes mutantes MC4R, variando desde ativação normal ou parcial até uma ausência total na ativação (6,7,9,10). O defeito de transporte intracelular do recetor mutado, por retenção intracitoplasmática, tem sido descrito para a maioria das mutações MC4R encontradas na obesidade infantil (22), mas também em adultos (6,7). Este mecanismo explica a resposta prejudicada aos agonistas. Além disso, o MC4R tem uma atividade constitutiva, o que significa que tem uma atividade basal que não necessita da presença de um ligando, para o qual o péptido relacionado ao agouti (AGRP) actua como um agonista inverso (23). Na ausência do ligando, o MC4R tem uma acção inibitória na ingestão de alimentos. O estudo sistemático da atividade basal de algumas das mutações mostrou que uma alteração nessa atividade pode ser a única anomalia funcional encontrada, em particular nas mutações localizadas na parte extra-citoplasmática N-terminal do recetor (24). O sinal de saciedade fornecido pela atividade constitutiva do MC4R poderá ser necessário na regulação a longo prazo do balanço energético.

Atualmente aceita-se que as mutações MC4R causam obesidade por um mecanismo de haploinsuficiência e não por atividade dominante negativa. Embora sejam enfatizados os papéis de homo e heterodimerização na síntese e maturação da proteína G, alguns efeitos dominantes negativos das mutações MC4R não podem ser excluídos.

d) Abordagem dos portadores de mutações MC4R

A sequenciação direta do gene MC4R (1 exão) permite a deteção de mutações MC4R. Até à data, é questionável a deteção sistemática de mutações MC4R em indivíduos obesos com história familiar de obesidade.

Embora possa ter interesse o conhecimento da razão biológica (por exemplo: alteração da via da melanocortina) responsável pela maior susceptibilidade à obesidade em alguns indivíduos, não existe terapêutica específica disponível e a gravidade do fenótipo é altamente variável entre famílias portadoras de mutações MC4R. No entanto, o estudo molecular pode tornar-se necessário em poucos anos, no caso de surgirem fármacos específicos tais como agonistas de MC4R para detectar doentes que podem ser elegíveis para tratamento (25).

Até à data, não existe nenhum tratamento específico para indivíduos com mutação MC4R, para além de dieta equilibrada e atividade física. Contudo, é interessante que a atividade física possa ter um papel específico na modulação do fenótipo obeso no caso de anomalias MC4R. Nos ratos MC4R *-/-*, a atividade física regular é descrita como sendo mais eficiente para limitar o ganho de peso durante a vida quando comparado ao rato selvagem (26). Isto sugere o seu papel específico na abordagem da obesidade relacionada às mutações MC4R e possivelmente à prevenção do ganho de peso em indivíduos com mutação MC4R.

Por isso, devido ao seu importante papel na obesidade, o MC4R está a tornar-se um atrativo candidato a alvo farmacológico, sugerindo que a identificação e o desenho de ligandos ou peptídeos podem resolver o fenótipo causado pelo defeito molecular. Vários ligandos sintéticos foram testados *in vitro*, desde os clássicos peptídeos NDP-MSH até aos múltiplos tetrapeptídeos e pequenas moléculas agonistas MCR4R, com resultados variáveis (27,28). Contudo, a criação de ligandos enfrenta as preocupações normais da utilização de GPCRs e as dificuldades específicas relativas a possíveis efeitos secundários devido à expressão generalizada de MC4R no cérebro e ao papel já demonstrado do MC4R na função erétil (27,28).

A longo prazo, este tipo de tratamento deve ser avaliado em doentes heterozigotos com diminuição da atividade α -MSH, em protocolos de investigação clínica específica de modo a proporcionar um tratamento efetivo contra a obesidade, provavelmente em combinação com outras abordagens como a dieta e a atividade física. De facto, novos agonistas farmacológicos MC4R foram testados *in vitro*, restaurando a atividade normal de recetores mutados e ensaios pré-clínicos estão a decorrer (25). Assim, o tratamento com um agonista do MC4R altamente seletivo no modelo de primatas não humanos obesos resultou em diminuição da ingestão alimentar (35%), aumento do gasto energético total (14%) e perda de peso após 8 semanas de tratamento (13,5%). Nenhum efeito colateral, em particular na pressão arterial ou na frequência cardíaca, foi observado nesse estudo (29).

Atualmente, a cirurgia bariátrica é o único tratamento eficaz a longo prazo para a obesidade grave (30), usando diversos métodos cirúrgicos (*bypass* gástrico laparoscópico, banda gástrica ou gastrectomia em manga ou *sleeve*). Os dados sobre cirurgia bariátrica em indivíduos com obesidade genética são limitados e controversos. Em 4 pacientes heterozigóticos para mutações MC4R, a perda de peso após *bypass* gástrico Roux-en-Y foi idêntica à dos controlos sem mutações MC4R, sugerindo que a presença de mutação MC4R não deve influenciar a decisão de realizar a cirurgia (31). Estudos recentes confirmaram estes achados num grupo de adultos obesos (32,33). Em contraste, num adolescente com perda completa de função MC4R, a banda gástrica ajustável laparoscópica resultou na ausência de perda de peso a longo prazo (12 meses pós-operatório), sugerindo que a interrupção total da via da melanocortina pode não ser contrabalançada pela cirurgia bariátrica (34). Outros estudos sobre o efeito da cirurgia bariátrica em indivíduos com mutações MC4R são necessários.

Mutações MC3R

O MC3R, outro recetor ativado por peptídeos derivados do POMC, tem um papel complementar importante na regulação da homeostase energética em conjunto com o MC4R. De facto, os ratos deficientes em MC3R (MC3R *-/-*) têm aumento da massa gorda, redução da massa magra e maior eficiência alimentar do que os ratos selvagens, apesar de hipofágicos e mantendo taxas metabólicas normais (35). Nos seres humanos, faltam evidências de um papel causal das mutações MC3R. Várias mutações raras com alterações funcionais foram descritas como estando associadas à obesidade grave em crianças (36,37). Em adultos, algumas mutações MC3R, levando a alterações de aminoácidos no recetor, foram também descritas num grupo de 290 indivíduos obesos (38), mas a prevalência total de variantes

raras de MC3R não foi significativamente diferente entre as coortes de obesos graves e controles magros (39). Nenhum fenótipo específico de mutações MC3R foi identificado. Como os estudos de ligação são concordantes na presença de um gene de suscetibilidade para a obesidade humana no locus MC3R (20q13.2-13.3), são necessárias outras pesquisas epidemiológicas e funcionais sobre a importância das mutações MC3R e os seus efeitos combinados potenciais com outros genes no desenvolvimento da obesidade grave e precoce (39,40).

No que diz respeito ao tratamento de indivíduos portadores de mutações MC3R, poucos dados estão disponíveis. Num estudo, Santoro *et al*, encontraram que Thr6Lys e Val18Ile estavam associados com uma perda de peso diferencial em resposta a um balanço de energia negativo em crianças obesas (41). Em adultos, num ensaio randomizado de dieta hipoenergética com elevado teor *vs* baixo teor de gordura, a presença de mutações MC3R não teve impacto na evolução do peso (42). Não existem dados disponíveis sobre o efeito da cirurgia bariátrica.

Conclusões

O MC4R é reconhecido como o principal gene candidato para a obesidade humana devido ao seu papel central. A elevada frequência da mutação MC4R associada à obesidade mostra que esta pode ser considerada como a primeira causa de obesidade oligogênica entre as raras obesidades monogênicas (deficiência de leptina,...) e obesidades poligênicas, que são a forma mais comum. A implicação do MC3R na obesidade ainda é debatida e precisa ser confirmada. O desenvolvimento de agonistas MC4R num futuro próximo pode ser o primeiro exemplo de tratamento personalizado da obesidade e pode limitar indicações de cirurgia bariátrica em jovens.

Referências

1. Harrold, G. Williams. Melanocortin-4 receptors, beta-MSH and leptin: key elements in the satiety pathway. *Peptides* 2006;27:365-71.
2. Cone, RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci*, 2005;8:571-578.
3. Dubern B, Tounian p. Genetics of obesity. In: Braunschweig C and Fantuzzi G et coll., eds. *Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease – Second edition*, Springer, NY, 2014:169-186.
4. Gantz I, Miwa H, Konda Y, Shimoto Y, Tashiro T, Watson SJ, et al. Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *J Biol Chem* 1993;268(20):15174-9.
5. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, Dunmore JH, Fang Q, Berkemeier LR, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997;88(1):131-41.
6. Govaerts C, Srinivasan S, Shapiro A, Zhang S, Picard F, Clement K and al. Obesity-associated mutations in the melanocortin 4 receptor provide novel insights into its function. *Peptides* 2005;26:1909-19.
7. Choquet H, Meyre D. Molecular basis of obesity: current status and future prospects. *Curr Genomics* 2011; 12:154-168.
8. Hinney A, Volckmar AL, Knoll N. Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2013; 114:147-91.
9. Lubrano-Berthelier C, Dubern B, Lacorte JM, Picard F, Shapiro A, Zhang S and al. Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1811-8.
10. Hinney A, Bettecken T, Tarnow P, Brumm H, Reichwald K, Lichtner P and al. Prevalence, spectrum, and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in a representative population-based sample and obese adults from Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1761-9.

11. Farooqi IS, Yeo GS, Keogh JM, et al. Dominant and recessive inheritance of morbid obesity associated with melanocortin 4 receptor deficiency. *J Clin Invest*. 2000;106:271-279.
12. Lubrano-Berthelie C, Le Stunff C, Bougnères P, Vaisse C. A homozygous null mutation delineates the role of the melanocortin-4 receptor in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2028-32.
13. Dubern B, Bisbis S, Talbaoui H, Le Beyec J, Tounian P, Lacorte JM and al. Homozygous null mutation of the melanocortin-4 receptor and severe early-onset obesity. *J Pediatr* 2007; 150:613-7.
14. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O’Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348:1085-95.
15. Martinelli CE, Keogh JM, Greenfield JR, Henning E, van der Klaauw AA, Blackwood A and al. Obesity due to melanocortin 4 receptor (MC4R) deficiency is associated with increased linear growth and final height, fasting hyperinsulinemia, and incompletely suppressed growth hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:181-8.
16. MacKenzie RG. Obesity-associated mutations in the human melanocortin-4 receptor gene. *Peptides* 2006; 27:395-403.
17. Eleftheriou F, Ahn JD, Takeda S, Starbuck M, Yang X, Liu X. Leptin regulation of bone resorption by the sympathetic nervous system and CART. *Nature* 2005; 434:514-20.
18. Ahn JD, Dubern B, Lubrano-Berthelie C, Clément K, Karsenty G. Cart overexpression is the only identifiable cause of high bone mass in melanocortin 4 receptor deficiency. *Endocrinology* 2006;147:3196-202.
19. Branson R, Potoczna N, Kral JG, Lentjes KU, Hoehe MR, Horber FF. Binge eating as a major phenotype of melanocortin 4 receptor gene mutations. *N Engl J Med* 2003; 348:1096-103.
20. Valette M, Poitou C, Kesse-Guyot E, Bellisle F, Carette C, Le Beyec J and al. Association between melanocortin-4 receptor mutations and eating behaviors in obese patients: a case-control study. *Int J Obes* 2013;1-3.
21. Greenfield JR, Miller J, Keogh J, et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *N Engl J Med* 2009; 360:44-52.
22. Lubrano-Berthelie C, Durand E, Dubern B, Shapiro A, Dazin P, Weill J and al. Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations. *Hum Mol Genet* 2003; 12:145-53.
23. Nijenhuis WA, Oosterom J, Adan RA. AgRP(83-132) acts as an inverse agonist on the human melanocortin-4 receptor. *Mol Endocrinol* 2001; 15:164-71.
24. Srinivasan S, Lubrano-Berthelie C, Govaerts C, Picard F, Santiago P, Conklin BR and al. Constitutive activity of the melanocortin-4 receptor is maintained by its N-terminal domain and plays a role in energy homeostasis in humans. *J Clin Invest* 2004; 114:1158-64.
25. 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* 2013; 1-7.
26. Irani BG, Xiang Z, Moore MC, Mandel RJ, Haskell-Luevano C. Voluntary exercise delays monogenetic obesity and overcomes reproductive dysfunction of the melanocortin-4 receptor knockout mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 326:638-44.
27. Xiang Z, Pogosheva ID, Sorenson NB, Wilczynski AM, Holder JR, Litherland SA and al. Peptide and small molecules rescue the functional activity and agonist potency of dysfunctional human melanocortin-4 receptor polymorphisms. *Biochemistry* 2007; 46:8273-87.
28. Ujjainwalla F, Sebat IK. Small molecule ligands of the human melanocortin-4 receptor. *Curr Top Med Chem* 2007; 7:1068-84.
29. Kievit P, Halem H, Marks DL, Dong JZ, Glavas MM, Sinnayah P and al. Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulin resistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques. *Diabetes* 2012; 62:490-7.
30. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013; 273:219-34.

31. Aslan IR, Campos GM, Calton MA, Evans DS, Merriman RB, Vaisse C. Weight loss after Rouxen-Y gastric bypass in obese patients heterozygous for MC4R mutations. *Obes Surg* 2011; 21:930-4.
32. Valette M, Poitou C, Le Beyec J, Bouillot JL, Clement K, Czernichow S. Melanocortin-4 receptor mutations and polymorphisms do not affect weight loss after bariatric surgery. *Plos One* 2012; 7:48221.
33. Moore BS, Mirshahi UL, Yost EA, Stepanchick AN, Bedrin MD, Styer AM and al. Long-Term Weight-Loss in Gastric Bypass Patients Carrying Melanocortin 4 Receptor Variants. *PLoS ONE* 2014; 9:e93629.
34. Aslan IR, Ranadive SA, Ersoy BA, Rogers SJ, Lustig RH, Vaisse C. Bariatric surgery in a patient with complete MC4R deficiency. *Int J Obes* 2011; 35:457-61.
35. Chen AS, Marsh DJ, Trumbauer ME, Frazier EG, Guan XM, Yu H and al. Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nat Genet* 2000; 26:97-102.
36. Mencarelli M, Dubern B, Alili R, et al. Rare melanocortin-3 receptor mutations with in vitro functional consequences are associated with human obesity. *Hum Mol Genet.* 2011; 20:392-99.
37. Zegers D, Beckers S, de Freitas F, et al. Identification of three novel genetic variants in the melanocortin-3 receptor of obese children. *Obesity* 2011; 19:152-59.
38. Mencarelli M, Walker GE, Maestrini S, Alberti L, Verti B, Brunani A and al. Sporadic mutations in melanocortin receptor 3 in morbid obese individuals. *Eur J Hum Genet* 2008; 16:581-6.
39. Calton MA, Ersoy BA, Zhang S, Kane JP, Malloy MJ, Pullinger CR and al. Association of functionally significant Melanocortin-4 but not Melanocortin-3 receptor mutations with severe adult obesity in a large North American case-control study. *Hum Mol Genet* 2009; 18:1140-7.
40. Fox CS1, Heard-Costa NL, Vasan RS, Murabito JM, D'Agostino RB Sr, Atwood LD; Framingham Heart Study. Genomewide linkage analysis of weight change in the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:3197-201.
41. Santoro N, Perrone L, Cirillo G, Raimondo P, Amato A, Brienza C, Del Giudice EM. Effect of the melanocortin-3 receptor C17A and G241A variants on weight loss in childhood obesity. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:950-3.
42. Santos JL, De la Cruz R, Holst C, Grau K, Naranjo C, et al. Allelic Variants of Melanocortin 3 Receptor Gene (MC3R) and Weight Loss in Obesity: A Randomised Trial of Hypo-Energetic High-versus Low-Fat Diets. *PLoS ONE* 2011; 6:e19934.

~ Autores ~

Beatrice Dubern



Departamento de nutrição e gastroenterologia pediátrica | Hospital Trousseau | Paris | França
[Veja a biografia completa do autor](#)

~ Como usar este artigo ~

O uso, partilha e reprodução deste conteúdo é livre através da citação deste artigo no seguinte format:

Dubern B (2015). Mutações MC4R e MC3R. . Em M.L. Frelut (Ed.), The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Retirado de ebook.ecog-obesity.eu

Verifique que **dá o crédito apropriado** ao usar este conteúdo. Por favor visite ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/ para mais informação.

Palavra Final

Obrigado por ler este artigo.

Se considerou este artigo relevante, por favor partilhe-o com alguém que tenha interesse.

Também visite t ebook.ecog-obesity.eu para ler e descarregar mais artigos relacionados com a obesidade infantil.