

Mutacje MC4R i MC3R

ebook.ecog-obesity.eu/pl/mutacje-mc4r-i-mc3r



Beatrice Dubern

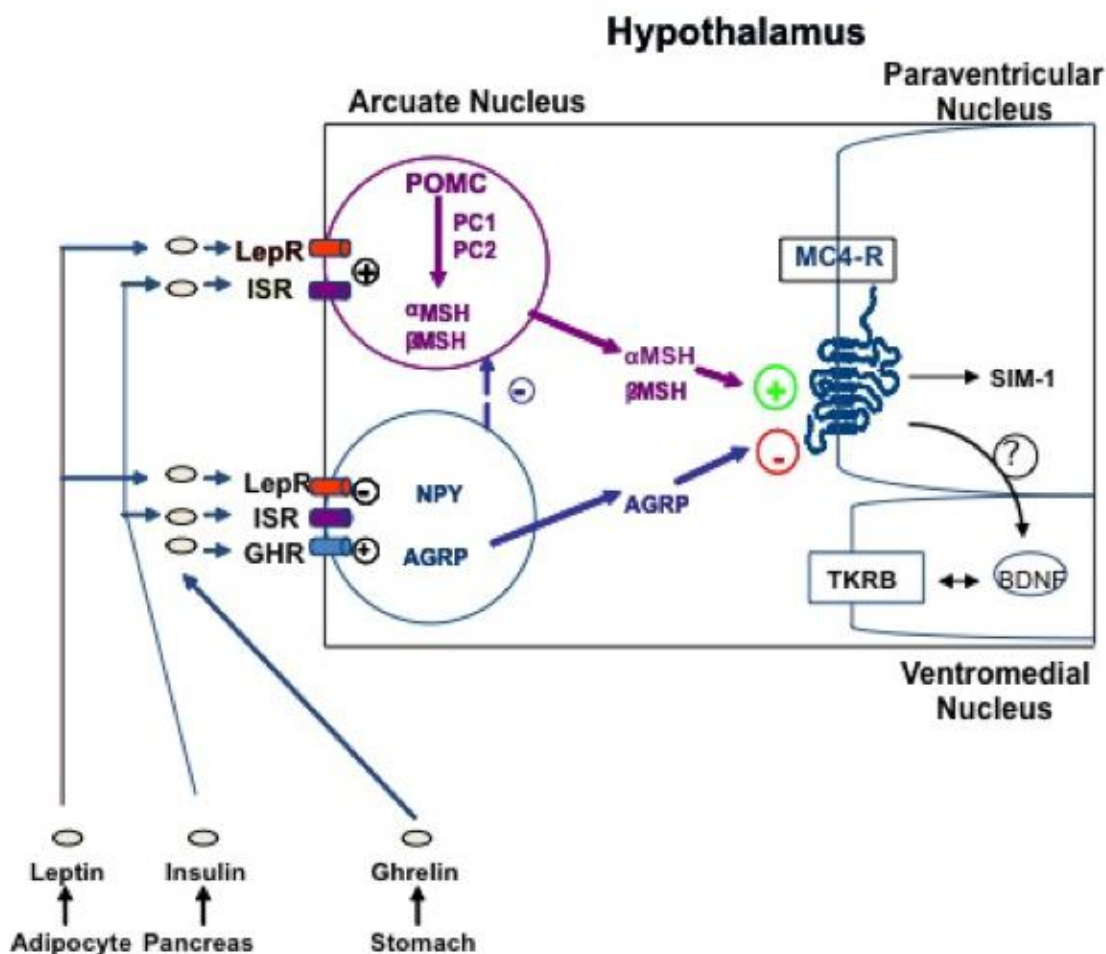
Dr Beatrice Dubern jest asystentem na Wydziale Żywienia i Gastroenterologii Dziecięcej w szpitalu Trousseau w Paryżu.

Redakcja i tłumaczenie polskiego wydania:
Aleksandra Kędzior, Ewa Gramatyka-Drażek, prof. Artur Mazur

Szczególne podziękowania za pomoc w tłumaczeniu dla grupy studentów Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Rzeszowskiego.

Wprowadzenie

Ścieżka leptyny/melanokortyny odgrywa kluczową rolę w kontroli podwzgórza w przyjmowaniu pokarmu. Jest ona aktywowana po systemowym uwolnieniu adypokinowej leptyny (LEP) i jej późniejszym oddziaływaniu z receptorem (LEPR) znajdującym się na powierzchni neuronów w okolicy jądra łukowatego w podwzgórzu (rycina 1).



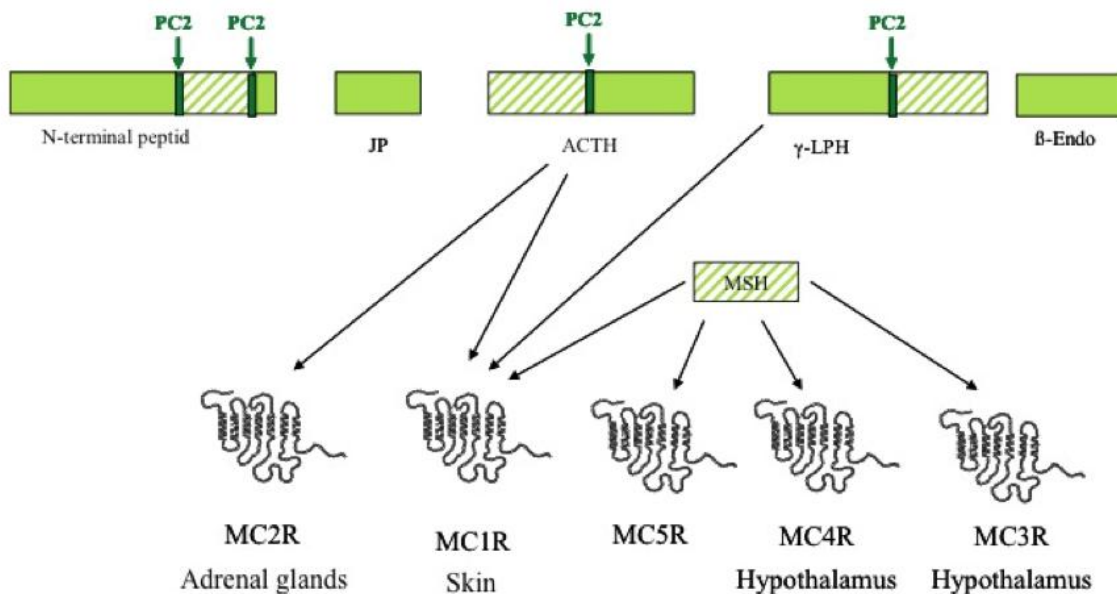
Ryc 1: Ścieżka leptyna/melanokortyna

Neuronalne populacje propagują sygnalizację różnych cząsteczek (leptyna, insulina, grelina), aby kontrolować przyjmowanie pokarmu i uczucie sytości. Neurony-POMC w jądrze łukowatym są aktywowane przez leptynę i insulinę, wytwarzają hormon stymulujący α -melanocyty (α -MSH), który następnie aktywuje receptor MC4R w jądrze przykomorowym, dając sygnał sytości. Obecnie analizuje się rolę SIM1, BDNF i TKRB. Oddzielna grupa neuronów z ekspresją NPY i AGRP wytwarza cząsteczki, które działają jako silne inhibitory sygnalizacji MC4R. Kilka mutacji tych genów, które uczestniczą w szlaku leptyna/melanokortyna, jest odpowiedzialnych za wczesne stadium i ciężką otyłość. POMC, proopiomelanokortyna; LepR; receptor leptynowy; ISR, receptor insulinowy; GHR, receptor greliny; NPY, neuropeptyd Y; AGRP, białko agouti;

SIM1, single-minded 1; *BDNF*, neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; *TRKB*, receptor kinazy tyrozynowej; *PC1* i *2*, prokonwertaza 1 i 2.

Kolejne sygnały regulujące sytość i homeostazę energetyczną są następnie rozprzestrzenianie za pomocą proopiomelanokortyny (POMC), transkryptu regulowanego kokainą i amfetaminą (CART) oraz układu melanokortynowego (1). Podczas gdy neurony POMC/CART syntetyzują anorektyczny peptyd hormon stymulujący α -melanocyty (α -MSH), oddzielna grupa neuronów wyraża oreksygeniczny neuropeptyd Y (NPY) i białko agouti (AGRP), który działa jako silny inhibitor receptorów melanokortyny 3 (MC3R) i melanokortyny 4 (MC4R).

Opisano pięć receptorów melanokortyny (od MC1R do MC5R). Na obrzeżach, ACTH pochodzący z POMC jest kluczowym czynnikiem osi nadnerczowej poprzez MC2R. W skórze melanokortyny działają parakrynowo poprzez MC1R i odgrywają kluczową rolę w pigmentacji. Receptory melanokortyny 3 (MC3R) i melanokortyny 4 (MC4R), których ekspresja występuje głównie w podwzgórzu, są zaangażowane w kontrolę pobierania pokarmu. Ekspresja MC4R jest obecna również w innych tkankach, takich jak tkanka erekcyjna i jest związany z funkcją erekcji. Wreszcie, MC5R może odgrywać rolę w wydzielaniu gruczołów zewnątrzwydzielniczych (rycina 2) (2).



Ryc. 2: Rola 5 receptorów melanokortyny aktywowanych przez peptydy pochodzące z rozszczepienia proopiomelanokortyny (POMC).

Hormon adrenokortykotropowy (ACTH) działa na MC2R i odgrywa kluczową rolę w osi nadnerczowej. ACTH, γ LPH (hormon γ -lipoproteinowy) i α -MCH (hormon stymulujący α -melanocyt) odgrywają rolę w

pigmentacji poprzez MC1R. α -MCH i prawdopodobnie β -MCH (hormon stymulujący β -melanocyt) działają na podwzgórze poprzez MC3R i MC4R.

MC1-5R: receptory melanokortyny od 1 do 5; MSH, hormon stymulujący melanocyty; PC2, prokonwertaza 2; JP, peptyd łączący; Endo- β , β -endorfiny.

Jeśli mutacje w ludzkich genach kodujących białka uczestniczące w szlaku leptyny/melanokortyny (LEP, LEPR, POMC itp.) prowadzą do ciężkiej wczesnej otyłości z szybkim i dramatycznym wzrostem masy ciała wkrótce po urodzeniu, otyłość związana z mutacjami MC4R i MC3R można umieścić między tymi wyjątkowymi monogenicznymi postaciami otyłości z całkowitym przenikaniem i wielogenowymi postaciami otyłości prostej (3).

Mutacje MC4R

MC4R jest białkiem 322 aminokwasowym kodowanym przez pojedynczy gen egzonu zlokalizowany w chromosomie 18q22 (4). Należy do rodziny siedmiu transbłonowych sprzężonych z białkiem G receptorów i przekazuje sygnał przez sprzężenie z heterotrimerycznym białkiem Gs i aktywację cykazy adenylowej. Wyraża się głównie w jądrach podwzgórzowych zaangażowanych w regulację spożycia pokarmu, integruje sygnał sytości dostarczany przez α -MSH i sygnał antagonistyczny (oreksygeniczny) dostarczany przez AGRP. Aktywacja MC4R przez agonistów naturalnych lub farmakologicznych prowadzi do zmniejszenia ilości przyjmowanego pokarmu. Jego rola w bilansie energetycznym została dobrze wykazana u myszy (5). Myszy, u których brak obu alleli MC4R (myszy MC4R -/-), rozwijają ciężką otyłość, natomiast u myszy heterozygotycznych (MC4R +/- myszy) występuje fenotyp pośredni między MC4R -/- i dzikimi osobnikami.

a) Częstość występowania mutacji MC4R

Od 1998 r. systematyczna ocena genetyczna genu MC4R wykazała, że otyłość związana z MC4R jest najczęstszą dotychczas zidentyfikowaną formą otyłości oligogenowej. Stanowi ona około 2 do 3% otyłości wśród dzieci i dorosłych, z obecnie prawie 200 różnymi mutacjami opisanymi w różnych populacjach (europejskiej, północnoamerykańskiej i azjatyckiej) (3,6,7). Obejmują one przesunięcia ramki odczytu, delecje, mutacje typu nonsens oraz zmiany sensu zlokalizowane w całym genie MC4R. Częstość heterozygotycznych mutacji u (wyjątkowo) otyłych osobników kumuluje się do około 2-5% (6). Ponadto częstość występowania takich heterozygotycznych nosicieli w kontrolnych grupach lub w populacji ogólnej jest około 10-krotnie niższa niż w kohortach otyłych pacjentów (7,8).

W przeciwieństwie do rzadkich monogenicznych otyłości, nawet drobiazgowa analiza kliniczna nie pozwala na łatwe wykrycie otyłości wynikającej z mutacji MC4R z powodu braku dodatkowych, oczywistych fenotypów. W rodzinach z otyłością związaną z MC4R, otyłość ma tendencję do autosomalnego dominującego sposobu przenoszenia, ale penetracja choroby może być niekompletna i zmienność klinicznej ekspresji (otyłość umiarkowana do ciężkiej) podkreśla rolę środowiska i innych potencjalnie modulujących czynników genetycznych (3,9,10).

Homozygotyczni lub złożeni heterozygotyczni nosiciele mutacji MC4R są bardzo rzadcy (11-13). Zgodnie z przewidywaniami wynikającymi z dziedziczenia, otyłość rozwija się wcześniej w życiu i jest cięższa niż u nosicieli heterozygotycznych, ale nie wykazuje żadnych dodatkowych fenotypów niezwiązanych z otyłością. U heterozygotycznych nosicieli mutacji MC4R początek i nasilenie otyłości są różne i związane z nasileniem zmian funkcjonalnych spowodowanych mutacją.

b) Fenotyp związany z mutacjami MC4R

Fenotyp nosicieli mutacji MC4R był przedmiotem debaty. Wielu autorów zgadza się, że mutacje MC4R powodują wczesny początek otyłości. Nosiciele mutacji MC4R wykazują zwiększony wzrost liniowy, w szczególności w ciągu pierwszych pięciu lat życia (14), ale tylko w nielicznych przypadkach (15,16) są wyżsi jako osoby dorosłe. Tendencję tę obserwuje się często u dzieci z nadwagą i otyłością. Ocena składu ciała u tych pacjentów wskazuje na wzrost zarówno masy tłuszczowej, jak i beztłuszczowej (14-16). Jedno z badań przeprowadzonych na angielskich dzieciach z mutacjami MC4R wykazało, że gęstość mineralna kości i jej wielkość zwiększają się (14). Ten potencjalny wzrost gęstości kości można wyjaśnić, przynajmniej częściowo, zmniejszeniem resorpcji kości, co ilustruje zmniejszenie czynników resorpcji kości w surowicy pacjentów z mutacjami homozygotycznymi i heterozygotycznymi MC4R (17, 18).

U dzieci otyłych, u których dochodzi do mutacji MC4R, występuje wyraźna hiperfagia, która w porównaniu do ich rodzeństwa zmniejsza się wraz z wiekiem (14), podczas gdy zarówno u dzieci, jak i u dorosłych nie znaleziono dowodów na zmniejszenie tempa przemiany materii. Tymczasem związek pomiędzy zaburzeniem "objadania się", a zmianami sekwencji genu MC4R (19) nie został potwierdzony (9,10,20).

Dorośli nosiciele mutacji MC4R nie mają zwiększonej częstości występowania cukrzycy ani innych powikłań otyłości (8). U dzieci w Wielkiej Brytanii będącymi nosicielami mutacji MC4R stwierdzono znaczny wzrost insulinemii na czczo, szczególnie przed ukończeniem 10 roku życia w odniesieniu do grupy kontrolnej w tym samym wieku, płci i BMI (14). Ta hiperinsulinemia nie była konsekwentnie obserwowana u dzieci (12, 13) i dorosłych (6,19). Mutacje MC4R były również związane ze zmniejszonym ryzykiem nadciśnienia tętniczego (21).

Wreszcie, w odniesieniu do funkcji endokrynologicznych, w przypadku nosicieli mutacji MC4R oś podwzgórzowo-przysadkowa i oś rozrodcza (9,10, 14) tak samo jak funkcje tarczycy są prawidłowe.

c) Konsekwencje funkcjonalne in vitro mutacji MC4R

Rola mutacji MC4R w przypadku otyłości u ludzi opiera się na dwóch głównych argumentach, na podstawie częstości mutacji MC4R w różnych populacjach i ich konsekwencjach funkcjonalnych in vitro. Po pierwsze, mutacje MC4R występują częściej w populacjach otyłych. Wprawdzie mutacje funkcjonalne zgłaszano również u osób nieotyłych, ale znacznie rzadziej (<1%) (8). Po drugie, badania mechanizmów molekularnych, w których mutacje powodujące utratę funkcji MC4R wywołują otyłość, sugerują szereg anomalii funkcjonalnych: nieprawidłową ekspresję błonową MC4R, defekt odpowiedzi agonistycznej oraz zaburzenia wewnątrzkomórkowego transportu tego białka. Zazwyczaj po związaniu ligandu, aktywacja MC4R stymuluje białko Gs, prowadząc do późniejszego wzrostu poziomu cAMP; jednak produkcja wewnątrzkomórkowego cAMP w odpowiedzi na peptydy aMSH wykazała szeroką heterogenność w aktywacji różnych zmutowanych form MC4R w odpowiedzi na aMSH, począwszy od normalnej lub częściowej aktywacji do całkowitego braku aktywacji (6, 7, 9, 10). Wewnątrzkomórkowy defekt transportu zmutowanego receptora, poprzez retencję śródplazmatyczną, został opisany w większości mutacji MC4R stwierdzonych u otyłych dzieci (22), ale także u dorosłych (6,7). Mechanizm ten wyjaśnia osłabioną odpowiedź na agonistów. Ponadto MC4R ma aktywność konstytutywną, oznacza to podstawową aktywność niewymagającą obecności liganda, dla którego peptyd aguti (AGRP) działa jak odwrotny agonista (23). W przypadku braku ligandu, MC4R działa hamująco na spożycie pokarmu. Systematyczne badania aktywności podstawowej niektórych mutacji wykazały, że zmiana tej aktywności może być jedyną stwierdzoną anomalią czynnościową, w szczególności w przypadku mutacji zlokalizowanych w N-końcowej zewnątrzcytoplazmatycznej części receptora (24). Toniczny sygnał sytości, zapewniany przez

konstytutywną aktywność MC4R, może być wymagany w długoterminowej regulacji bilansu energetycznego.

Przyjmuje się, że mutacje MC4R powodują otyłość raczej poprzez mechanizm haploinsuficjencji, niż poprzez dominującą negatywną aktywność. Podkreśla się rolę homo- i hetero-dimeryzacji w syntezie i dojrzewaniu białek G, jednak nie można wykluczyć dominujących negatywnych skutków mutacji MC4R.

d) Postępowanie z nosicielami mutacji MC4R

Bezpośrednie sekwencjonowanie genu MC4R (1 egzon) prowadzi do wykrycia mutacji MC4R. Do tej pory wątpliwe jest rutynowe systematyczne wykrywanie mutacji MC4R u osób otyłych z dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku otyłości. Chociaż znajomość przyczyn biologicznych (tj. zmienionej ścieżki melanokortyny) prowadzących do zwiększonej podatności na otyłość może budzić zainteresowanie niektórych osób, nie jest jeszcze dostępna żadna specyficzna terapia, a nasilenie fenotypu jest wysoce zmienne w rodzinach nosicieli mutacji MC4R. Za kilka lat może się to jednak okazać konieczne w przypadku opracowania swoistych leków jak agoniści MC4R w celu wykrycia pacjentów, którzy mogliby kwalifikować się do takiego leczenia (25).

Obecnie nie jest konieczne szczególne postępowanie w przypadku pacjentów otyłych z mutacją MC4R, z wyjątkiem dobrze zbilansowanej diety i aktywności fizycznej. Co ciekawe, aktywność fizyczna może jednak odgrywać szczególną rolę w modulowaniu fenotypu otyłości w przypadku anomalii MC4R. U myszy MC4R^{-/-} opisano, że regularna aktywność fizyczna jest bardziej skuteczna w ograniczaniu przyrostu masy ciała w ciągu życia niż u dzikich osobników (26). Sugeruje swoją szczególną rolę w postępowaniu z otyłością związaną z mutacją MC4R i ewentualnie w zapobieganiu przyrostowi masy ciała u krewnych z mutacją MC4R.

Ponadto, ze względu na ważną rolę w otyłości, MC4R staje się atrakcyjnym kandydatem docelowym dla leku, co sugeruje, że identyfikacja i projektowanie ligandów lub peptydów może uratować fenotyp szczególnego mechanistycznego, molekularnego defektu. Kilka syntetycznych ligandów od klasycznych peptydów NDP-MSH do wielu tetrapeptydów i małowcząsteczkowych agonistów MC4R zostało przebadanych *in vitro* z różnymi wynikami (27,28). Muszą jednak stawić czoło normalnym obawom związanym z ukierunkowaniem na GPCR oraz specyficznym trudnościom związanym z możliwymi skutkami ubocznymi spowodowanymi powszechną ekspresją MC4R w mózgu i już wykazaną rolą MC4R w funkcji erekcji (27,28). W dłuższej perspektywie czasu ten rodzaj leczenia powinien być oceniany u pacjentów heterozygotycznych pod kątem mutacji MC4R z upośledzeniem aktywności aMSH, w określonych protokołach badań klinicznych w celu zapewnienia skutecznego leczenia przeciwotyłościowego, prawdopodobnie w połączeniu ze zmianą diety i aktywnością fizyczną. Przetestowano *in vitro* nowych agonistów farmakologicznych MC4R, którzy przywracają prawidłowe działanie zmutowanego receptora i prowadzi się badania przedkliniczne (25). Tak więc, leczenie przy użyciu wysoce selektywnych nowych agonistów MC4R w otyłym modelu zwierzęcym z rzędu naczelnych spowodowało redukcję spożycia pokarmu (35%), wzrost całkowitych wydatków na energię (14%) i utratę masy ciała po 8 tygodniach leczenia (13,5%). W badaniu nie obserwowano żadnych skutków ubocznych, w szczególności w ciśnieniu tętniczym krwi i częstości akcji serca (29).

Obecnie operacja bariatryczna jest jedynym długotrwałym i skutecznym sposobem leczenia ciężkiej otyłości (30) przy użyciu kilku metod operacyjnych (laparoskopowy bypass żołądka, opaskowane żołądka lub rękawowa resekcja żołądka). Kwestia takiego leczenia i jego potencjalnej skuteczności jest istotna u pacjentów z zaburzeniami genetycznymi opisanymi w niniejszym rozdziale. Obecnie dane dotyczące operacji bariatrycznych u pacjentów z otyłością genetyczną są ograniczone i kontrowersyjne. U 4 pacjentów z

heterozygotycznymi mutacjami MC4R utrata masy ciała po metodą Roux-en-Y była identyczna jak w przypadku pacjentów bez mutacji MC4R, co sugeruje, że status mutacji heterozygotycznej MC4R nie powinien mieć wpływu na decyzję o przeprowadzeniu zabiegu (31). Ostatecznie badania potwierdziły te ustalenia w grupie dorosłych osób otyłych (32,33). Natomiast u nastolatka z całkowitą utratą funkcji MC4R laparoskopowe opaskowanie żołądka spowodowało brak długotrwałego efektu utraty masy ciała (12 miesięcy po operacji) co sugeruje, że nie można przeciwdziałać całkowitemu przerwaniu szlaku melankortyny przez chirurgię bariatryczną (34). Potrzebne są również inne badania nad wpływem operacji bariatrycznych na pacjentów z mutacją MC4R.

Mutacje MC3R

MC3R, inny receptor aktywowany za pomocą POMC, odgrywa ważną rolę uzupełniającą w regulacji homeostazy energetycznej obok MC4R. Rzeczywiście, myszy z niedoborem MC3R (MC3R - / -) mają zwiększoną masę tłuszczu, zmniejszoną masę beztłuszczową i wyższą wydajność paszy niż zwierzęta z miotu typu dzikiego, pomimo tego, że są one hipofagiczne i utrzymują prawidłowe wskaźniki metabolizmu (35). U ludzi nadal brakuje silnych dowodów na przyczynową rolę mutacji MC3R. Opisano kilka rzadkich mutacji ze zmianami funkcjonalnymi, które wiążą się z ciężką otyłością u dzieci (36,37). U dorosłych opisano również niektóre mutacje MC3R, prowadzące do zmian aminokwasowych w receptorze, w grupie 290 osób otyłych (38), ale całkowita częstość występowania rzadkich wariantów MC3R nie różniła się istotnie między kohortami osób z ciężką otyłością a grupą kontrolną szczupłych osób (39). Nie zidentyfikowano żadnego specyficznego fenotypu mutacji MC3R. Ponieważ powiązane badania są zgodne co do obecności genu podatności na otyłość u ludzi w locus MC3R (20q 13.2-13.3), konieczne są dalsze badania epidemiologiczne i funkcjonalne dotyczące znaczenia mutacji MC3R w celu potwierdzenia znaczenia zmutowanych form MC3R i ich potencjalnych łącznych skutków z innymi genami w ciężkiej otyłości o wczesnym początku (39,40).

Jeśli chodzi o postępowanie z pacjentami, u których występują mutacje MC3R, dostępnych jest niewiele danych. W badaniu Santoro i wsp. odkrył, że Thr6Lys i Val18Ile były związane z różnym ubytkiem masy ciała w odpowiedzi na negatywny bilans energetyczny u otyłych dzieci (41). U dorosłych, w randomizowanym badaniu z zastosowaniem niskoenergetycznej diety wysoko- lub niskotłuszczowej, obecność mutacji MC3R nie miała wpływu na wzrost masy ciała (42). Według naszej wiedzy nie są dostępne dane na temat wpływu chirurgii bariatrycznej.

Wnioski

MC4R jest uznawany za główny gen kandydujący do bycia odpowiedzialnym za otyłość u ludzi ze względu na kluczową rolę MC4R. Wysoka częstotliwość mutacji MC4R związanej z otyłością pokazuje, że można je uznać za pierwszą przyczynę otyłości oligogenicznej pomiędzy rzadkimi monogenowymi otyłościami (niedoborem leptyny, ...) a otyłością wielogenową, która jest najbardziej rozpowszechnioną postacią. Wpływ MC3R na otyłość jest nadal przedmiotem dyskusji i musi zostać potwierdzony. Rozwój agonistów MC4R w niedalekiej przyszłości może być pierwszym przykładem spersonalizowanego leczenia otyłości i może ograniczać wskazania do operacji bariatrycznych u młodych ludzi.

Źródła

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, 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. 9
16. MacKenzie RG. Obesity-associated mutations in the human melanocortin-4 receptor gene. *Peptides* 2006; 27: 395-403.
17. Elefteriou 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 humanmelanocortin-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, Pogozeva 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 Obes 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. 10
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.

~ O autorze ~

Beatrice Dubern



Dr Beatrice Dubern jest asystentem na Wydziale Żywienia i Gastroenterologii Dziecięcej w szpitalu Trousseau w Paryżu, Francja. W praktyce klinicznej zajmuje się dziećmi z ciężką wczesną otyłością, objawową otyłością oraz innymi zjawiskami patologicznymi związanymi z odżywianiem występującymi u dzieci.

Głównym celem jej badań jest identyfikacja genów związanych z wczesną otyłością, a zwłaszcza roli tychże genów w szlaku leptyny i melanokortyn. Pracowała z Dr Christianem Vaisse w San Francisco nad genami MC4R i LEPR

i jest teraz członkiem grupy Dr K Clement w Instytucie Kardiometabolicznym ICAN w Paryżu.

~ Jak korzystać z tego artykułu ~

Możesz **używać, udostępniać i kopiować te treści**, cytując ten artykuł w następujący sposób:

B. Dubern. Mutacje MC4R i MC3R. The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Źródło: ebook.ecog-obesity.eu

Upewnij się również, że podczas korzystania z tej treści masz **odpowiedni kredyt**. Odwiedź ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/, aby uzyskać więcej informacji.

~ Słowo końcowe ~

Dziękuję Ci za przeczytanie tego artykułu.

Jeśli uważasz, że ten artykuł jest wartościowy, udostępnij go komuś, kto może być nim zainteresowany.

Odwiedź także ebook.ecog-obesity.eu, aby przeczytać i pobrać więcej informacji związanych z otyłością dziecięcą.