

Obesidad monogénica humana: papel del sistema leptina-melanocortina en la regulación de la ingesta de alimentos y el peso corporal en humanos

Monogenic human obesity: role of the leptin-melanocortin system in the regulation of food intake and body weight in humans

E. González Jiménez¹, MJ. Aguilar Cordero², CA. Padilla López³, I. García García⁴

RESUMEN

La obesidad humana es un trastorno de origen multifactorial en el que intervienen factores tanto genéticos como ambientales. La existencia de alteraciones genéticas que dan origen a obesidades monogénicas resulta muy interesante para el estudio de los mecanismos que contribuyen a un aumento de la ingesta de energía y la acumulación de grasa en el cuerpo. La mayoría de los genes implicados en obesidad monogénica se relacionan con el sistema de la leptina-melanocortinas, de ahí la importancia de su estudio a través de mutaciones naturales en ratones. Así, se han descrito mutaciones relacionadas con obesidad humana de tipo monogénica en la leptina y su receptor, proopiomelanocortina y prohormona convertasa 1. El objetivo de este trabajo ha sido ofrecer una revisión actualizada acerca de las principales características y funcionamiento del sistema leptina-melanocortinas, así como de sus implicaciones y potencialidades en el proceso de regulación de la ingesta alimentaria y control del peso corporal.

Palabras clave. Obesidad. Leptina. Melanocortinas. Proopiomelanocortina. MC4R.

ABSTRACT

Human obesity is a disorder of multifactorial origin in which genetic and environmental factors are involved. To understand the mechanisms regulating energy intake and fat accumulation in the body, it is important to study the genetic alterations causing monogenic obesity. Most of the genes involved in monogenic obesity are associated with the leptin-melanocortin system; hence the importance of studying this system by analysing natural mutations in mice. Previous studies have described mutations in leptin and its receptor, proopiomelanocortin and prohormone convertase 1 associated with human obesity of monogenic origin. The aim of this study is to provide an updated review of the main characteristics and functioning of the leptin-melanocortin system, and its implications and potentialities in regulating food intake and body weight.

Keywords. Obesity. Leptin. Melanocortins. Proopiomelanocortin. MC4R.

An. Sist. Sanit. Navar. 2012; 35 (2): 285-293

1. Departamento de Enfermería. Facultad de Enfermería (Campus de Melilla). Universidad de Granada. Melilla.
2. Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Melilla.
3. Grupo PAI de investigación CTS-367. Granada.
4. Departamento de Enfermería. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Granada. Melilla.

Correspondencia:

Dr. Emilio González Jiménez
Departamento de Enfermería
Facultad de Enfermería (Campus de Melilla)
Universidad de Granada
C/ Santander, 1
52071-Melilla (España)
E-mail: emigoji@ugr.es

Recepción: 30 de noviembre de 2011
Aceptación provisional: 7 de marzo de 2012
Aceptación definitiva: 16 de marzo de 2012

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la obesidad se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial por su estrecha vinculación con las principales causas de morbilidad y mortalidad en países industrializados y en vías de desarrollo¹. La obesidad se caracteriza por una acumulación de grasa a nivel corporal cuya fuente de origen estriba en un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético del individuo². A pesar de la indudable influencia de los factores socioculturales y ambientales en el desarrollo de la obesidad humana, la evidencia científica actual pone de manifiesto la importancia del componente genético en la génesis de este trastorno³. Teniendo en cuenta que la obesidad monogénica insti-

tuye la causa-efecto para el desarrollo de la obesidad, el análisis de estos defectos genéticos resultará relevante para el estudio y comprensión de los factores implicados en el proceso de homeostasis energética⁴.

La obesidad de tipo monogénico tiene su origen en un único gen disfuncional y representa un pequeño número de casos que aparecen en la niñez y que generalmente suelen venir acompañados de diferentes trastornos neuroendocrinos, del desarrollo y la conducta⁵. En la actualidad se conocen numerosas de estas mutaciones las cuales asientan a menudo sobre genes relacionados con el control de la ingesta y con el mecanismo de acción de la leptina en el sistema nervioso central a través de la vía de las melanocortinas (Tabla 1).

Tabla 1. Genes relacionados con la obesidad de tipo monogénico

Genes	Nombre del gen	Localización
LEP	Leptina	7q31.3 (Gene ID: 3952)
LEPR	Receptor de leptina	1p31 (Gene ID: 3953)
CRHR1	Receptor 1 de hormona liberadora de corticotropina	17q12-q22 (Gene ID: 1394)
CRHR2	Receptor 2 de hormona liberadora de corticotropina	7p14.3 (Gene ID: 1395)
GPR24	Hormona concentradora de melanina	22q13.2 (Gene ID: 2847)
PCSK1	Prohormona convertasa 1	5q15-q21 (Gene ID: 5122)
POMC	Proopiomelanocortina	2p23.3 (Gene ID: 5443)
MC3R	Receptor 3 de melanocortina	20q13.2-q13.3 (Gene ID: 4159)
MC4R	Receptor 4 de melanocortina	18q22 (Gene ID: 4160)
NTRK2	Receptor del factor neurotrófico cerebral TrkB	9q22.1 (Gene ID: 4915)
SIM1	Homólogo 1 single-minded	6q16.3-q21 (Gene ID: 6492)

Adaptado de González Jiménez E (2011) (52)

La leptina, hormona sintetizada y secretada fundamentalmente por el tejido adiposo blanco, circula en plasma en una concentración proporcional al volumen de grasa corporal⁶. Dicha hormona atraviesa la barrera hematoencefálica para actuar como una señal indicadora de las reservas energéticas interactuando con su receptor específico a nivel del núcleo arcuato del hipotálamo⁷. Dicho núcleo posee dos tipos de poblaciones neuronales con altos

niveles de expresión del receptor de leptina: las neuronas POMC/CART, las cuales transfieren señales anorexigénicas a través de los derivados de la proopiomelanocortina (POMC), y las neuronas AGRP/NPY, que transfieren señales estimuladoras de la ingesta a través del neuropéptido Y (NPY) y la proteína relacionada con Agouti (AGRP)⁸. Ante situaciones de niveles reducidos de leptina (durante el ayuno prolongado o por deficiencia genética de leptina), se favore-

ce la expresión de AGRP/NPY, lo que impulsa a una mayor ingesta de alimentos⁹. En aquellas situaciones de exceso de leptina, se promueve la expresión de POMC, que se separa en péptidos denominados melanocortinas (α -MSH y β -MSH) quienes a su vez actuarían como ligandos endógenos del receptor 4 de melanocortina (MC4R). Por el contrario, AGRP actuaría como un agonista inverso en este receptor, promoviendo la ingesta de alimentos¹⁰.

ALTERACIONES EN LOS GENES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO HIPOTALÁMICO

En relación con el desarrollo de obesidad en humanos, se ha logrado identificar anomalías en hasta tres genes asociados con el desarrollo del hipotálamo. Dichos genes son *Sim1*, *BDNF* y *NTRK 11*. Estos tres genes desarrollan funciones importantes durante el desarrollo y maduración del hipotálamo, si bien las causas exactas por las que sus mutaciones se asocian con el desarrollo de obesidad aún se desconocen¹¹.

Sim 1

En el año 2000 fue descrito el primer caso en una niña con obesidad extrema de comienzo temprano, aceleración en su crecimiento y gasto energético normal por mutación en el gen *Sim1* (6q16.3-q21)¹². Dicha paciente no presentaba anomalías en su desarrollo, tampoco rasgos dimórficos, ni alteraciones endocrinológicas, mostrando únicamente una translocación de *novu* en uno de los alelos del gen *Sim1*¹³.

Se ha estudiado en ratones con una única copia del gen *Sim1* y presentan el mismo fenotipo que la paciente descrita y muestran una disminución en el número de neuronas de su núcleo paraventricular (imprescindibles para el balance energético y que expresan MC4R). Se plantea la hipótesis de que sea ésta la causa de obesidad en los ratones heterocigotos para *Sim1* y en los pacientes con haploinsuficiencia para *Sim1*¹⁴ en un estudio reciente demostró como el gen *Sim1* está implicado en la re-

gulación de la alimentación. Por otra parte, puso de manifiesto que la hiperfagia y con ello la obesidad en ratones deficientes de *Sim1* podía ser debida a cambios en el sistema leptina-melanocortina-oxitocina¹⁵.

Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y su receptor TRKB (tropomiosina relacionada con la quinasa B), participan en la regulación, proliferación, supervivencia y diferenciación de las neuronas durante su etapa de desarrollo, así como la plasticidad neuronal, memoria y desarrollo cognitivo en el sistema nervioso del adulto¹⁶. Asimismo, el BDNF interviene en el metabolismo energético y en la conducta alimentaria. En este sentido, deficiencias parciales de BDNF en modelos de ratón serán causa de hiperfagia y obesidad. El primer caso descrito por disrupción del gen *BDNF* (11p13) en humanos fue el de una niña de 8 años obesa, la cual presentaba una anomalía en el cromosoma 11 que alteraba el gen *BDNF* en uno de los puntos de rotura cromosómicos¹⁷.

La expresión de BDNF esta regulada por la señalización de MC4R en el hipotálamo ventromedial, donde se une a su receptor. Según esto, y atendiendo a resultados de estudios recientes cabe resaltar como la infusión cerebral de BDNF corrige la hiperfagia en los ratones deficientes de MC4R¹⁸.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, un mayor y mejor conocimiento del sistema leptina-melanocortinas resultará esencial para la comprensión de los factores y procesos implicados en la regulación de la ingesta alimentaria en pacientes con obesidad.

LEPTINA Y SU RECEPTOR

En 1994, el genetista M. Jeffrey Friedman identificó el gen que codifica para la hormona leptina así como la mutación responsable de la obesidad e hiperfagia característica de los ratones *ob*¹⁹. La mutación, en estado homocigoto, se caracteriza por una sustitución C>T en la posición

105, que convierte un codón de arginina en un codón de terminación prematura¹⁹. Posteriormente, se demostró cómo la administración exógena de leptina generaba una disminución de la ingesta del ratón ob, disminuyendo su obesidad²⁰. Sin embargo, cuando los defectos genéticos tienen lugar a nivel del receptor de la leptina (ratón db/db), (sustitución G>T en la posición 106 en estado homocigoto), el estado de obesidad no revierte con la administración exógena de leptina²⁰.

Asimismo, se han descrito mutaciones del gen de la leptina en 5 familias de origen pakistaní y en una familia de origen turco²¹. En todas ellas, la administración exógena de leptina humana disminuyó considerablemente el peso corporal y la ingesta de estos sujetos obesos²¹.

El receptor de la leptina (LEPR) es una proteína de membrana homóloga al receptor de las citoquinas tipo 1, del que existen diferentes isoformas generadas mediante ensamblaje alternativo²². La unión de la leptina a su receptor en el hipotálamo facilita la dimerización del receptor, lo que provoca una activación de las quinasas JAK2 las cuales posibilitan su autofosforilación y la fosforilación de residuos de tirosina en LEPR. Este proceso permite la activación de factores de transcripción (STAT3), que serán dimerizados y translocados hasta el núcleo²³. Otros factores intervinientes serán SOCS3 y PTP1B quienes a través de la acción del JAK2 culminarán con el proceso de señalización. Todo ello en su conjunto hará posible la síntesis de péptidos anorexígenos²³.

Por otra parte, se ha descrito que mutaciones en el gen que codifica el receptor de la leptina (P316:W646C), pueden ser fuente de hiperfagia y obesidad temprana. Así, Andiran y col (2011)²⁴ describen el caso de una niña de 6 años de edad con obesidad monogénica debida a una deficiencia congénita total del receptor de la leptina.

Otra ruta alternativa de señalización activada por la leptina es la fosfatidil inositol 3 quinasa (PI3K). En ella se induce a la fosforilación de los residuos de la tirosina en el sustrato del receptor insulínico (IRS2) por mediación de JAK2, quienes a su vez

fosforilan y activan PI3K²⁵. Por otro lado, la proteína SH2B se adhiere a JAK2 e IRS2, permitiendo la activación de la ruta PI3K. Sujetos con una deficiencia a nivel de este gen desarrollarían resistencia a la insulina, a la leptina, así como hiperfagia y obesidad²⁶. Por último, la ruta PI3K será activada por unión de la insulina a su receptor, circunstancia que completa la confluencia de señalización entre estas dos hormonas intervinientes en la homeostasis energética²⁷.

MUTACIONES QUE AFECTAN AL SISTEMA LEPTINA-MELANOCORTINAS

Mutaciones que afectan a los receptores 3 y 4 de melanocortinas

El sistema de las melanocortinas está compuesto por la proopiomelanocortina (POMC) y los péptidos derivados de POMC que actúan como ligandos de los receptores de melanocortinas: α -, β - y γ -MSH (Hormonas α , β - y γ estimulantes de melanocitos), así como la hormona adrenocorticotropa (ACTH). En segundo lugar, por una familia de cinco receptores de melanocortina (MC1R-MC5R). Por último, los péptidos que antagonizan el efecto de los ligandos derivados de POMC: AGRP (proteína relacionada con agouti) y ASIP (proteína señalizadora de agouti)²⁸.

Los receptores de melanocortinas se encuentran adheridos a proteínas G, siendo expresados en regiones del sistema nervioso central las cuales se relacionan con el control del apetito. Según esto, ratones con deficiencia genética de algunos de estos receptores desarrollarán obesidad e hiperfagia²⁸. En humanos, las mutaciones en alguno de ellos, al igual que en el ratón, serán causa de obesidad de tipo monogénico²⁸. Actualmente, la prevalencia mundial de obesidad asociada a mutaciones en MC4R se estima en un 2,5%²⁹. En 1998, se publicaron los dos primeros casos de obesidad en humanos por mutaciones en el gen MC4R (18q22). Todos los pacientes evolucionaron clínicamente con hiperfagia y obesidad. Los efectos mediados por

MC4R suelen desarrollarse a través de la estimulación de las vías anorexigénicas e inhibición de las rutas neuronales orexigénicas²⁹.

Marti y col³⁰, analizando la posible existencia de mutaciones en el gen MC4R en población española, encontraron una nueva mutación en el codón 16 (Trp16Stop) en una mujer obesa. Del mismo modo, aislaron la mutación (Val253Ile) previamente descrita en un sujeto no obeso, el polimorfismo Val103Ile en otro individuo obeso y el polimorfismo Ile251Leu con igual prevalencia entre personas obesas y no obesas.

La mayoría de las mutaciones MC4R son heterocigotas heredadas de forma dominante, aunque han sido descritos casos de homocigosidad o heterocigosidad compuesta con un patrón autosómico recesivo. Actualmente no existe tratamiento alguno para estas anomalías. Si bien, estudios recientes muestran cómo la recuperación de expresión en la superficie celular de mutantes MC4R podría tener un beneficio terapéutico dado que las mutaciones MC4R causantes de obesidad, inducen a una retención intracelular de receptores mediante un sistema de control de calidad celular³¹.

Por su parte, el receptor de melanocortina-3 (MC3R), será otro importante regulador de la homeostasis energética. Estudios en roedores han demostrado que dicho receptor, al igual que el receptor de melanocortina-4 (MC4R), es esencial en la regulación del balance energético³². Si bien, mientras que las mutaciones de MC4R se han establecido firmemente como una de las causas de la obesidad monogénica, existe cierta controversia sobre si las mutaciones en el gen MC3R guardan relación con la patogénesis de la obesidad humana³².

Del mismo modo, estudios recientes han identificado el gen SH2B1 por su potencial implicación en el desarrollo de obesidad. Así en el estudio desarrollado por Bochukova y col (2010)³³ se pudo comprobar como el locus de dicho gen se asociaba significativamente con el desarrollo de obesidad dada su estrecha implicación en el proceso de señalización de la leptina e insulina.

Mutaciones que afectan al gen de proopiomelanocortina

Hasta el momento, en humanos se han identificado 3 mutaciones diferentes en el gen POMC, concretamente en dos pacientes pediátricos alemanes. Una niña heterocigota, portadora de dos mutaciones en el exón 3 de las proteínas (G7013T y C7133X) las cuales interfieren con el procesamiento postraduccional de la poliproteína POMC y disminuyen la concentración de sus derivados: ACTH; α -MSH y β -endorfina³⁴. La segunda mutación la presentó un paciente homocigótico masculino portador de una alteración a nivel de la C3804A del exón 2, alteración que cursa con la inhibición total de la transcripción de POMC. Ambos pacientes manifestaron un fenotipo de obesidad durante los primeros meses de vida, acompañados de pigmentación pelirroja en el cabello e insuficiencia adrenal³⁴. En el caso del ratón deficiente en POMC, éste desarrolla hiperfagia, obesidad, pigmentación alterada, hiperleptinemia, y ausencia de hormona adrenocorticotropa³⁴.

Mutaciones que afectan a los enzimas convertasas PCSK1 y PCSK2

Otras biomoléculas implicadas son los enzimas convertasas 1 y 2 (PCSK1 y PCSK2), las cuales actúan separando POMC en un proceso postraduccional que resulta diferente en el hipotálamo con respecto a la hipófisis³⁵. Se ha descrito deficiencia genética de PCSK1 en dos casos de obesidad con mutaciones en estado de heterocigoto compuesto. Por el contrario, el ratón deficiente en esta enzima no presenta un claro fenotipo de obesidad, caracterizándose por un tamaño corporal reducido y defectos endocrinos como niveles indetectables de insulina y altos niveles de proinsulina³⁶. Por lo tanto, la obesidad humana por deficiencia de PCSK1 parece tener mayores similitudes con el modelo de ratón obeso fat/fat generado por la ausencia de carboxipeptidasa E que con la deficiencia genética de PCSK1 en el ratón³⁶.

producir diferenciación de las células madre o *stem cell* neuronales, inducir al crecimiento, diferenciación neural y sináptica y participar en fenómenos plásticos como la remodelación sináptica, el aumento de las conexiones sinápticas y la diferenciación y crecimiento neural⁴⁰.

En ratones, la delección del gen homólogo al BDNF humano en los núcleos hipotalámicos ocasiona hiperfagia y con ello obesidad⁴¹. En humanos, el importante papel de las neurotrofinas se ha manifestado en un caso de obesidad severa con hiperactividad y deficiencia cognitiva, caracterizado por una insuficiencia de BDNF, así como por la obesidad e hiperfagia por la pérdida de un segmento cromosómico que contiene al gen BDNF en algunos pacientes afectados con el síndrome WAGR, causado por una mutación en el cromosoma 11, concretamente en la región 11p13⁴².

También se han descrito casos de obesidad en modelos de ratón caracterizados por hiperfagia y retraso mental ante deficiencia parcial de BDNF y TRKB⁴³. El primer caso descrito en humanos por disrupción del gen BDNF (11p13, OMIM#113505) se trataba de una niña de 8 años que presentaba un cuadro de obesidad e hiperfagia severa⁴⁴, la cual portaba una inversión paracéntrica *de novo* en el cromosoma 11 que alteraba el gen BDNF. A pesar de que dicha inversión podría alterar otros genes, la gran similitud de esta paciente con el primero descrito con una mutación en el gen NTRK2 (9q22.1, OMIM#600456), el gen que codifica el receptor de BDNF, TRKB⁴⁵, reafirma la hipótesis de que su fenotipo era causado por haploinsuficiencia de BDNF.

SISTEMA LEPTINA-MELANOCORTINAS Y SU IMPORTANCIA EN EL TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

Actualmente, la terapia con leptina recombinante humana en pacientes obesos con deficiencia genética de leptina constituye un tratamiento efectivo⁴⁶. Si bien, ensayos clínicos aleatorizados basados en la administración de diferentes dosis de lep-

tina a pacientes con obesidad común, no han alcanzado los resultados esperados, esto es, una disminución de la ingesta y reducción de su peso corporal⁴⁷. Datos de estudios recientes sugieren que esta resistencia a la leptina en pacientes con obesidad multifactorial podría deberse a una deficiente señalización intracelular⁴⁸.

Estudios recientes han puesto de relieve la importancia que ciertas citocinas como el Factor Neurotrófico Ciliar (CTNF) tienen en la regulación de la ingesta y el peso corporal⁴⁹. Considerando que esta citocina mantiene un importante papel en los procesos de señalización celular y con ello en la regulación de la ingesta y peso corporal, cabe considerar su potencial utilidad como alternativa a los efectos anorexígenos de la leptina. Ello tiene su principal justificación en la idea de evitar con ello los efectos de resistencia propios de la leptina⁵⁰.

Por último, se ha comprobado cómo intervenciones educativas basadas en la modificación de estilos de vida para reducir peso en pacientes obesos resultan igualmente efectivas en sujetos portadores y no portadores de mutaciones en MC4R⁵¹. Considerando todo lo anterior, y dada la importancia del sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y peso corporal en sujetos obesos, es probable que surjan nuevos tratamientos antiobesidad fundamentados en el uso de agonistas de receptores en este sistema⁵².

BIBLIOGRAFÍA

1. AGUILAR CORDERO MJ, GONZÁLEZ JIMÉNEZ E, GARCÍA GARCÍA CJ, GARCÍA LÓPEZ PA, ÁLVAREZ FERRE J, PADILLA LÓPEZ CA et al. Obesity in a school children population from Granada: assessment of the efficacy of an educational intervention. *Nutr Hosp* 2011; 26: 636-641.
2. AGUILAR CORDERO MJ, GONZÁLEZ JIMÉNEZ E, SÁNCHEZ PERONA J, PADILLA LÓPEZ CA, ÁLVAREZ FERRE J, MUR VILLAR N et al. The Guadix study of the effects of a Mediterranean-diet breakfast on the postprandial lipid parameters of overweight and obese pre-adolescents. *Nutr Hosp* 2010; 25: 1025-1033.
3. OCHOA MC, MARTÍ A, MARTÍNEZ JA. Estudios sobre la obesidad en genes candidatos. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 542-551.

4. RANKINEN T, ZUBERI A, CHAGNON YC, WEISNAGEL SJ, ARGYROPOULOS G, WALTS B. The human obesity gene map: the 2005 update. *Obesity* 2006; 14: 529-644.
5. MACNEIL DJ, HOWARD AD, GUAN X, FONG TM, NARGUND RP, BEDNAREK MA et al. *Eur J Pharmacol* 2002; 450: 93-109.
6. ROSADOC EL, MONTEIRO JB, CHAIA V, DO LAGO MF. Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad e influencia de la dieta en la secreción y acción de la hormona. *Nutr Hosp* 2006; 21: 686-693.
7. BULLÓ BONET M. La leptina en la regulación del balance energético. *Nutr Hosp* 2002; 17 (Supl. 1): 42-48.
8. ROBERTSON SA, LEININGER GM, MYERS MG. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol Behav* 2008; 94: 637-642.
9. CONE RD. Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nat Neurosci* 2005; 8: 571-578.
10. SEELEY RJ, DRAZEN DL, CLEGG DJ. The critical role of the melanocortin system in the control of energy intake. *Annu Rev Nutr* 2004; 24: 133-149.
11. IVANOVA E, KELSEY G. Imprinted genes and hypothalamic function. *J Mol Endocrinol* 2011; 47: 67-74.
12. HUNG CC, LUAN J, SIMS M, KEOGH JM, HALL C, WAREHAM NJ et al. Studies of the SIM1 gene in relation to human obesity and obesity-related traits. *Int J Obes (Lond)* 2007; 31: 429-434.
13. HOLDER JR JL, BUTTE NF, ZINN AR. Profound obesity associated with a balanced translocation that disrupts the SIM1 gene. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 101-108.
14. GHOUSSEINI M, STUTZMANN F, COUTURIER C, VATIN V, DURAND E, LECOEUR C et al. Analysis of the SIM1 contribution to polygenic obesity in the French population. *Obesity* 2010; 18: 1670-1675.
15. TOLSON KP, GEMELLI T, GAUTRON L, ELMQUIST JK, ZINN AR, KUBLAOUI BM. Postnatal Sim1 deficiency causes hyperphagic obesity and reduced Mc4r and oxytocin expression. *Neurobiol Dis* 2010; 30: 3803-3812.
16. TAPIA-ARANCIBIA L, RAGE F, GIVALOIS L, ARANCIBIA S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol* 2004; 25: 77-107.
17. GRAY J, YEO GS, COX JJ, MORTON J, ADLAM ALR, KEOGH JM. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes* 2006; 55: 3366-3371.
18. HAN JC, LIU QR, JONES M. Brain-derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 918-927.
19. ZHANG Y, PROENCA R, MAFFEI M, BARONE M, LEOPOLD L, FRIEDMAN JM. Positional cloning of the Mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
20. HALAAS JL, GAJIWALA KS, MAFFEI M, COHEN SL, CHAIT BT, RABINOWITZ D. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269: 543-546.
21. MONTAGUE CT, FAROOQI IS, WHITEHEAD JP, SOOS MA, RAU H, WAREHAM NJ. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
22. GONZÁLEZ JIMÉNEZ E, AGUILAR CORDERO MJ, GARCÍA GARCÍA CJ, GARCÍA LÓPEZ PA, ÁLVAREZ FERRE J, PADILLA LÓPEZ CA. Leptin: a peptide with therapeutic potential in the obese. *Endocrinol Nutr* 2010; 57: 322-327.
23. OSWAL A, YEO GS. The leptin melanocortin pathway and the control of body weight: lessons from human and murine genetics. *Obes Rev* 2007; 8: 293-306.
24. ANDIRAN N, CELIK N, ANDIRAN F. Homozygosity for two missense mutations in the leptin receptor gene (P316:W646C) in a Turkmenian girl with severe early-onset obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 1043-1045.
25. WITHERS DJ, GUTIERREZ JS, TOWERLY H, BURKS DJ, REN JM, PREVIS S. Disruption of IRS-2 causes type 2 diabetes in mice. *Nature* 1998; 391: 900-904.
26. REN D, LI M, DUAN C, RUI L. Identification of SH2-B as a key regulator of leptin sensitivity, energy balance, and body weight in mice. *Cell Metab* 2005; 2: 95-104.
27. GANTZ I, FONG TM. The melanocortin system. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 284: 468-474.
28. HUSZAR D, LYNCH CA, FAIRCHILD-HUNTRESS V, DUNMORE JH, FANG Q, BERKEMEIER LR. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell* 1997; 88: 131-141.
29. VAISSE C, CLEMENT K, GUY-GRAND B, FROGUEL P. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nat Genet* 1998; 20: 113-114.
30. MARTÍ A, CORBALÁN MS, FORGA L, MARTÍNEZ JA, HINNEY A, HEBEBRAND J. A novel nonsense mu-

- tation in the melanocortin-4 receptor associated with obesity in a Spanish population. *Int J Obes* 2003; 27: 385-388.
31. BRUMM H, MÜHLHAUS J, BOLZE F, SCHERAG S, HINNEY A, HEBEBRAND J et al. Rescue of Melanocortin 4 Receptor (MC4R) Nonsense Mutations by Aminoglycoside-Mediated Read-Through. *Obesity* (Silver Spring) 2012; 20: 1074-1081.
 32. TAO YX. Mutations in the melanocortin-3 receptor (MC3R) gene: Impact on human obesity or adiposity. *Curr Opin Investig Drugs* 2010; 11: 1092-1096.
 33. BOCHUKOVA EG, HUANG N, KEOGH J, HENNING E, PURMANN C, BLASZCZYK K et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature* 2010; 463: 666-670.
 34. MILLINGTON GWM. The role of proopiomelanocortin (POMC) neurones in feeding behaviour. *Nutr Metab* 2007; 4: 18.
 35. CHOQUET H, STIJNEN P, CREEMERS JW. Genetic and functional characterization of PCSK1. *Methods Mol Biol* 2011; 768: 247-253.
 36. COWLEY MA, SMART JL, RUBINSTEIN M, CERDÁN MG, DIANO S, HORVATH TL. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001; 411: 480-484.
 37. LAUTENBACH A, BREITMEIER D, KUHLMANN S, NAVE H. Human obesity reduces the number of hepatic leptin receptor (ob-R) expressing NK cells. *Endocr Res* 2011; 36:158-166.
 38. WAUMAN J, TAVERNIER J. Leptin receptor signaling: pathways to leptin resistance. *Front Biosci* 2011; 1: 2771-2793.
 39. MYERS MG. Keeping the fat off with nesfatin. *Nat Med* 2006; 12: 1248-1249.
 40. XU B, GOULDING EH, ZANG K, CEPOI D, CONE RD, JONES KR. Brain-derived neurotrophic factor regulates energy balance downstream of melanocortin-4 receptor. *Nat Neurosci* 2003; 6: 736-742.
 41. HU Y, RUSSEK SJ. BDNF and the diseased nervous system: a delicate balance between adaptive and pathological processes of gene regulation. *J Neurochem* 2008; 105: 1-17.
 42. HAN JC, LIU QR, JONES M, LEVINN RL, MENZIE CM, JEFFERSON-GEORGE KS, ET AL. Brain derived neurotrophic factor and obesity in the WAGR syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 918-927.
 43. YEO GS, CONNIE HUNG CC, ROCHFORD J, KEOGH J, GRAY J, SIVARAMAKRISHNAN S. A de novo mutation affecting human TrkB associated with severe obesity and developmental delay. *Nat Neurosci* 2004; 7: 1187-1189.
 44. GRAY J, YEO GS, COX JJ, MORTON J, ADLAM ALR, KEOGH JM ET AL. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene. *Diabetes* 2006; 55: 3366-3371.
 45. NOBLE EE, BILLINGTON C, KOTZ CM, WANG C. The lighter side of BDNF. *Am J Physiol* 2011; 300: 1053-1069.
 46. FAROOQI IS, JEBB SA, LANGMACK G, LAWRENCE E, CHEETHAM CH, PRENTICE AM. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-884.
 47. DONATO J JR, CRAVO RM, FRAZÃO R, ELIAS CF. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology* 2011; 93: 9-18.
 48. DHILLON SS, MCFADDEN SA, CHALMERS JA, CENTENO ML, KIM GL, BELSHAM DD. Cellular leptin resistance impairs the leptin-mediated suppression of neuropeptide y secretion in hypothalamic neurons. *Endocrinology* 2011; 152: 4138-4147.
 49. SCHUSTER B, KOVALEVA M, SUN Y, REGENHARD P, MATTHEWS V, GRÖTZINGER J et al. Signaling of human ciliary neurotrophic factor (CNTF) revisited. The interleukin-6 receptor can serve as an alpha-receptor for CTNF. *J Biol Chem* 2003; 278: 9528-9535.
 50. REINEHR T, HEBEBRAND J, FRIEDEL S, TOSCHKE AM, BRUMM H, BIEBERMANN et al. Lifestyle intervention in obese children with variations in the melanocortin 4 receptor gene. *Obesity* 2009; 17: 382-389.
 51. BECKERS S, ZEGERS D, VAN GAAL LF, VAN HUL W. The role of the leptin-melanocortin signaling pathway in the control of food intake. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; 19: 267-287.
 52. GONZÁLEZ JIMÉNEZ E. Genes and obesity: a cause and effect relationship. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 492-496.
 53. ZURBANO INCHUSTA R, OCHOA NIETO MC, MORENO-ALIAGA MJ, MARTI DEL MORAL A. Estudios sobre obesidad de origen monogénico en humanos. *Rev Esp Obes* 2004; 2: 269-278.

