

# Mutaciones de MRC3 y MRC4

[ebook.ecog-obesity.eu/es/consultas-clinicas-complicaciones/mutaciones-de-mrc3-y-mrc4](http://ebook.ecog-obesity.eu/es/consultas-clinicas-complicaciones/mutaciones-de-mrc3-y-mrc4)

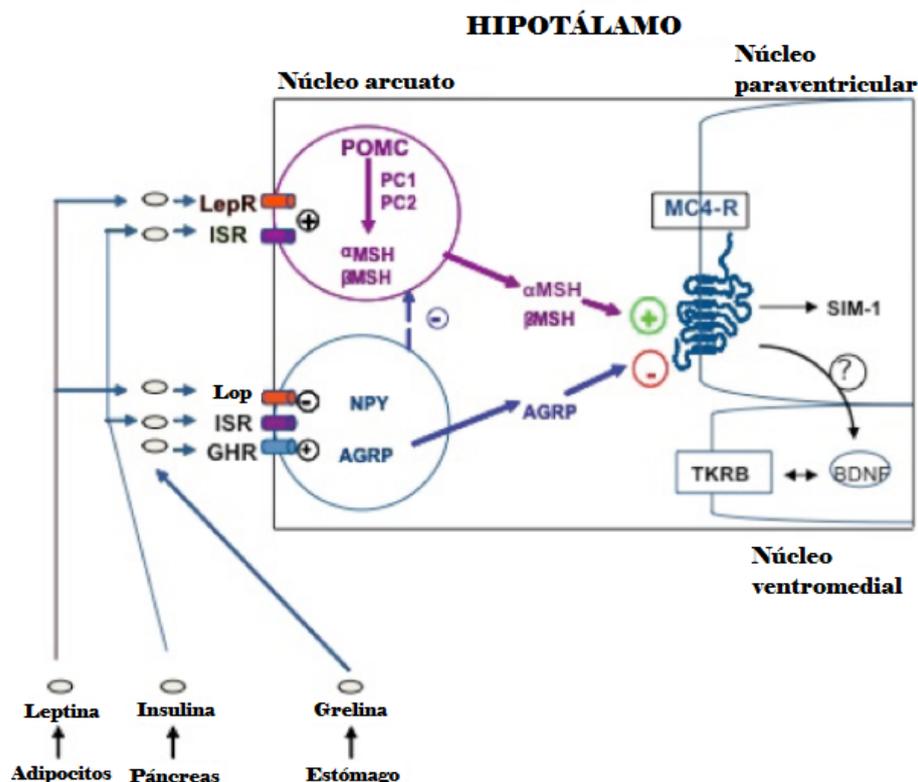


## **Beatrice Dubern**

La médico y doctora Beatrice Dubern es profesora adjunta en el departamento de nutrición pediátrica y gastroenterología del Hospital Trousseau (París, Francia)

## Introducción

La vía leptina/melanocortina desempeña un papel fundamental en el control hipotalámico de la ingesta de alimentos. Se activa mediante la liberación sistémica de la adipoquina leptina (LEP) y su consecuente interacción con el receptor de leptina (LEPR), el cual se sitúa en la superficie de las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo (fig. 1).



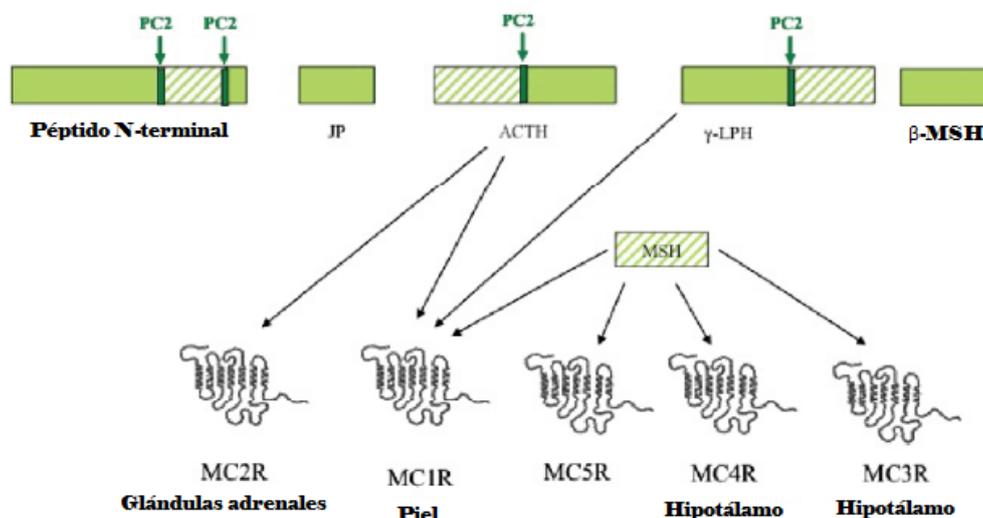
**Fig. 1:** Vía leptina/melanocortina

Las poblaciones neuronales propician la comunicación de varias moléculas (leptina, insulina, grelina) para controlar la ingesta de comida y la saciedad. Las neuronas POMC del núcleo arcuato se movilizan por la leptina y la insulina y producen la hormona estimulante de melanocitos (MSH), que seguidamente activa el receptor MC4R en el núcleo paraventricular y genera señales de saciedad. Se están investigando las funciones secuenciales de SIM-1, FNDC y TRKB. Un grupo aislado de neuronas que transmiten tanto NPY como AgRP producen moléculas que actúan como potentes inhibidores en la comunicación celular de MC4R. Varias mutaciones de los genes implicadas en la vía leptina/melanocortina son responsables de la aparición temprana de obesidad grave.

POMC (propiomelanocortina); LEPR (receptor de leptina); ISR (receptor de insulina); GHR (receptor de grelina); NPY (neuropéptido-Y); AgRP (proteína r-agouti); SIM1; FNDC (factor neurotrófico derivado del cerebro); TRKB (receptor de tirosina quinasa); PCI y II (proproteínas convertasas I y II).

A continuación, las señales descendentes que regulan la saciedad y la homeostasis energética son propagadas mediante la proopiomelanocortina (POMC), la transcripción regulada de cocaína y anfetamina (TRCA) y la vía de melanocortina (1). Mientras que las neuronas POMC/TRCA sintetizan la hormona estimulante de melanocitos (MSH, péptido anorexígeno), un grupo aislado de neuronas expresan el neuropéptido-Y (NPY, neuropéptido orexígeno) y la proteína r-agouti (AgRP), que actúa como un potente inhibidor de los receptores de melanocortina tipo 3 (MC3R) y tipo 4 (MC4R).

Se han identificado cinco receptores de melanocortina (de MC1R a MC5R). Externamente, la POMC derivada de la ACTH es un factor clave del eje adrenal a través de MC2R. En la piel, la melanocortina tiene una acción paracrina a través de MC1R, y juega un papel fundamental en la pigmentación. Los receptores de melanocortina de tipo 3 (MC3R) y de tipo 4 (MC4R), especialmente presentes en el hipotálamo, están implicados en el control de la ingesta de alimentos. MC4R también actúa en otros tejidos, como el eréctil, y toma parte en la función eréctil. Por último, MC5R puede intervenir en la secreción de glándulas exocrinas (fig. 2) (2).



**Fig. 2: Función de los receptores de melanocortina de tipo 5 activados por los péptidos y derivados de la descomposición de la proopiomelanocortina (POMC).**

La hormona adrenocorticotropa (ACTH) actúa en MC2R y tiene un papel fundamental en el eje adrenal. La  $\gamma$ -LPH (hormona  $\gamma$ -lipotropina) y la  $\alpha$ -MSH (hormona estimulante de melanocitos  $\alpha$ ) participan en la pigmentación a través del MC1R. Es posible que esta última y la  $\beta$ -MSH (hormona estimulante de melanocitos  $\beta$ ) ejerzan funciones en el hipotálamo a través de MC3R y MC4R. Receptores de melanocortina 1 a 5 (MC1-5R); MSH (hormona estimulante de melanocitos), proconvertasa 2; péptidos mixtos; endorfinas  $\beta$ .

Si las mutaciones en la codificación genética humana de las proteínas implicadas en la vía leptina/melanocortina (LEP, LEPR, POMC, etcétera) desencadenan la aparición temprana de obesidad grave y un aumento drástico y rápido del peso poco después del nacimiento, la obesidad relacionada con las mutaciones de MC4R y MC3R se puede situar entre dichas formas excepcionales de obesidad monogénica con penetrancia completa y las formas poligénicas de obesidad común (3).

## **Mutaciones de MC4R**

El MC4R es un aminoácido 332 codificado por un solo exón localizado en el cromosoma 18q22 (4). Pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteínas G, y transduce las señales acoplándose al heterotrímero de la proteína G y activando la adenil ciclasa. Principalmente se expresa en el núcleo hipotalámico implicado en la regulación de la ingesta de alimentos y añade una señal de saciedad a partir de  $\alpha$ -MSH y una señal antagonista (orexígena) a partir de AgRP. La activación de MC4R a partir de antagonistas naturales o farmacológicos provoca la disminución de la ingesta de alimentos, y su papel en el balance energético se ha probado con éxito en ratones (5): los ratones sin los alelos de MC4R (MC4R  $-/-$ ) desarrollan obesidad grave, mientras que los ratones heterocigóticos (MC4R  $+/-$ ) presentan un fenotipo intermedio entre los de MC4R  $-/-$  y los de los ratones salvajes.

### **a) Incidencia de las mutaciones de MC4R**

En 1998, la evaluación genética sistemática del gen MC4R fue la prueba de que la obesidad relacionada con este mismo es la forma más común de obesidad poligénica que se conoce: representa aproximadamente entre un 2 y un 3% de la obesidad infantil y adulta, con casi 200 mutaciones diferentes a día de hoy, repartidas en distintas poblaciones (europeas, norteamericanas y asiáticas) (3,6,7). Se han incluido el desfase del marco de lectura, la eliminación del marco y las mutaciones con cambio de sentido y sin sentido localizadas a través del gen MC4R. La tasa de individuos (extremadamente) obesos con mutaciones heterocigóticas comprende entre el 2 y el 5% aprox. (6). Además, la frecuencia de portadores heterocigóticos en testigos no obesos o en la población general es aproximadamente diez veces menor que en las cohortes de pacientes obesos (7,8).

Al contrario que en la obesidad monogénica rara y debido a la falta de fenotipos obvios adicionales, incluso mediante análisis clínico meticuloso no es fácil detectar derivaciones de la obesidad causadas por las mutaciones del MC4R. En familias con obesidad relacionada con este gen, la enfermedad tiende a presentar un modo autosómico dominante de transmisión, pero la penetrancia de la enfermedad puede estar incompleta y su expresión clínica puede variar (de obesidad moderada a grave), lo cual subraya la importancia del entorno y otros factores genéticos potencialmente moduladores (3,9,10).

Los portadores homocigóticos o heterocigóticos compuestos de las mutaciones de MC4R son poco frecuentes (11-13). Como se espera de una enfermedad dominante, la obesidad se desarrolla antes y es más grave en portadores heterocigóticos, pero no presenta ningún fenotipo adicional relacionado. En los portadores heterocigóticos de MC4R, la aparición y gravedad de la obesidad varían y tienen que ver con la gravedad de la alteración funcional que produce dicha mutación.

### **b) Fenotipos asociados a las mutaciones de MC4R**

Se ha debatido acerca de los fenotipos de los portadores de mutaciones de MC4R. Muchos autores están de acuerdo en que las mutaciones de MC4R facilitan la aparición temprana de obesidad. Los portadores de mutaciones del MC4R presentan un aumento del crecimiento lineal, en particular en los cinco primeros años de vida (14), y parecen ser más altos en la adultez únicamente en casos poco frecuentes (15, 16); esta tendencia se suele observar en niños obesos y con sobrepeso. La evaluación de la composición corporal de estos pacientes demuestra un aumento tanto en la masa grasa como en la magra (14-16). Un estudio realizado en niños británicos con mutaciones de MC4R sugirió un aumento de la densidad mineral ósea y la talla (14). Este aumento potencial de la masa ósea podría explicarse, al menos en parte, por un descenso de la reabsorción ósea, como se puede observar con el descenso de los marcadores de reabsorción ósea detectados en la sangre de pacientes con mutaciones homocigóticas y heterocigóticas de MC4R (17, 18). Los niños obesos que presentan mutaciones de MC4R presentan una hiperfagia marcada que disminuye con la edad si se les compara con sus hermanos (14), pero no se han encontrado pruebas de un descenso de la tasa metabólica de los pacientes, ni en niños ni en adultos. Entre tanto, no se ha podido confirmar (9, 10, 20) la relación entre el trastorno por atracón y los cambios de la secuencia genética de MC4R (19).

Los adultos portadores de mutaciones de MC4R no presentan un aumento de la incidencia de diabetes u otras complicaciones de la obesidad (8). En niños británicos, se demostró que la insulinemia en ayunas era bastante elevada en portadores de dichas mutaciones, especialmente antes de los 10 años y al comparar edad, género y el IMC de testigos emparejados (14). Esta hiperinsulinemia no se ha observado repetidamente ni en niños (12, 13) ni en adultos (6, 19). Las mutaciones de MC4R también se han asociado a la disminución del riesgo de hipertensión (21). Finalmente y respecto a la función endocrina, tanto el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y el eje reproductivo (9, 10, 14) como la función tiroidea son normales en los portadores de mutaciones de MC4R.

### c) Consecuencias funcionales *in vitro* de las mutaciones de MC4R

La importancia de las mutaciones de MC4R en los casos de obesidad depende de dos puntos principales que se basan en la frecuencia de dichas mutaciones en distintas poblaciones y sus consecuencias funcionales *in vitro*. En primer lugar, las mutaciones de MC4R son más frecuentes en poblaciones obesas; de hecho, estas mutaciones funcionales también se han registrado en personas no obesas, pero con una frecuencia significativamente menor (<1%) (8). En segundo lugar, la investigación de los mecanismos moleculares por los cuales las mutaciones de MC4R provocan obesidad por una pérdida de funcionalidad sugieren un perfil de anomalías funcionales, como la expresión anómala de la membrana de MC4R, defectos en la respuesta a agonistas y la interrupción del transporte intracelular de esta proteína. Normalmente, la activación de MC4R tras la unión del ligando estimula las proteínas G, lo que produce un aumento posterior de los niveles de AMPc; no obstante, la producción de AMPc intracelular como respuesta a los péptidos  $\alpha$ -MSH es prueba de la amplia heterogeneidad en la activación de los distintos mutantes de MC4R respecto a  $\alpha$ -MSH, la cual varía desde una activación normal o parcial hasta una ausencia total de la misma (6, 7, 9, 10). Se han registrado defectos en el transporte intracelular por parte del receptor mutado mediante retención intracitoplasmática en la mayor parte de las mutaciones de MC4R detectadas tanto en casos de obesidad infantil (22) como en adultos (6, 7); este mecanismo explica la respuesta insuficiente a agonistas. Asimismo, MC4R tiene una actividad constitutiva; en otras palabras, dispone de una actividad basal que no requiere la presencia de un ligando, por lo que la proteína r-agouti (AgRP) funciona como un agonista inverso (23). Sin el ligando, MC4R ejerce un efecto inhibitorio en la ingesta de alimentos. El estudio de la actividad basal de algunas mutaciones ha demostrado que la alteración de esta función podría ser la única anomalía funcional que se ha detectado, en particular para las mutaciones localizadas en el extremo N-terminal extracitoplasmático del receptor (24). Una señal de saciedad tónica generada por la actividad constitutiva de MC4R podría ser necesaria en la regulación del balance energético a largo plazo.

Se sabe que las mutaciones de MC4R producen obesidad por un mecanismo de haploinsuficiencia más que por un efecto dominante negativo. Aunque que las funciones de la homodimerización y heterodimerización destacan en la síntesis de proteínas G y su maduración, no se deberían descartar otros efectos dominantes negativos de estas mutaciones.

#### **d) Tratamiento de los portadores de mutaciones de MC4R**

La secuenciación directa del gen MC4R (exón 1) permite detectar mutaciones en el mismo. Hasta la fecha, se ha cuestionado actuar en la detección sistemática rutinaria de las mutaciones de MC4R en casos de personas obesas con muchos antecedentes familiares de la enfermedad. Aunque conocer la razón biológica (p. ej.: alteración de las vías de melancortina) que llevan al aumento de la propensión a padecer obesidad podría ser relevante en algunos casos, no existe ningún tratamiento específico y la gravedad del fenotipo varía bastante dentro de las familias de portadores de mutaciones de MC4R. Sin embargo, podría llegar a ser necesario dentro de unos años, en el caso de que se desarrollen medicamentos específicos como los agonistas de MC4R y con el fin de identificar a los pacientes que podrían ser seleccionados para dichos tratamientos (25).

Hasta la fecha se necesita cualquier tratamiento específico para los pacientes obesos con mutaciones de MC4R, exceptuando a aquellos que lleven una dieta equilibrada y realicen actividad física. No obstante, paradójicamente, la actividad física podría tener una función específica en la modulación del fenotipo obeso en el caso de que se den estas mutaciones: en los ratones MC4R  $-/-$ , la actividad física habitual se considera más eficiente de cara a limitar la ganancia de peso en vida, si hace una comparación con los ratones salvajes (26). Esto subraya su papel específico en el tratamiento de las mutaciones de MC4R que están relacionadas con la obesidad, y posiblemente en la prevención de la ganancia de peso en parientes que presenten estas mutaciones.

Además, debido a su importante papel en la obesidad, el MC4R se ha convertido en candidato a diana terapéutica, lo que sugiere que la identificación y el diseño de ligandos o de péptidos podrían salvar el fenotipo de esta anomalía molecular y farmacodinámica. Varios ligandos sintéticos, desde péptidos comunes como NDP-MSH hasta tetrapéptidos comunes y moléculas pequeñas de los agonistas de MC4R se han probado *in vitro* con diversos resultados (27, 28). No obstante, se ha de enfrentar la preocupación frente a la manipulación de GPCR y las dificultades específicas que acarrea los posibles efectos adversos, debido a la expresión extendida de MC4R en el cerebro y el ya demostrado papel de este gen en la función eréctil (27, 28). A largo plazo, este tipo de tratamiento debería ser evaluado en pacientes heterocigóticos que presentan mutaciones de MC4R con una actividad de  $\alpha$ -MSH deteriorada en protocolos clínicos de investigación clínicos, con el fin de aportar un tratamiento efectivo contra la obesidad, y con una posible combinación con otros métodos como dieta y actividad física. De hecho, los nuevos agonistas farmacológicos de MC4R se han probado *in vitro*; estos tienen capacidad de restablecer la actividad normal de los receptores mutados y se han probado en ensayos preclínicos (25). Así pues, el tratamiento con un agonista supraselectivo nuevo de MC4R en primates obesos ha resultado en la disminución de la ingesta de alimentos (35%), un aumento del gasto energético total (14%) y pérdida de peso tras ocho semanas de tratamiento (13,5%). En este estudio no se han observado efectos secundarios ni en la presión sanguínea ni en la frecuencia cardíaca (29).

Actualmente, la cirugía bariátrica es el único tratamiento eficiente a largo plazo para la obesidad (30), en el cual se utilizan diversos métodos quirúrgicos (*bypass* gástrico laparoscópico, cerclaje gástrico o gastrectomía vertical). La potencial eficacia de estos tratamientos es esencial para los pacientes que sufren las anomalías genéticas anteriormente descritas en este capítulo. A día de hoy, los datos sobre la cirugía bariátrica de pacientes con obesidad genética son escasos y controvertidos: en cuatro pacientes con mutaciones heterocigóticas de MC4R, la pérdida de peso tras el *bypass* gástrico en Y de Roux fue similar a los testigos sin mutaciones de MC4R, lo que sugiere que la situación de dichas mutaciones no debería influir en la decisión de realizar una cirugía (31). Varios estudios recientes han confirmado estos descubrimientos en un grupo de adultos obesos (32, 33). En cambio, en un adolescente con pérdida total de las funciones de MC4R, el cerclaje gástrico ajustable por laparoscopia no causó una pérdida de peso a largo plazo (tras un año de posoperatorio), lo que sugiere que la interrupción total de la vía de melanocortina podría no contrarrestarse mediante cirugía bariátrica (34). Se necesitan otros estudios sobre el efecto de esta cirugía en pacientes con mutaciones de MC4R.

## **Mutaciones de MC3R**

MC3R, otro de los receptores que se activan mediante los péptidos POMC, tiene un importante papel complementario en la regulación de la energía homeostática junto a MC4R; de hecho, los ratones con anomalías en MC3R (MC3R  $-/-$ ) presentan un aumento de la masa grasa, un descenso de la masa magra y una eficiencia alimenticia mayor que la de los ratones salvajes de la misma camada, a pesar de ser hipofágicos y mantener tasas metabólicas normales (35). En humanos, aún faltan pruebas fehacientes de la relación causal de las mutaciones de MC3R. Se han registrado varias mutaciones raras con alteraciones funcionales que están relacionadas con la obesidad grave infantil (36, 37). En adultos también se han detectado algunas mutaciones de MC3R que han

propiciado cambios de los aminoácidos en el receptor, en un grupo de 290 pacientes obesos (38), pero la frecuencia total de las variaciones raras de MC3R no era significativamente distinta entre las cohortes de obesos gravemente obesos y testigos delgados (39). No se ha identificado un fenotipo específico en las mutaciones de MC3R. Ya que los estudios de vínculos coinciden con la presencia de un gen susceptible a la obesidad humana en el *locus* de MC3R (20q 13,2-133), se requieren más investigaciones epidemiológicas y funcionales centradas en la relevancia de las mutaciones de MC3R, con el fin de confirmar la relevancia de los mutantes de MC3R y sus posibles efectos combinados con otros genes en la aparición temprana de obesidad grave (39, 40).

No existen muchos datos respecto al tratamiento de pacientes con mutaciones de MC3R. En un estudio, Santoro *et. al.* descubrieron que Thr6Lys y Val18Ile están relacionados con una pérdida de peso diferencial, como respuesta a un balance energético negativo en niños obesos (41). En adultos, la presencia de mutaciones de MC3R no tuvo impacto en la evolución del peso en un ensayo aleatorizado de dietas hipocalóricas frente a dietas bajas en grasa (42). Hasta donde se sabe, no existen datos del efecto de la cirugía bariátrica.

## Conclusiones

Se considera que MC4R es el gen candidato principal en la obesidad humana, debido a su función fundamental. La alta incidencia con la que las mutaciones de MC4R están relacionadas con la obesidad demuestra que MC4R puede ser considerada como la causa principal de obesidad oligogénica, entre las formas raras de obesidad monogénica (deficiencia de leptina...) y la obesidad poligénica, que es la más común. La implicación de MC3R en la obesidad aún es cuestionable, y debe ser confirmada. El desarrollo de agonistas de MC4R en un futuro cercano podría ser el primer ejemplo de tratamientos personalizados contra la obesidad, y podrían reducir la realización de cirugías bariátricas en individuos jóvenes.

## Referencias bibliográficas

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-Berthelie 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, Bougneres 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: 6137.
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-Berthelier 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, Lentes 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-Berthelier 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-Berthelier 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, Pogozheva 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, Sebhat 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 Roux-en-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. Asian 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.

## Sobre los autores

### **Beatrice Dubern**

**La médico y doctora Beatrice Dubern** es profesora adjunta del departamento de nutrición pediátrica y gastroenterología en el Hospital Trousseau de París. En su ejercicio como médico ha tratado a niños con obesidad temprana u obesidad sindrómica, así como con otras enfermedades nutricionales de la infancia.

Su tema de investigación principal es la identificación de los genes que participan en la aparición temprana de obesidad y el estudio de la función de los genes en la vía leptina/melanocortina. Estudió los genes MC4R y LEPR con el doctor Christian Vaisse en San Francisco y ahora forma parte del equipo de Pr. K. Clement's del instituto cardiometabólico ICAN (París).

### **Cómo utilizar este artículo**

Eres libre de **utilizar, compartir y copiar este contenido** si cita el artículo como a continuación:

*Dubern B (2015). Mutaciones de MRC3 y MRC4. In M.L. Frelut (Ed.), The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Retrieved from [ebook.ecog-obesity.eu](http://ebook.ecog-obesity.eu)*

Si utilizas este contenido, **no te olvides de darnos el crédito que merecemos**. Para más información, visita [ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/](http://ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/)

### **Agradecimientos**

Gracias por leer este artículo. Si crees que merece la pena, compártelo con alguien que pueda estar interesado, y recuerda visitar [ebook.ecog-obesity.eu](http://ebook.ecog-obesity.eu) para leer y descargar más artículos relacionados con la obesidad infantil.

*Traducción del texto: Leire Rosado.*