



Facultad de Estudios Superiores
IZTACALA

Melanocortinas y su participación en el desarrollo de la obesidad

López-Alonso, Verónica Elsa*, Díaz-Urbina, Daniel,
Escartín-Pérez, Rodrigo Erick, Mancilla-Díaz, Juan Manuel.

Laboratorio de Neurobiología de la Alimentación, Universidad Nacional Autónoma de México, FES-Iztacala, Tlalnepantla, México

Recibido: 18 de junio 2019

Revisado: 03 de julio de 2019

Aceptado: 02 de agosto de 2019

Autora de correspondencia: velopez@unam.mx (V.E. López-Alonso)

Financiamiento y agradecimiento: La presente investigación recibió apoyo financiero de la UNAM a través del proyecto PAPIIT IN 307720 (DGAPA).

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Resumen

La obesidad y el sobrepeso son problemas de origen multifactorial, la interacción de los factores ambientales, genéticos y conductuales parecen ser la clave en el desarrollo de esta patología. Los receptores MC3 (rMC3) y MC4 (rMC4), participan en la regulación del balance energético (consumo de alimento, gasto energético y peso corporal), su mutación genética está asociada con el incremento de la adiposidad y el desarrollo de la obesidad. El conocimiento que se tiene de estos receptores y su función aún es limitado, principalmente con respecto a los rMC3 y, aunque los rMC4 se están posicionando como un blanco terapéutico potencial para el tratamiento de la obesidad, se requiere de mayor investigación clínica. Por lo tanto, el propósito de este documento es presentar evidencia de la participación de los receptores MC3 y MC4 en el desarrollo de la obesidad, a través de los resultados encontrados en algunas investigaciones, tanto en modelos animales como en humanos.

Palabras clave: obesidad, ingesta de alimento, melanocortinas, conducta alimentaria, peso corporal.

Abstract

Obesity and overweight are problems of multifactorial origin, the interaction of environmental, genetic, and behavioral factors seems to be the key in the development of this pathology. The MC3

(rMC3) and MC4 (rMC4) receptors participate in the regulation of energy balance (food intake, energy expenditure and body weight), their genetic mutation is associated with increased adiposity and the development of obesity. Knowledge of these receptors and their function is still limited, mainly with respect to rMC3 and, although rMC4 are positioning themselves as a potential therapeutic target for the treatment of obesity, further clinical research is required. Therefore, the purpose of this document is to present the participation of MC3 and MC4 receptors in the development of obesity, through the results found in some investigations, both in animal and in human's models.

Key words: obesity, melanocortins, food intake, eating behavior, body weight.

Aunque se considera que la obesidad es un padecimiento multifactorial su ocurrencia se explica principalmente por el desequilibrio crónico entre el consumo de energía y el gasto de energía. La Organización Mundial de la Salud ([OMS] junio, 2021) señala que la obesidad se ha triplicado a nivel mundial a partir de 1975, en el año 2016, se reportaron 650 millones de adultos obesos y 340 millones de niños con sobrepeso u obesidad. Por tanto, el control de la pandemia de la obesidad es uno de los desafíos de salud pública más importantes a nivel mundial

Los mecanismos neurofisiológicos que controlan la ingesta de alimento y la saciedad son complejos. El desarrollo de la saciedad entendida como el estado de inhibición postingesta de alimento, inicia en el tracto gastrointestinal a través de dos vías. En la primera, la distensión mecánica del estómago envía señales vía aferencias vagales a los centros de saciedad cerebrales a través del núcleo del tracto solitario. En la segunda vía, la entrada del alimento al intestino delgado induce la secreción de péptidos que funcionan como señales saciatorias en el hipotálamo. Estos péptidos viajan a través del torrente sanguíneo o activan aferentes vagales, que a su vez transmiten señales de saciedad al cerebro (Hennink & Maljaars, 2013).

Se han identificado múltiples sistemas de neurotransmisores en el hipotálamo y otras regiones del cerebro que participan en el control de la conducta alimentaria y en el mantenimiento del peso corporal (Schwartz, et al., 2003). La conducta alimentaria se constituye por una estructura en la que los episodios de alimentación se entrelazan con episodios no alimentarios. En este sentido, es importante aclarar que, la conducta alimentaria no solo se refiere a la cantidad

de alimento ingerido, ésta puede considerarse como una respuesta al medio interno (estado fisiológico) y al medio externo (condiciones ambientales). La conducta alimentaria es modulada o controlada por sustancias endógenas (medio interno), como los sistemas de neurotransmisores, las hormonas y los péptidos (Mancilla, Escartín, López & Camacho, 2006). Entre algunos de los sistemas de neurotransmisores que controlan la conducta alimentaria, están los sistemas, dopaminérgico (Carlin et al., 2016; Fording, Locke & Jones, 2016), serotoninérgico (Yu et al., 2013), de los endocannabinoides (Satta et al., 2018) y las melanocortinas (Chandler, Viana, Oswald, Wauford & Boggiano, 2005; La Fleur et al., 2010).

El interés del presente trabajo se centra en el sistema de las melanocortinas, ya que la delección de los genes de la proopiomelanocortina (POMC) y de los rMC3 y rMC4 resultan en un aumento de la adiposidad y del desarrollo de la obesidad, tanto en roedores como en humanos. Las melanocortinas son una familia de péptidos relacionados estructuralmente que incluyen las tres secuencias de la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH, β -MSH y γ -MSH) y la hormona adrenocorticotropa (ACTH), péptidos que son derivados del clivaje proteolítico de tres regiones de la proopiomelanocortina (POMC). La POMC se expresa en el sistema nervioso central en las neuronas peptidérgicas del núcleo arqueado del hipotálamo (ARC), en la glándula pituitaria anterior y en el núcleo del tracto solitario. En el núcleo ARC, las melanocortinas comprenden dos subpoblaciones de neuronas, un grupo que expresa el neuropéptido Y, y la proteína relacionada con el gen agutí (NPY/AgRP), y un segundo grupo que expresa la POMC (Cone, 2005).

Al menos se han identificado y clonado cinco receptores de melanocortinas denominados MC1, MC2, MC3, MC4 y MC5 (Gantz et al., 1993). Los subtipos de receptor MC3 y MC4 se expresan en el sistema nervioso central en regiones relacionadas con el control de la ingesta de alimento y el balance energético (Jégou, Boutelet & Vaudry, 2000; Mountjoy, Mortrud, Low, Simerly, & Cone 1994; Siljee-Wong, 2011). Ambos receptores están relacionados con el control de la ingesta de alimento y el gasto de energía, aunque inicialmente se pensaba que los rMC3 solo regulaban la eficiencia alimentaria y los ritmos circadianos de la alimentación (Butler 2006; Chen et al., 2000; Girardet & Butler, 2014; Yang & Tao, 2017). Desde el ámbito clínico, la mutación de los genes que codifican para ambos receptores se ha asociado con la obesidad en humanos (Farooqi et al., 2003; Lee, Poh & Loke, 2002; Lee, Poh, Kek, Loke, 2007). Por lo tanto, el propósito de este documento es presentar evidencia de la participación de los receptores MC3 y MC4 en el desarrollo de la obesidad, a través de los resultados encontrados en algunas investigaciones en modelos animales y humanos. En la primera parte del documento serán abordados los rMC3 y en la segunda parte los rMC4.

Expresión de los receptores MC3

La expresión del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) que codifica para los rMC3, ha sido evaluada principalmente en roedores a través de diferentes técnicas moleculares. Con la técnica de hibridación *Northern blot* se mostró que el gen que codifica para el rMC3 se expresa extensamente en el hipotálamo y con el uso de técnicas de hibridación *in situ*, se estableció que los rMC3 se localizan específicamente en el ARC, en el hipotálamo ventromedial (VMH), en la habénula medial, en el área tegmental ventral (VTA) y en los núcleos del rafe, entre otros (Roselli-Rehuss et al., 1993). Por su lado, Lindblom, Schiöth, Larsson, Wikberg y Bergström (1998), reportaron la localización de los rMC3 en la región *Shell* del núcleo *accumbens*, el área preóptica medial y en el VMH. En la parte rostral del ARC, 43% de los rMC3 se expresan en neuronas que producen la POMC (Jégou et al., 2000), en tanto que un 55% está expresado en las terminales de neuronas

que producen el NPY/AgRP (Renquist, Lippert, Sebag, Ellacott & Cone, 2011).

Los rMC3 están acoplados a proteínas G_s por tanto estimulan la producción del adenosin monofosfato-3',5' cíclico (AMPc), aunque también se ha reportado que estos receptores pueden acoplarse a la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3 cinasa, además de que pueden activar MAP cinasas (Chai, Li, Zhang, Ammori, & Mulholland, 2007; Konda et al., 1994). En el control de la señalización de las melanocortinas participan la α -MSH, la β -MSH y la γ -MSH como agonistas endógenos de los rMC3, en tanto que la AgRP funciona como un antagonista endógeno de este receptor (Konda et al., 1994; Millington, 2007).

Función de los receptores MC3

La expresión del rMC3 en el sistema límbico sugiere que estos receptores pueden estar participando en el control de diferentes funciones. Roselli-Rehuss et al. (1993), propusieron que las funciones de los rMC3 dependen en primera instancia de la región en la que se expresan, bajo esta lógica se considera que los rMC3 participan en la modulación de las funciones neuroendocrinas, cardiovasculares y de termorregulación. Recientemente, Mavrikaki et al. (2016) sugirieron que los rMC3 localizados en el VMH contribuyen con el control metabólico, en tanto que, los localizados en las neuronas dopaminérgicas del VTA participan en la modulación de las respuestas motivacionales en condiciones de balance energético negativo, lo que sugiere que los rMC3 contribuyen en situaciones de escasez de alimento (ayuno).

Receptores MC3 y peso corporal e ingesta de alimento en modelos animales

Los modelos experimentales con animales modificados genéticamente han demostrado que los rMC3 son indispensables para el mantenimiento del peso corporal. El ratón *knockout* del receptor MC3 (MC3^{-/-} carecen de receptores MC3 funcionales) en comparación con el ratón *wildtype* (hermanos de camada que no presentan

la deficiencia genética) se caracterizan por presentar hipofagia y tener más tejido adiposo (50-60% más). El aumento de la masa grasa en estos ratones parece depender de la eficiencia alimentaria (relación entre la ganancia de peso y la ingesta de alimento), más que de un incremento en la ingesta de alimento. Aunque inicialmente el crecimiento de los animales parece ser normal, es a partir de las 26 semanas de nacidos que estos ratones son más pesados que los *wildtype* (Butler et al., 2000, Chen, Marsh et al., 2000).

Además de controlar el peso los rMC3 participan en el control de la ingesta de alimento, particularmente parecen controlar la ingesta de grasas. Se ha demostrado que la administración central de la α -MSH (hormona estimulante de los melanocitos; agonista endógeno de los rMC3 y rMC4) disminuye la ingesta de alimento en ratas privadas de alimento (Tsujii & Bray, 1989). La administración del melanotan II (agonista MC3/MC4) en el núcleo paraventricular hipotalámico (PVN) produjo efectos anorexigénicos en ratones MC4^{-/-} (ratones que carecen de receptores MC4 funcionales), esto sugiere que el efecto anorexigénico fue mediado por los rMC3 (Rowland, Schaub, Robertson, Andreasen & Haskell-Luevano, 2010). Recientemente en nuestro laboratorio demostramos que la administración aguda del D-Trp8- γ -MSH (7nM icv) disminuyó la ingesta de una dieta alta en grasa en ratas Wistar que estaban en un estado energético positivo, efecto que fue asociado al desarrollo temprano del proceso de satisfacción y al aumento de la expresión de la α -MSH en el ARC y de la actividad c-Fos en el PVN (Díaz-Urbina, Escartín-Pérez, Escobar, Mancilla-Díaz & López-Alonso, 2021), previniendo así el sobreconsumo de alimento alto en grasa, la estimulación del rMC3 funcionó como una primera señal saciadora para finalizar el proceso de alimentación. Consistentemente, en investigaciones previas se demostró que los ratones MC3^{-/-} aumentaron la ingesta de grasas durante los periodos de luz (Butler, 2006; Sutton et al., 2006), la ausencia de receptores MC3 funcionales incrementó el consumo de las grasas.

En contraste al efecto hipofágico Marks, Hruby, Brookhart y Cone (2006), mostraron que la administración periférica del D-Trp8- γ -MSH (agonista selectivo de los rMC3) estimuló la ingesta de alimento

en ratones *wildtype* pero no en ratones MC3^{-/-}. Consistentemente, Lee et al. (2008), mostraron que la administración intracerebroventricular del D-Trp8- γ -MSH también aumentó la ingesta de alimento en ratas *Sprague-Dawley* que tenían acceso *ad libitum* al alimento. Begriche et al., (2012) y Girardet et al., (2017) asociaron la función de los rMC3 con conductas compulsivas de alimentación en condiciones de ayuno prolongado en ratones *wild type*, el patrón conductual de la conducta compulsiva se caracterizó por comidas menos frecuentes, pero más grandes (porciones de consumo más grandes). Los ratones deficientes del rMC3 presentaron una motivación disminuida por el alimento. Esto sugiere que los rMC3 promueven la alimentación en respuesta a señales internas que controlan el estado motivacional y la respuesta hedónica producida por los alimentos.

Los resultados de estas investigaciones sugieren que los rMC3 participan en el mantenimiento del peso corporal y en el control del consumo de alimento. La estimulación de este receptor puede tener efectos bifásicos sobre el consumo de alimento, que en parte dependen de las condiciones experimentales y del estado energético de los sujetos. La hiperfagia se ha asociado con la inhibición de las neuronas POMC del ARC, debido a que los rMC3 actúan como autorreceptores inhibitorios (Marks et al., 2006). En tanto que la hipofagia podría estar mediada por la síntesis de la α -MSH y posiblemente por la consecuente estimulación de los rMC4 (Díaz-Urbina et al., 2021). El funcionamiento anormal del receptor MC3 se ha asociado con una mayor acumulación de tejido adiposo (cabe mencionar que la obesidad de forma general es definida como una acumulación anormal o excesiva de grasa), además de patrones conductuales asociados con conductas compulsivas de alimentación.

Receptores MC3 y obesidad humana

Explicar y entender el origen de la obesidad humana es complejo debido a la intervención de múltiples factores, entre ellos los genéticos, particularmente la delección del rMC3 se ha asociado con la acumulación anormal de tejido adiposo en modelos animales y en la investigación clínica. Tao (2005) sugiere que los

rMC3 están implicados en el mantenimiento del peso corporal en humanos, sin embargo, no se ha logrado establecer cuál es el mecanismo que utilizan para esto. Las evidencias de la investigación clínica son controversiales, pues algunas de las mutaciones genéticas de los rMC3 sólo han sido localizadas en humanos obesos, pero otras, han sido localizadas tanto en humanos obesos como en normopeso, lo que sugiere que la interacción con otros factores (e.g. ambientales y conductuales) introduce las condiciones para el desarrollo de la obesidad. Lee et al. (2002), fueron los primeros en reportar un caso de obesidad humana asociada a la mutación genética de los rMC3. Ellos presentaron el caso de una niña hindú de 13 años, con un porcentaje de grasa muy alto (49%) y con una mutación del gen de los rMC3 en la posición Ile183Asn (T548A). También analizaron el genotipo de los cuatro miembros de la familia hindú por PCR en un alelo específico y, aunque todos los miembros de la familia eran obesos, sólo la niña y el padre fueron portadores de esta mutación. Inicialmente el padre era muy obeso, pero pudo bajar de peso con ejercicio y una dieta adecuada. Los resultados los llevaron a concluir que la mutación del receptor MC3 es tan sólo un factor predisponente para la obesidad, pero no es el factor patógeno por sí mismo, sugiriendo que la obesidad es producto de la combinación de los factores genéticos, ambientales y conductuales.

Por otro lado, en dos poblaciones europeas (italiana y francesa) reportaron tres mutaciones del gen de los rMC3 (A293T, I335S y X361S) que podrían ser la causa de una obesidad monogénica (Mencarelli et al., 2008). Posteriormente, anunciaron que las mutaciones que ocasionan el deterioro parcial o total de la señalización de los rMC3 sólo fueron encontradas en individuos obesos (T-4C, S17T, D158Y, V177I, A293T, T280S y I335S), sugiriendo que algunas de estas variantes consideradas como raras pueden impactar fuertemente en individuos que tienen predisposición a aumentar de peso. Yang y Tao (2012), demostraron que específicamente la mutación T280S es una causa patógena de la obesidad humana. Además, Yang, Huang y Tao (2015), agregaron las mutaciones D158Y y L299V que fueron también relacionadas como causa patógena de la obesidad de entre ocho mutaciones (S17T, F82S, D158Y, V177I, L249F, R257S,

L285V y L299V). Aún hay incertidumbre sobre la patogenicidad de las mutaciones ya que no en todos los casos causan obesidad (Mencarelli et al., 2011; Zegers et al., 2013). Los resultados de estas investigaciones confirman que algunas de las mutaciones y variantes genéticas de los rMC3 podrían ser la causa patógena de la obesidad humana, sin embargo, es necesario continuar investigando para asociar cada variante con un fenotipo de obesidad común. Además, se han reportado diferencias de origen étnico, por ejemplo, las mutaciones de los rMC3 no se asociaron con obesidad severa en la población norteamericana (Calton et al., 2009), pero en población italiana fueron asociadas con obesidad mórbida (Mencarelli et al., 2008), en tanto que la prevalencia de las variantes raras de los rMC3 parece ser más alta en población belga que en la población norteamericana (Zegers et al., 2013).

En niños y adolescentes la obesidad ha sido relacionada principalmente con dos variantes genéticas del rMC3. Feng et al. (2005), mostraron que la doble homocigocidad de las variantes C17A (Thr6Lys) y G241A (Val81Ile) del rMC3 es prevalente en niños afroamericanos y fue asociada con mayor adiposidad y resistencia a la insulina. Esta mutación causa la disminución de la expresión y de la señalización de los rMC3, siendo este un factor que predispone al aumento de peso en forma excesiva. Savastano et al. (2009), encontraron que los niños homocigotos de las variantes C17A y G241A presentan un índice de grasa corporal alto, en una prueba de alimentación que realizaron bajo condiciones controladas (laboratorio), estos niños consumieron más energía, concluyendo así que el aumento de la ingesta de energía puede contribuir significativamente en este fenotipo de obesidad. También sugirieron que la coocurrencia de los dos polimorfismos disminuye la expresión y las señales de transducción de los rMC3. En contraste, Santoro et al. (2007), propusieron que la coocurrencia de estas variantes más que predisponer para volverse obeso, disminuyen la capacidad para perder peso. Durante un programa de pérdida de peso, niños obesos portadores de las variantes C17A y G241A del rMC3 mostraron mayor dificultad para perder peso, debido a la incapacidad para aumentar la oxidación de los ácidos grasos. Adicionalmente a estas dos variantes, Zegers et al. (2013), reportaron el caso de cuatro

niños belgas obesos, portadores de las variantes F82S, N128S, L249F y R257S, variantes que previamente fueron reportadas en adultos.

En general el desarrollo de la obesidad se atribuye a un desbalance entre el consumo de energía y el gasto energético, que es favorecido por los ambientes obesogénicos, caracterizados por la amplia disponibilidad de alimentos y un estilo de vida sedentario. Solo un 5% de la obesidad se atribuye a alteraciones monogénicas, y aunque pareciera un porcentaje bajo es necesario continuar investigando para ofrecer una mejor calidad de vida a las personas que lo padecen. La alteración del receptor MC3 por sí mismo es un factor de riesgo para desarrollar la obesidad monogénica, la cual se exagera al concurrir con otros factores.

Recapitulando la información presentada en esta primera parte, podemos decir que las evidencias generadas a través de los modelos animales sugieren que la señalización de los receptores MC3 a corto plazo controlan la ingesta de alimento, las investigaciones farmacológicas han demostrado que la utilización de agonistas y antagonistas de los rMC3 tienen efectos bifásicos sobre el consumo de alimento. El uso de técnicas conductuales puede ayudar a caracterizar el patrón conductual alimentario asociado a los receptores MC3 e ir más allá del solo consumo de alimento. La manipulación farmacológica en conjunto con técnicas conductuales es indispensable para caracterizar la función de los rMC3 en el control de la conducta alimentaria.

Además de las funciones a corto plazo (control de la ingesta), los rMC3 participan en los mecanismos de control a largo plazo (control del peso y almacenamiento de reservas de lípidos), mecanismos que tienen que ver con el mantenimiento del peso corporal. Las evidencias reportadas por los estudios que emplearon modelos animales y la investigación clínica en humanos son acordes respecto a que las mutaciones genéticas de los rMC3 disminuyen la expresión y la señal de estos, siendo un factor predisponente al desarrollo de la obesidad monogénica y que se exagera al momento de interactuar con otros factores, por ejemplo, los ambientales. Por tanto, es necesario continuar la investigación de los rMC3 tanto en modelos animales y en la clínica humana, para tener un mejor entendimiento de las funciones y de los mecanismos

que utilizan estos receptores para el control de la conducta alimentaria.

Expresión de los receptores MC4

El rMC4 está conformado por una secuencia de 332 aminoácidos, y está presente en el cromosoma 18q22 (Gantz et al., 1993). Los rMC4 fueron localizados abundantemente en área septal lateral y en el hipotálamo, particularmente en los núcleos PVN, ARC, supraóptico, área preóptica medial y área hipotalámica lateral. Además de otras áreas del sistema nervioso central como la corteza, el tálamo, el hipocampo, la amígdala, el tronco cerebral, en el núcleo motor dorsal del vago la médula espinal y el núcleo *accumbens*. Fuera del sistema nervioso central, los rMC4 se expresan en la retina, los pulmones, los riñones y los testículos (Gelez et al., 2010; Mountjoy et al., 1994; Siljee-Wong, 2011).

Estos receptores se acoplan principalmente a proteínas G_s, por tanto, estimulan la producción del AMPc por activación de la adenilil ciclasa y la subsecuente activación de la proteína cinasa A (Siljee-Wong, 2011). Convencionalmente la señalización mediada por la proteína G_s es considerada la vía de señalización intracelular de los receptores de las melanocortinas, siendo esta la más investigada. Sin embargo, se ha demostrado que los efectos fisiológicos mediados por la activación de los rMC4 dependen de múltiples vías de señalización, incluyendo las mediadas por otras proteínas G (G_i y G_q) y por otras señales como, las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2), la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), las cinasas c-Jun N-terminal (JNK) y la regulación de los canales de potasio Kir7.1 (Yang & Tao, 2017).

Receptores MC4 e ingesta de alimento en modelos animales

La α -MSH (agonista endógeno de los rMC3 y de los rMC4) tiene un efecto inhibitorio sobre la ingesta de alimento y el almacenamiento de energía, en contraste la AgRP, antagonista endógeno de los rMC3/rMC4 promueve la ingesta de alimento (Abbott et al., 2000; Rossi et al., 1998). La administración

central y periférica de agonistas y antagonistas sintéticos de los rMC4 produce efectos similares a los respectivos ligandos endógenos, los resultados de las investigaciones son consistentes, los agonistas reducen la ingesta de alimento y los antagonistas lo aumentan. Benoit et al. (2000), demostró la reducción de la ingesta de alimento en ratas al inicio del ciclo de oscuridad con la administración del Ro27-3225 (agonista selectivo rMC4) y un aumento de la ingesta de forma dosis-dependiente con el Ro27-4680 (antagonista selectivo rMC4). Kask y Schiöt (2000), también encontraron un aumento de la ingesta de alimento al administrar centralmente el HSO14 (antagonista selectivo de los rMC4). En tanto que Joppa et al. (2005), demostraron que el antagonismo del rMC4 produce efectos orexigénicos en ratones saciados y sugieren que los antagonistas rMC4 pueden ser útiles para el tratamiento de la anorexia producida por enfermedades como el cáncer (caquexia).

La investigación con otros fármacos sintéticos no selectivos como el agonista melanotan-II (MT-II) y el antagonista SHU9119, es muy amplia. Ambos fármacos poseen mayor afinidad por los rMC4 (MT-II: $K_i=1.74\pm 0.77$ nM; SHU9119: $K_i=0.238\pm 0.060$ nM) que por los rMC3 (MT-II: $K_i=4.77$ nM; SHU9119: $K_i=0.879$ nM; Adan et al., 1999). Se sugiere que los efectos del MT-II sobre la ingesta de alimento se deben específicamente a su acción sobre el rMC4. Chen, Metzger et al. (2000), concluyeron que los efectos sobre la tasa metabólica y la ingesta de alimento por la administración intraperitoneal del MT-II fueron mediados por el rMC4. Asimismo, Mul et al. (2012) encontraron que la administración intracerebroventricular de AgRP o del MT-II causaron respectivamente el aumento o la reducción de la ingesta de alimento en ratones *wild type*, pero no en los ratones *knockout* de los rMC4, concluyendo que la ingesta de alimento fue modulada específicamente por los rMC4.

Además, se demostró que la administración intracerebral del agonista MT-II revierte la hiperfagia inducida por privación de alimento, por la administración del Neuropeptido Y (NPY) o por la ausencia de leptina (Fan, Boston, Kesterson, Hruby & Cone, 1997; Wirth, Olszewski, Yu, Levine & Giraudo, 2001), la reducción del consumo de alimento con el MT-II puede

presentar características particulares que dependen de las condiciones experimentales. Por ejemplo, el efecto hipofágico inducido por el MT-II fue mayor y de más larga duración en las ratas que permanecieron por un tiempo prolongado en una dieta alta en grasa en relación con las ratas en dieta estándar de laboratorio (Hansen, Shiöth & Morris, 2005), la eficacia del MT-II para reducir el consumo de alimento es menor cuando se utilizan programas de acceso restringido al alimento (Benoit, Clegg, Barrera, Seeley & Woods, 2003).

La caracterización de la hipofagia con el uso de herramientas conductuales como, la secuencia de saciedad conductual y el análisis microestructural indican que, la disminución de la ingesta de alimento inducida por el agonista MT-II se explica con la reducción del tamaño de la porción ingerida (g) y el desarrollo temprano del proceso de satisfacción (min/g) como producto de mecanismos postingestivos. En contraste, el aumento de la ingesta de alimento promovido por el antagonista SHU9119 se explica por el aumento del tamaño de la porción ingerida (g) y la demora del proceso de satisfacción (min/g; Zheng, Patterson, Phifer & Berthoud, 2005). En ambos casos la afectación fue sobre la duración de la alimentación y el tamaño de la porción ingerida, pero en sentidos opuestos, esto sugiere que los rMC4 están relacionados con las señales que determinan en qué momento finalizar los episodios alimentarios. La satisfacción (proceso que lleva al cese de la ingesta de alimento) es determinada por el tamaño de las porciones de alimento ingeridas y por el tiempo empleado en consumir el alimento (Blundell et al., 2010).

En resumen, la estimulación de los rMC4 induce hipofagia en tanto que su bloqueo produce hiperfagia, el análisis conductual sugiere que los rMC4 están relacionados con señales de satisfacción, es decir con el término de la alimentación.

Receptores MC4 y obesidad en modelos animales

Se ha demostrado que la inactivación de los rMC4 por manipulación genética induce obesidad. La

deleción de los rMC4 en ratones induce un síndrome de obesidad asociado a hiperfagia, hiperinsulinemia e hiperglicemia. Estos ratones en relación con los controles silvestres (rMC4^{+/+}) presentan un crecimiento lineal mayor, y obesidad de inicio temprano (en los primeros 10 a 56 días de nacidos comienza el depósito excesivo de grasa como consecuencia de la hiperfagia). Otras características que presentan los ratones *knockout* rMC4 es la preferencia por las dietas altas en grasa y la disminución de la conducta ambulatoria, la pérdida funcional de estos receptores influye directamente en el metabolismo energético (Huszar et al., 1997; Mul et al., 2012; Weide et al., 2003). Los ratones homocigotos rMC4 (rMC4^{-/-}) presentan obesidad mórbida, en tanto que los ratones heterocigotos (rMC4^{+/-}, pérdida funcional de un solo alelo) muestran una ganancia de peso intermedio (Vaisse et al., 1998), esto demuestra que la regulación del peso es sensible a la variación en la expresión de los rMC4. Los ratones que carecen de la función de ambos receptores (MC3^{-/-} y MC4^{-/-}) son más obesos que los ratones *knockout* carentes de la función de solo alguno de los dos subtipos de receptores, ya sea MC3^{-/-} o MC4^{-/-} (Butler et al., 2000; Chen, Marsh, et al., 2000; Mul et al., 2012).

En algunos casos de obesidad los agonistas de las melanocortinas son eficaces para reducir la ingesta de alimento y el peso corporal. Kumar et al. (2009) demostraron que el BIM-22493 (agonista no selectivo de los receptores a melanocortinas) reduce eficazmente la ingesta de alimento y el peso corporal en ratones con obesidad inducida por dieta, además revierte algunas de las alteraciones del síndrome metabólico (hiperinsulinemia, dislipidemia y enfermedad del hígado graso). Recientemente Collet et al. (2017), demostraron que la administración del BIM-22493 en ratones *knockout* rMC4^{-/-} no tuvo efectos en el peso corporal, en tanto que los ratones que presentaban la afectación de un solo alelo (rMC4^{+/-}) y los ratones silvestres presentaron una disminución de peso. Así mismo, el MK-0489 también fue eficaz para reducir el consumo de alimento y el peso corporal en ratones *wild type* y en ratones con obesidad inducida por dieta, pero no en ratones *knockout* de los rMC3/rMC4 (He et al., 2010). En primates no humanos también se demostró que la administración del BIM-22493 (agonista no selectivo

de los receptores a melanocortinas) reduce la ingesta de alimento y el peso corporal sin causar efectos secundarios (Kievit et al., 2013). Los resultados de estas investigaciones indican que los efectos del BIM-22493 y del MK-0489 fueron mediados por rMC4 y que son eficaces para reducir la ingesta de alimento y peso corporal en animales obesos que tienen intactos los receptores MC4 o que al menos presentan una función parcial de estos receptores.

Los diferentes modelos de investigación en animales constituyen una herramienta valiosa para entender el origen de la obesidad. Aunque los modelos en animales no pueden ser comparados con la complejidad de la investigación clínica en humanos, estos son una buena alternativa para entender de forma aislada cada uno de los factores (e.g. genéticos) que están interviniendo en el desarrollo de la obesidad, además dan entendimiento sobre los mecanismos neurobiológicos participantes y las características conductuales de los patrones de alimentación. En este caso es clara la necesidad de la función completa de los rMC4 para mantener un peso normal, la función anormal de este receptor lleva a la obesidad monogénica.

Receptores MC4 y obesidad humana

Como se menciona antes, la complejidad del origen de la obesidad humana es mayor a la observada en los modelos animales, debido a la participación de otros factores (e.g. sociales) no considerados en estos modelos, sin embargo, se ha demostrado que la deleción genética de los rMC4 induce obesidad tanto en animales como en humanos. La mutación de este gen es la causa principal de la obesidad monogénica humana, se reconoce por distintas características fenotípicas, incluyendo una obesidad extrema de aparición a edad temprana, hiperfagia, aumento de grasa y masa magra, aumento de la tasa de crecimiento lineal, aumento de la densidad mineral ósea e hiperinsulinemia, menor gasto de energía y disminución de la sensibilidad a la insulina periférica (Farooqi et al., 2003; Van den Berg et al., 2011).

Los estudios del genoma humano han mostrado que los polimorfismos del rMC4 están asociados con

obesidad de inicio temprano en niños y obesidad mórbida en adultos (Meyre et al., 2009). Yeo et al. (1998) y Vaisse et al. (1998), fueron los primeros en identificar que la mutación del rMC4 estaba asociada con obesidad en niños y en adultos (ver Tabla 1). Por su parte, Farooqi et al. (2003), encontraron en una muestra de 500 niños obesos que el 5.8% (29 niños) presentaba una mutación del rMC4 (ver Tabla 1), 23 fueron heterocigotos y 6 homocigotos, los homocigotos presentaron mayor afectación en relación con los heterocigotos. El desarrollo de la obesidad inició antes de los 10 años, los portadores presentaban obesidad severa, hiperfagia, hiperinsulinemia, incremento de la masa magra y aumento lineal del crecimiento. En una investigación en la que participaron 289 niños checoslovacos con obesidad de inicio temprano (Hainerová et al., 2007), identificaron que el 2.4% de los niños eran portadores de alguna mutación de los rMC4 (ver Tabla 1). De forma semejante, Calton et al. (2009), encontraron una prevalencia del 2.25% de obesidad extrema en población norteamericana (adultos estadounidenses y canadienses), que presentaban mutaciones raras de los rMC4 (ver Tabla 1).

Se han identificado más de 150 mutaciones de los rMC4 en pacientes obesos (Van den Berg et al., 2011). Debido a esto, Tao y Segaloff (2003), propusieron clasificar las mutaciones con base en los defectos funcionales del receptor, quedando agrupadas en cinco clases de mutaciones: 1) receptores no funcionales (no hay proteínas receptoras presentes), 2) receptores atrapados intracelularmente (los receptores se producen pero son retenidos en el retículo endoplasmático o en el aparato de Golgi), 3) receptores con defectos en los sitios de unión (la capacidad de unión o afinidad de los ligandos está disminuida), 4) transmisión defectuosa de la señal (disminución de la eficacia o de la potencia de los agonistas) y 5) variantes con defectos desconocidos. Al respecto, los estudios funcionales han demostrado que las mutaciones de los rMC4 quedan ubicadas principalmente dentro de la clase 2, esto significa que el problema más frecuente es que los receptores no se encuentran expresados en la superficie celular (Huang, Wang & Tao, 2017; Lubrano-Bertheliet al., 2003).

Los avances con respecto al tratamiento de la obesidad monogénica humana con los agonistas de los

rMC4 son alentadores, inicialmente la administración de los agonistas de primera generación para el tratamiento de la obesidad se complicó debido a los efectos secundarios de los fármacos (incremento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca), inducidos por la activación del sistema nervioso simpático (Greenfield et al., 2009; Jackson, Price & Carpio 2014). Sin embargo, el desarrollo de fármacos sintéticos de segunda generación ha permitido disminuir los efectos secundarios de los agonistas. Ejemplo de ello es la Setmelanotida (también conocida como RM493 o BIM-22493), un péptido cíclico sintético que se une a los rMC4 humanos con alta afinidad a concentraciones nanomolares ($[EC_{50}] = 0.27 \text{ nM}$), que reduce el consumo de alimento, el peso corporal y restablece la sensibilidad a la insulina (Chen et al., 2015). Investigadores como Collet et al. (2017) y Clément et al. (2018), se han interesado en utilizar los agonistas de los rMC4 para el tratamiento de la obesidad monogénica. Collet et al. (2017), mostraron que la Setmelanotida puede conducir a la pérdida de peso en personas obesas que presentan deficiencia parcial de los rMC4, ya que en este estudio se reportó la pérdida de peso durante 4 semanas sin efectos secundarios. Clément et al. (2018), sugieren que los individuos que presentan obesidad por la mutación de los genes del receptor de leptina y de la POMC pueden verse beneficiados con la Setmelanotida. Recientemente, luego de aprobar los ensayos preclínicos y clínicos, la Agencia *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos de América, aprobó el uso de la Setmelanotida (con el nombre comercial IMCIVREE™, Rhythm Pharmaceuticals) para el tratamiento de la obesidad monogénica producida por la deficiencia del gen de la POMC, del receptor de leptina o de la proteína convertasa 1 (PCSK1) en pacientes mayores de 6 años (FDA, 2020).

La investigación clínica muestra claramente que la delección de los rMC4 produce obesidad de inicio temprano. La obesidad de tipo monogénica es inducida principalmente por alguna de las muchas variantes de los receptores MC4. Los hallazgos en la investigación clínica en humanos aluden a que los rMC4 son un blanco idóneo para el tratamiento de la obesidad monogénica, en pacientes que al menos presentan una función parcial de los receptores MC4.

Tabla 1. Algunas de las mutaciones de los receptores MC4 asociadas con obesidad

Variante del rMC4	Población	Fuente
Delección del codón 211	Niños. Reino Unido	Yeo et al. (1998)
Inserción de GATT en el nucleótido 732	Adultos. Francia	Vaisse et al. (1998)
<i>Heterocigotos</i>	Niños. Reino Unido	Faroqui et al. (2003)
Inserción de A en codón 112		
Delección de CTCT en el codón 211		
Inserción de GT en el codón 279		
C271Y		
T11A		
R165Q		
A175T		
I316S		
L106P		
V253I		
<i>Homocigotos</i>		
Y287stop		
N97D		
N62S		
I316S		
Cys84Arg	Niños. Checoslovaquia	Hainerová et al. (2007)
Arg7Cys		
Ser19fsdelA		
Phe51Leu		
Ser127Leu		
Gly181Asp		
Ser4Phe	Adultos Norteamericanos (estadounidenses y canadienses)	Calton et al. (2009)
Tyr35stop		
Phe202Leu		
Leu211Del		
Gly231Ser		
Arg236Cys		
Ile269Asn		
Cys271Phe		
Pro299Ser		
Gln307stop		
Ser30Phe		
Gly32Glu		

Conclusión

La obesidad es un problema de origen multifactorial, por tanto, esclarecer los mecanismos de su origen es una tarea compleja. El desarrollo de la obesidad monogénica se asocia con la función anormal de los rMC3 y de los rMC4 del sistema de las melanocortinas. Ambos subtipos de receptores participan en el control de la conducta alimentaria a corto plazo (controlan el consumo de alimento, el inicio y el término de los episodios alimentarios), y a largo plazo (intervienen en el almacenamiento energético y la regulación del peso corporal).

La investigación con agonistas de los receptores a melanocortinas en modelos animales y en humanos, muestra que los rMC3 y rMC4 constituyen un potencial blanco terapéutico para el tratamiento de algunos tipos de obesidad asociados con la mutación de estos receptores. Sin embargo, la disponibilidad de fármacos efectivos y seguros para el tratamiento de la obesidad en humanos es insuficiente. Recientemente, se sugiere el tratamiento farmacológico con Setmelanotida (RM493 o BIM-22493), el cual mostró buenos resultados para reducir la ingesta de alimento y el peso corporal, un agonista de los receptores MC4 de segunda generación, que no produce los efectos secundarios de los agonistas de la primera generación, y que fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad monogénica.

La investigación en modelos animales está contribuyendo con dar explicación de los efectos producidos por las diferentes mutaciones genéticas de los receptores MC3 y MC4, y de los mecanismos de acción de las melanocortinas relacionados con el control de la conducta alimentaria, información que podría ser utilizada para detectar posibles blancos terapéuticos para el tratamiento de la obesidad monogénica y consecuentemente ofrecer nuevos tratamientos farmacológicos.

Referencias

Abbott, C.R., Rossi, M., Kim, M-S., AlAhmed, S-H, Taylor, G.M., Ghatei, M.A.,...Bloom, S.R. (2000). Investigation of the melanocyte stimulating hormones on food intake: Lack of evidence to support a role for the

- melanocortin-3-receptor. *Brain Research*, 869(1-2), 203-210. doi:10.1016/S0006-8993(00)02386-6
- Adan, R.A., Szklarczyk, A.W., Oosterom, J., Brakkee, J.H., Nijenhuis, W.A., Schaaper, W.M.,...Gispens, W.H. (1999). Characterization of melanocortin receptor ligands on cloned brain melanocortin receptors and on grooming behavior in the rat. *European Journal of Pharmacology*, 378(3), 249-258. doi:10.1016/S0014-2999(99)00465-3
- Begrache, K., Marston, O. J., Rossi, J., Burke, L. K., McDonald, P., Heisler, L. K., & Butler, A. A. (2012). Melanocortin-3 receptors are involved in adaptation to restricted feeding. *Genes, Brain, and Behavior*, 11(3), 291-302. doi:10.1111/j.1601-183X.2012.00766.x
- Benoit, S.C., Clegg, D.J., Barrera, J.G., Seeley, R.J., & Woods, S.C. (2003). Learned meal initiation attenuates the anorexic effects of the melanocortin agonist MTII. *Diabetes*, 52(11), 2684-2688. doi:10.2337/diabetes.52.11.2684
- Benoit, S.C., Schwartz, M.J., Lachey, J.L., Hagan, M.M., Rushing, P.A., Blake, K.,...Seeley, R.J. (2000). A novel selective melanocortin-4 receptor agonist reduces food intake in rats and mice without producing aversive consequences. *Journal of Neuroscience*, 20(9), 3442-3448. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-09-03442.2000
- Blundell, J., de Graaf, C., Hulshof, T., Jebb, S., Livingstone, B., Lluch, A., Mela, D., Salah, S., Schuring, E., van der Knaap, H., & Westerterp, M. (2010). Appetite control: methodological aspects of the evaluation of foods. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 11(3), 251-270. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00714.x
- Butler, A.A. (2006). The melanocortin system and energy balance. *Peptides*, 27, 281-290. doi:10.1016/j.peptides.2005.02.029
- Butler, A.A., Kesterson, R.A., Khong, K., Cullen, M.J., Pelley-mounter, M.A., Dekoning, J., Baetscher, M.,...Cone, R.D. (2000). A unique metalolic syndrome causes obesity in the melanocortin-3 receptor-deficient mouse. *Endocrinology*, 141(9), 3518-3521. doi:10.1210/endo.141.9.7791
- Calton, M.A., Ersoy, B.A., Zhang, S., Kane, J.P., Malloy, M.J., Pullinger, ...Vaisse, C. (2009). Association of functionally significant melanocortin-4 but not melanocortin-3 receptor mutations with severe adult obesity in a large north american case-control study. *Human Molecular Genetics*, 18(6), 1140-1147. doi:10.1093/hmg/ddn431
- Carlin, J., McKee, S., Hill-Smith, T., Grissom, N.M., George, R., Lucki, I. & Reyes, T.M. (2016). Removal of high-fat diet after chronic exposure drives binge behavior and dopaminergic dysregulation in female mice. *Neuroscience*, 326, 170-179. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.04.002
- Chai, B., Li, J.Y., Zhang, W., Ammori, J.B., & Mulholland, M.W. (2007). Melanocortin-3 receptor activates MAP

- kinase via PI3 kinase. *Regulatory Peptides*, 139, 115–121. doi:10.1016/j.regpep.2006.11.003
- Chandler, P.C., Viana, J.B., Oswald, K.D., Wauford, P.K. & Boggiano M.M. (2005). Feeding response to melanocortin agonist predicts preference for and obesity from a high-fat diet. *Physiology & Behavior*, 85, 221–230. doi:10.1016/j.physbeh.2005.04.011
- Chen, A.S., Marsh, D.J., Trumbauer, M.E., Frazier, E.G., Guan, X.M., Yu, H.,...Van der Ploeg, L.H. (2000). Inactivation of the mouse melanocortin-3 receptor results in increased fat mass and reduced lean body mass. *Nature Genetics*, 26, 97–102.
- Chen, A.S., Metzger, J.M., Trumbauer, M.E., Guan, X.M., Yu, H., Frazier, E.G.,...Van der Ploeg, L.H.T. (2000). Role of the melanocortin-4 receptor in metabolic rate and food intake in mice. *Transgenic Research*, 9(2), 145–154. doi.org/10.1023/A:1008983615045
- Chen, K.Y., Muniyappa, R., Abel, B.S., Mullins, K.P., Staker, P., Brychta, R.J.,...Skarulis, M.C. (2015). RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(4), 1639–1645. doi:10.1210/jc.2014-4024
- Clément, K., Biebermann, H., Farooqi, I.S., Ploeg, L.H., Wolters, B., Poitou, C.,...Kuehnen, P. (2018). MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nature Medicine*, 24, 551–555. doi:10.1038/s41591-018-0015-9
- Collet, T. H., Dubern, B., Mokrosinski, J., Connors, H., Keogh, J. M., Mendes de Oliveira, E.,...Van der Ploeg, L. (2017). Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Molecular Metabolism*, 6(10), 1321–1329. doi:10.1016/j.molmet.2017.06.015
- Cone, R. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience*, 8, 571–578. doi:10.1038/nn1455
- Díaz-Urbina, D., Escartín-Pérez, R. E., Escobar, C., Mancilla-Díaz, J. M., & López-Alonso, V. E. (2021). Stimulation of melanocortin-3 receptors accelerates the satiation process and increases the α -MSH expression in high-fat diet-fed rats. *Behavioral Neuroscience*, 135(4), 528–539. doi:10.1037/bne0000468
- Fan, W., Boston, B.A., Kesterson, R.A., Hruby, V.J., & Cone, R.D. (1997). Role of melanocortinergic neurons in feeding and the agouti obesity syndrome. *Nature*, 385, 165–168. doi:10.1038/385165a0
- Farooqi, I.S., Keogh, J.M., Yeo, G.S., Lank, E.J., Cheetham, T. & O'Rahilly S. (2003). Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *New England Journal of Medicine*, 348(12), 1085–1095. doi:10.1056/NEJMoa022050
- Feng, N., Young, S.F., Aguilera, G., Puricelli, E., Adler-Wailes, D.C., Sebring, N.G., & Yanovski, J.A. (2005). Co-occurrence of two partially inactivating polymorphisms of MC3R is associated with pediatric-onset obesity. *Diabetes*, 54(9), 2663–2667.
- Food and Drugs Administration ([FDA] 27 noviembre 2020). *FDA approves first treatment for weight management for people with certain rare genetic conditions*. Recuperado de <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-weight-management-people-certain-rare-genetic-conditions>
- Fordahl, S.C., Locke, J.L. & Jones, S.R. (2016). High fat diet augments amphetamine sensitization in mice: Role of feeding pattern, obesity, and dopamine terminal changes. *Neuropharmacology*, 109, 170–182. doi:10.1016/j.neuropharm.2016.06.006
- Gantz, I., Miwa, H., Konda, Y., Shimoto, Y., Tashiro, T., Watson, S.J.,...Yamada, T. (1993). Molecular cloning, expression, and gene localization of a fourth melanocortin receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 268(20), 15174–15179. Recuperado de <http://www.jbc.org/content/268/20/15174.long>
- Gelez, H., Poirier, S.E., Facchinetti, P., Allers, K.A., Wayman, C., Bernabè, J.V., Alexandre, L., & Giuliano, F.A. (2010). Neuroanatomical distribution of the melanocortin-4 receptors in male and female rodent brain. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 40, 310–324. doi:10.1016/j.jchemneu.2010.09.002
- Girardet, C., & Butler, A. A. (2014). Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1842, 482–494. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.004
- Girardet, C., Mavrikaki, M., Stevens, J., Miller, C., Marks, D., & Butler, A. (2017). Melanocortin-3 receptors expressed in Nkx2.1(+ve) neurons are sufficient for controlling appetitive responses to hypocaloric conditioning. *Scientific Reports*, 7, 44444. doi:10.1038/srep44444
- Greenfield, J.R., Miller, J.W., Keogh, J.M., Henning, E., Satterwhite, J.H., Cameron, G.S.,...Farooqi, I.S. (2009). Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *New England Journal of Medicine*, 360(1), 44–52.
- Hainerová, I., Larsen, L.H., Holst, B., Finková, M., Hainer, V., Lebl, J.,...Pedersen, O. (2007). Melanocortin 4 Receptor Mutations in Obese Czech Children: Studies of Prevalence, Phenotype Development, Weight Reduction Response, and Functional Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(9), 3689–3696. doi:10.1210/jc.2007-0352
- Hansen, M.J., Schiöth, H.B., & Morris, M.J. (2005). Feeding responses to a melanocortin agonist and

- antagonist in obesity induced by a palatable high-fat diet. *Brain Research*, 1039(1-2), 137–145. doi:10.1016/j.brainres.2005.01.063
- He, S., Ye, Z., Dobbelaar, P. H., Bakshi, R. K., Hong, Q., Dellu-reficio, J. P.,...Nargund, R. P. (2010). Discovery of highly potent and efficacious MC4R agonists with spiroindane N-Me-1,2,4-triazole privileged structures for the treatment of obesity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(22), 6524–6532. doi:10.1016/j.bmcl.2010.09.049
- Hennink, S.D. & Maljaars, P.W.J. (2013). Fats and satiety. En J.E. Blundell & F. Bellisle (Eds.), *Satiating, satiety and the control of food intake. Theory and practice*. (pp. 143–165). United Kingdom: Woodhead Publishing Limited. doi:10.1533/9780857098719.3.143
- Huang, H., Wang, W., & Tao, Y.-X. (2017). Pharmacological chaperones for the misfolded melanocortin-4 receptor associated with human obesity. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1863(10), 2496–2507. doi:10.1016/j.bbadis.2017.03.001
- Huszar, D., Lynch, C.A., Fairchild-Huntress, V., Dunmore, J. H., Fang, Q., Berkemeier, L. R.,...Lee, F. (1997). Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*, 88(1), 131–141. doi:10.1016/S0092-8674(00)81865-6
- Jackson, V.M., Price, D.A. & Carpino, P.A. (2014). Investigational drugs in Phase II clinical trials for the treatment of obesity: implications for future development of novel therapies. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 23(8), 1055–1066. doi:10.1517/13543784.2014.918952
- Jégou, S., Boutelet, I. & Vaudry, H. (2000). Melanocortin-3 Receptor mRNA expression in Pro-Opiomelanocortin neurones of the rat arcuate nucleus. *Journal of Neuroendocrinology*, 12, 501–505. doi:10.1046/j.1365-2826.2000.00477.x
- Joppa, M.A., Ling, N., Chen, C., Gogas, K.R., Foster, A.C., & Markison, S. (2005). Central administration of peptide and small molecule MC4 receptor antagonists induce hyperphagia in mice and attenuate cytokine-induced anorexia. *Peptides*, 26(11), 2294–2301. doi:10.1016/j.peptides.2005.03.002
- Kask, A. & Schiöth H.B. (2000). Tonic inhibition of food intake during inactive phase is reversed by the injection of the melanocortin receptor antagonist into the paraventricular nucleus of the hypothalamus and central amygdala of the rat. *Brain Research*, 887(2), 460–464. doi:10.1016/S0006-8993(00)03034-1
- Kievit, P., Halem, H.A., Marks, D.L., Dong, J.Z., Glavas, M.M., Sinnayah, P.,...Culler, M.D. (2013). 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*, 62, 490–497. doi:10.2337/db12-0598
- Konda, Y., Gantz, I., DelValle, J., Shimoto, Y., Miwa, H., & Yamada, T. (1994). Interaction of dual intracellular signaling pathways activated by the melanocortin-3 receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 269(18), 13162–13166.
- Kumar, K.G., Sutton, G.M., Dong, J.Z., Roubert, P., Plas, P., Halem, H.A.,...Butler, A.A. (2009). Analysis of the therapeutic functions of novel melanocortin receptor agonists in MC3R- and MC4R-deficient C57BL/6J mice. *Peptides*, 1892–1900. doi:10.1016/j.peptides.2009.07.012
- La Fleur, S., Van Rozen, A., Lujendijk, M., Groeneweg, F. & Adan, R. (2010). A free-choice high-fat high-sugar diet induces changes in arcuate neuropeptide expression that support hyperphagia. *International Journal of Obesity* 34, 537–546. doi:10.1038/ijo.2009.257
- Lee, M., Kim, A., Conwell, I.M., Hruby, V.J., Mayorov, A., Cai, M., & Wardlaw, S.L. (2008). Effects of selective modulation of the central melanocortin-3-receptor on food intake and hypothalamic POMC expression. *Peptides*, 29(3), 440–447. doi:10.1016/j.peptides.2007.11.005
- Lee, Y.S., Poh, L.K. & Loke, K.Y. (2002). A novel melanocortin 3 receptor gene (MC3R) mutation associated with severe obesity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(3), 1423–1426. doi:10.1210/jcem.87.3.8461
- Lee, Y.S., Poh, L.K., Kek, B.L. & Loke, K.Y. (2007). The role of melanocortin 3 receptor gene in childhood obesity. *Diabetes*, 56(10), 2622–2630. doi:10.2337/db07-0225
- Lindblom, J., Schiöth, H.B., Larsson, A., Wikberg, J.E., & Bergström, L. (1998). Autoradiographic discrimination of melanocortin receptors indicates that the MC3 subtype dominates in the medial rat brain. *Brain Research*, 810(1-2), 161–171. doi:10.1016/S0006-8993(98)00918-4
- Lubrano-Berthelie, C., Durand, E., Dubern, B., Shapiro, A., Dazin, P.F., Weill, V.,...Vaisse, C. (2003). Intracellular retention is a common characteristic of childhood obesity-associated MC4R mutations. *Human molecular genetics*, 12(2), 145–153. doi:10.1093/hmg/ddg016
- Mancilla, D.J.M., Escartín, P.R.E, López, A.V.E. & Camacho, R.E.J (2006). Psicobiología de la alimentación. En J. M. Mancilla & G. Gómez (Eds.). *Trastornos alimentarios en Hispanoamérica*. Manual Moderno: México.
- Marks, D., Hruby, V., Brookhart, G., & Cone, R.D. (2006). The regulation of food intake by selective stimulation of the type 3 melanocortin receptor (MC3R). *Peptides*, 27(2), 259–264. doi:10.1016/j.peptides.2005.01.025
- Mavrikaki, M., Girardet, C., Kern, A., Faruzzi, B.A., Miller, C.A., Macarthur, H.,...Butler, A.A. (2016). Melanocortin-3 receptors in the limbic system mediate feeding-related motivational responses during weight loss. *Molecular Metabolism*, 5, 566–579. doi:10.1016/j.molmet.2016.05.002
- Mencarelli, M., Dubern, B., Alili, R., Maestrini, S., Benajiba, L., Tagliaferri, Clément, K. (2011). Rare melanocortin-3

- receptor mutations with in vitro functional consequences are associated with human obesity. *Human molecular genetics*, 20(2), 392-399. doi:10.1093/hmg/ddq472
- Mencarelli, M., Walker, G.E., Maestrini, S., Alberti, L., Verti, B., Brunani, A., Petroni, M.L., Tagliaferri, M., Liuzzi, A., & Blasio, A.M. (2008). Sporadic mutations in melanocortin receptor 3 in morbid obese individuals. *European Journal of Human Genetics*, 16, 581-586. doi:10.1038/sj.ejhg.5202005
- Meyre, D., Delplanque, J., Chèvre, J. C., Lecoœur, C., Lobbens, S., Gallina, S.,...Froguel, P. (2009). Genome-wide association study for early-onset and morbid adult obesity identifies three new risk loci in European populations. *Nature Genetics*, 41(2), 157-159. doi:10.1038/ng.301
- Millington G.W. (2007). The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutrition & Metabolism*, 4, 18. doi:10.1186/1743-7075-4-18
- Mountjoy, K., Mortrud, M., Low, M., Simerly, R., & Cone, R. (1994). Localization of the melanocortin-4 receptor (MC4-R) in neuroendocrine and autonomic control circuits in the brain. *Molecular Endocrinology*, 8, 1298-1308. doi:10.1210/mend.8.10.7854347
- Mul, J.D., Boxtel, R.V., Bergen, D.J., Brans, M.A., Brakkee, J.H., Toonen, ...Cuppen, E. (2012). Melanocortin receptor 4 deficiency affects body weight regulation, grooming behavior, and substrate preference in the rat. *Obesity*, 20, 612-621. doi:10.1038/oby.2011.81
- Organización Mundial de la Salud. ([OMS] 9 de junio 2021). *Obesidad y sobrepeso*. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Renquist, B.J., Lippert, R.N., Sebag, J.A., Ellacott, K.L., & Cone, R.D. (2011). Physiological roles of the melanocortin MC₃ receptor. *European Journal of Pharmacology*, 660(1), 13-20. doi:10.1016/j.ejphar.2010.12.025
- Roselli-Reh fuss, L., Mountjoy, K.G., Robbins, L.S., Mortrud, M.T., Low, M.J., Tatro, J.B.,...Cone, R.D. (1993). Identification of a receptor for gamma melanotropin and other proopiomelanocortin peptides in the hypothalamus and limbic system. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(19), 8856-8860. doi:10.1073/pnas.90.19.8856
- Rossi, M., Kim, M.S., Morgan, D.G.A., Small, C.J., Edwards, C.M.B., Sunter, D.,...Bloom; S.R. (1998). A c-terminal fragment of agouti-related protein increases feeding and antagonizes the effect of alpha-melanocyte stimulating hormone *in vivo*. *Endocrinology*, 139(10), 4428-4431. doi:10.1210/endo.139.10.6332
- Rowland, N.E., Schaub, J.W., Robertson, K.L., Andreasen, A.M., & Haskell-Luevano, C. (2010). Effect of MTII on food intake and brain c-Fos in melanocortin-3, melanocortin-4, and double MC₃ and MC₄ receptor knockout mice. *Peptides*, 31, 2314-2317. doi:10.1016/j.peptides.2010.08.016
- Santoro, N., Perrone, L., Cirillo, G., Raimondo, P., Amato, A., Brienza, C., & Giudice, E.M. (2007). Effect of the melanocortin-3 receptor C17A and G241A variants on weight loss in childhood obesity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 85(4), 950-953. doi:10.1093/ajcn/85.4.950
- Satta, V., Scherma, M., Piscitelli, F., Usai, P., Castelli, M. P., Bisogno, T.,...Fadda, P. (2018). Limited access to a high fat diet alters endocannabinoid tone in female rats. *Frontiers in neuroscience*, 12, 40. doi:10.3389/fnins.2018.00040
- Savastano, D.M., Tanofsky-Kraff, M., Han, J.C., Ning, C., Sorg, R.A., Roza, C.A.,... Yanovski, J.A. (2009). Energy intake and energy expenditure among children with polymorphisms of the melanocortin-3 receptor. *American Journal of Clinical Nutrition*, 90(4), 912-920. doi:10.3945/ajcn.2009.27537
- Schwartz, M., Woods, S.C., Seeley, R.J., Barsh, G.S., Baskin, D.G., & Leibel, R.L. (2003). Is the energy homeostasis system inherently biased toward weight gain? *Diabetes*, 52, 232-238. doi:10.2337/diabetes.52.2.232
- Siljee-Wong, J. (2011). Melanocortin MC₄ receptor expression sites and local function. *European Journal of Pharmacology*, 660, 234-240. doi:10.1016/j.ejphar.2010.10.104
- Sutton, G.M., Trevaskis, J.L., Hulver, M.W., McMillan, R.P., Markward, N.J., Babin, M.J.,...Butler; A.A. (2006). Diet-Genotype interactions in the development of the obese, insulin-resistant phenotype of C57BL/6J mice lacking melanocortin-3 or -4 receptors. *Endocrinology*, 147(5), 2183-2196. doi:10.1210/en.2005-1209
- Tao, Y. (2005). Molecular mechanisms of the neural melanocortin receptor dysfunction in severe early onset obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 239, 1-14. doi:10.1016/j.mce.2005.04.012
- Tao, Y-X., & Segaloff, D.L. (2003). Functional Characterization of Melanocortin-4 Receptor Mutations Associated with Childhood Obesity, *Endocrinology*, 144(10), 4544-4551. doi: 10.1210/en.2003-0524
- Tsujii, S., & Bray, G. A. (1989). Acetylation alters the feeding response to MSH and beta-endorphin. *Brain Research Bulletin*, 23(3), 165-169. doi:10.1016/0361-9230(89)90142-1
- Vaisse, C., Clément, K., Guy-grand, B., & Froguel, P. (1998). A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nature Genetics*, 20, 113-114. doi:10.1038/2407
- Van den Berg, L., Beekun, O., Heutink, P., Felius, B. A., Heijning, M. P., Strijbis, S.,...Deleamarre-van de Waal, H. A. (2011). Melanocortin-4 receptor gene mutations in a dutch cohort of obese children. *Obesity*, 19, 604-611. doi:10.1038/oby.2010.259

- Weide, K., Christ, N., Moar, K.M., Arens, J., Hinney, A., Mercer, J.G.,...Schmidt, I. (2003). Hyperphagia, not hypometabolism, causes early onset obesity in melanocortin-4 receptor knockout mice. *Physiological genomics*, 13(1), 47-56. doi:10.1152/physiolgenomics.00129.2002
- Wirth, M.M., Olszewski, P.K., Yu, C., Levine, A.S., & Giraud, S.Q. (2001). Paraventricular hypothalamic α -melanocyte-stimulating hormone and MTII reduce feeding without causing aversive effects. *Peptides*, 22, 129-134. doi:10.1016/S0196-9781(00)00367-3
- Yang, F., Huang, H., & Tao, Y. (2015). Biased signaling in naturally occurring mutations in human melanocortin-3 receptor gene. *International Journal of Biological Sciences*, 11(4), 423-433. doi:10.7150/ijbs.11032
- Yang, F., & Tao, Y. (2012). Functional characterization of nine novel naturally occurring human melanocortin-3 receptor mutations. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822(11), 1752-1761. doi:10.1016/j.bbadis.2012.07.017
- Yang, L-K. & Tao, Y-X. (2017). Biased signaling at neural melanocortin receptors in regulation of energy homeostasis. *BBA - Molecular Basis of Disease*, 1863, 2486-2495. doi:10.1016/j.bbadis.2017.04.010
- Yeo, G.S., Farooqi, I.S., Aminian, S., Halsall, D.J., Stanhope, R.G., & O'Rahilly, S. (1998). A frameshift mutation in MC4R associated with dominantly inherited human obesity. *Nature Genetics*, 20, 111-112. doi:10.1038/2404
- Yu, Y., Wu, Y., Patch, C., Wu, Z., Szabo, A., Li, D., Huang, X-F. (2013). DHA prevents altered 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, CB₁ and GABA_A receptor binding densities in the brain of male rats fed a high-saturated-fat diet. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 24, 1349-1358. doi:10.1016/j.jnutbio.2012.11.002
- Zegers, D., Beckers, S., Hendrickx, R., Van Camp, J., Van Hoorenbeeck, K., Desager, K.,...Van Hul, W. (2013). Prevalence of rare MC₃R variants in obese cases and lean controls. *Endocrine*, 44, 386-390. doi:10.1007/s12020-012-9862-1
- Zheng, H., Patterson, L.M., Phifer, C. B., & Berthoud, H-R. (2005). Brain stem melanocortinergetic modulation of meal size and identification of hypothalamic POMC projections. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 289(1), R247-R258. doi:10.1152/ajpregu.00869.2004.