

Mecanismo da via melanocortina 4 e disfunções associadas à obesidade: uma revisão narrativa de literatura

Melanocortin 4 pathway mechanism and obesity-associated dysfunctions: a narrative literature review

DOI:10.34119/bjhrv5n3-029

Recebimento dos originais: 14/02/2022

Aceitação para publicação: 28/03/2022

Davi Correa Pereira

Graduando em Medicina

Instituição: Universidade Paranaense - UNIPAR, Campus Sede de Umuarama
Endereço: Endereço: Pç. Mascarenhas de Moraes, 4282 - Zona III, CEP: 87502-210
Umuarama - PR, Brasil
E-mail: davi.pereira@edu.unipar.br

Jean Silva de Souza Resende

Mestre em Bioinformática

Instituição: Universidade Federal do Paraná - UFPR
Endereço: Laboratório de Biologia de Sistemas, Curitiba-PR. Rua Alcides Vieira Arcoverde
1225, CEP: 81520-260 - Curitiba-PR
E-mail: jean.s.s.resende@gmail.com

Ricardo Marcelo Abrão

Doutor em Ciências Médicas

Instituição: Universidade Paranaense - UNIPAR, Campus Sede de Umuarama
Endereço: Endereço: Pç. Mascarenhas de Moraes, 4282 - Zona III, CEP: 87502-210
Umuarama - PR, Brasil
E-mail: ricardomarcelo@prof.unipar.br

Luciano Seraphim Gasques

Doutor em Biologia das Interações Orgânicas

Instituição: Universidade Paranaense - UNIPAR, Campus Sede de Umuarama
Endereço: Endereço: Pç. Mascarenhas de Moraes, 4282 - Zona III, CEP: 87502-210
Umuarama - PR, Brasil
E-mail: lsgasques@prof.unipar.br

RESUMO

A via do receptor hipotalâmico da melanocortina 4 (MC4R) integra o controle da ingestão de alimentos com a produção de hormônios do balanço energético (leptina e insulina), desempenhando um importante papel no controle do peso corporal. Alterações nessa via podem resultar em distúrbios genéticos e, portanto, mutações associadas a essas proteínas podem gerar variações na regulação do apetite e da saciedade, o que culmina no desenvolvimento de obesidade potencialmente grave e de início precoce. O objetivo desta revisão de literatura foi compilar informações sobre a via fisiológica em que o receptor hipotalâmico da melanocortina 4 desempenha no controle do aporte alimentar, bem como possíveis repercussões terapêuticas associadas. Esta revisão contempla o mecanismo genético que condiciona a obesidade em

portadores de SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) no gene MC4R. Foram revisados artigos que abordam a via leptina/melanocortina 4 e sua importância no controle da ingestão alimentar e da saciedade. Além disso, foram consideradas as características bioquímicas e fisiológicas do mecanismo e atividade dos neurônios MC4R, bem como as principais disfunções associadas à obesidade precoce. Conclusão: Os conhecimentos sustentam que a via leptina/melanocortina 4 atuam no controle do aporte alimentar e caracterizam a importância do gene MC4R e de componentes associados à terapêutica da obesidade de início precoce.

Palavras-chave: obesidade, gene mc4r, regulação da saciedade.

ABSTRACT

The hypothalamic melanocortin 4 receptor (MC4R) pathway integrates the control of food intake with the production of energy balance hormones (leptin and insulin), developing an important role in the control of body weight. Changes in this pathway can result in genetic disorders and, therefore, mutations associated with these proteins can generate variations in the regulation of appetite and satiety, which culminates in the development of potentially severe and early-onset obesity. The objective of this literature review was to compile information about the physiological pathway in which the hypothalamic melanocortin 4 receptor plays in the control of food intake, as well as possible associated therapeutic repercussions. This review addresses the genetic mechanism that conditions obesity in carriers of SNPs (single nucleotide polymorphisms) in the MC4R gene. Articles addressing the leptin/melanocortin 4 pathway and its importance in controlling food intake and satiety were reviewed. In addition, the biochemical and physiological characteristics of the mechanism and activity of MC4R neurons were considered, as well as the main dysfunctions associated with early obesity. Conclusion: Knowledge supports that the leptin/melanocortin 4 pathway acts in the control of food intake and characterizes the importance of the MC4R gene and components associated with early-onset obesity therapy.

Keywords: obesity, mc4r gene, satiety regulation.

1 INTRODUÇÃO

A obesidade pode ser caracterizada a partir do índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m². Geralmente como resultado de uma doença ou terapia, é considerada fator de risco para uma variedade de comorbidades, assim como de limitações relacionadas à saúde. Apenas nas últimas décadas, esta condição apresentou aumento em prevalência de 27,5% em adultos e de 47,1% na população infantil (APOVIAN, 2016).

Nos últimos anos, variantes genéticas foram identificadas como formas de obesidade humana. Nesse contexto, o hipotálamo e suas vias de sinalização desempenham papel importante na homeostase e no balanço energético, sendo os fatores genéticos associados determinantes na susceptibilidade de um paciente ao ganho de peso (SINGH; KUMAR; MAHALINGAM, 2017).

A via do receptor hipotalâmico da melanocortina 4 (MC4R) integra o controle da ingestão de alimentos com a produção de hormônios do balanço energético, leptina e insulina,

assim executando um importante papel no controle do peso corporal. Nesta, o estado alimentado é sinalizado por hormônios leptina e insulina na superfície de neurônios pró-opiomelanocortina (POMC), a fim de sintetizar o hormônio estimulante α -melanócito (α -MSH) e diminuir a ingestão de alimentos, a partir da interação com neurônios MC4R (BALDINI; PHELAN, 2019).

Alterações nesta via podem resultar em descontroles, podendo gerar variações na regulação do apetite e da saciedade, o que pode acarretar o desenvolvimento da obesidade grave de início precoce. Esta disfunção caracteriza a causa mais prevalente de obesidade oligogênica conhecida, marcada pelo aumento de massa gorda e hiperfagia precoce, sem a presença de fenótipos óbvios adicionais (DUBERN, 2015).

Esta revisão de literatura visa levantar os conhecimentos sobre a via fisiológica na qual o receptor hipotalâmico da melanocortina 4 (MC4R) desempenha para controle do aporte alimentar, bem como possíveis repercussões terapêuticas associadas. Além disso, busca contemplar o mecanismo genético geral que condiciona a obesidade em portadores de mutações no gene MC4R.

2 DESENVOLVIMENTO

Durante o estado alimentado, hormônios liberados na corrente sanguínea são responsáveis pela sinalização de neurônios hipotalâmicos, os quais indiretamente promovem a redução da ingesta e o aumento do gasto calórico na via conhecida como sistema da melanocortina. O peptídeo leptina é um hormônio secretado principalmente por células da camada subcutânea e proporcionalmente ao volume do adipócito. Diversos estudos evidenciam sua importância para a homeostase energética, incluindo deficiência de etiologia genética como causa de obesidade em humanos, demonstrando potencial terapêutico nesta situação (BALDINI; PHELAN, 2019). O hormônio insulina, originário das células pancreáticas, também têm demonstrado papel crítico e distinto na troca fisiológica entre os estados de jejum e alimentado, além da sua importância no tratamento de pacientes portadores de diabetes (FLIER, 2019).

Também, após a ingestão de alimentos, leptina e insulina tornam-se circulantes do plasma sanguíneo, com capacidade de penetração na barreira hematoencefálica, alcançando assim receptores do núcleo arqueado hipotalâmico. Células hipotalâmicas expressam receptores da leptina (LepR) e da insulina (ISR), também conhecidos como neurônios pró-opiomelanocortina (POMC), responsáveis pela formação de hormônio estimulante α -melanócito (α -MSH) a partir de POMC quando ativados (DUBERN, 2015).

Ainda, durante a sinalização da leptina, LepR ativa a proteína Janus Quinase 2 (JK2), associada ao receptor e responsável pela fosforilação e ativação do fator de transcrição 3 (Stat3),

resultando na expressão de POMC e seu processamento em α -MSH. Em outra via dependente de JK2, LepR conduz a sinalização e ativação da via do fosfatidilinositol 3-cinase (PI3K), conduzindo à abertura do cátion potencial do receptor transitório 5 (TrpC5) com consequente influxo de Na^+ e atividade neuronal, e fosforilação de *forkhead box protein O1* (FOXO1) no aumento da formação de α -MSH. Stat3 realiza ainda a regulação da via a partir da expressão de fatores inibitórios por mecanismo de *feedback* negativo. Na sinalização dependente de insulina, é também ativada a via PI3K, conduzindo ao influxo de Na^+ a partir de TrpC5 e disparo neuronal (BALDINI; PHELAN, 2019).

Além do encéfalo, genes POMC são encontrados nos tecidos periféricos, possuindo importante papel no funcionamento do metabolismo energético, pigmentação, atividade adrenocortical, e intervindo no comportamento sexual e atividade imunológica. Os nucleotídeos auxiliam ainda na formação de precursores de importantes peptídeos, a exemplo do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), peptídeo intermediário semelhante à corticotropina (CLIP), β -endorfina e hormônios estimuladores α , β e γ -melanócito (ZHAN, 2018).

Outrossim, neurônios POMC apresentam entradas inibitórias a partir da atividade neuronal noradrenérgica do cérebro posterior e atividade colinérgica do hipotálamo dorsomedial (DMH), bem como por meio da síntese de neuropeptídeo orexigênico Y (NPY) e proteína relacionada ao *agouti* (AgRP) na presença de hormônios estomacais (BALDINI; PHELAN, 2019).

O gene MC4R, também conhecido por BMIQ20, trata-se de um *intronless* codificador de peptídeo ligado a membrana pertencente à família dos receptores acoplados à proteína G da melanocortina (GPCRs) e localizado no cromossomo 18q22 (NCBI, 2020). Expressa-se principalmente no núcleo paraventricular (PVN) hipotalâmico e em células neuroendócrinas intestinais, sendo ativado por α -MSH originário de populações neuronais POMC do núcleo arqueado hipotalâmico (BALDINI; PHELAN, 2019). O receptor codificado atua promovendo a ativação de Adenilato Ciclase (AC) através de proteínas G, com aumento da formação de Adenosina 3',5'- Monofosfato Cíclico (cAMP). Segue a ativação de proteínas quinase A (PKA), Proteína de Troca Diretamente Ativada por cAMP (EPAC), quinases ERK1 e ERK2, Proteína de Ligação ao CRE (CREB), levando ao aumento da transcrição da proteína nuclear c-Fos e redução da atividade da Proteína Quinase ativada por AMP (AMPK), o que resulta em um sinal de saciedade e de controle do aporte alimentar (AYERS *et al.*, 2018).

Também, outra via de transmissão glutamatérgica a partir de receptores de ocitocina e envolvendo neurônios MC4R é conhecida, podendo ocorrer potencialização por α -MSH no controle do apetite. Sob outros mecanismos, é relatada a expressão do gene MC4R no

metabolismo da glicose hepática, controle dos níveis de insulina e da motilidade gástrica, controle da pressão sanguínea e controle da frequência cardíaca (BALDINI; PHELAN, 2019). Neste sentido, mutações da Perda de Função (LoF) na via MC4R são responsáveis por diversas formas monogênicas de obesidade precoce, incluindo o hormônio leptina, LepR, POMC e genes MC4R, além de pró-hormônio convertase 1 (PCSK1), com importante função enzimática (AYERS *et al.*, 2018).

Em geral, portadores de variantes MC4R apresentam aumento de massa gorda e massa magra, elevada densidade mineral óssea, e marcante hiperfagia precoce. Esta alteração genética caracteriza a causa mais prevalente de obesidade oligogênica conhecida, com tendência à transmissão autossômica dominante, expressão clínica variável, e sem a presença de fenótipos óbvios adicionais (DUBERN, 2015). Além disso, são conhecidas variantes associadas ao fenótipo de menor risco de obesidade, diabetes tipo 2 e doença arterial coronariana haja vista relacionadas ao ganho da função receptora (LOTTA *et al.*, 2019).

Face ao exposto, são encontrados fármacos que demonstram capacidade de estimulação da expressão e função do receptor MC4R, a exemplo do Setmelanotide, resultando em perda de peso em indivíduos obesos que expressam variantes do gene (AYERS *et al.*, 2018). Semelhantemente, o medicamento Lorcaserin modula o controle glicêmico associado à perda de peso por ação em receptores funcionais MC4R (BURKE *et al.*, 2017).

Embora avanços terapêuticos, medicamentos de baixa especificidade de alvo, ou ainda que interferem em mais de uma via de sinalização, produzem efeitos adversos que limitam seu uso por longo período (LOTTA *et al.*, 2019). Estudos em homozigotos do alelo MC4R rs489693 demonstraram esta variação como fator de risco para o ganho de peso durante tratamento com antipsicóticos de segunda geração (ASG) (CZERWENSKY; LEUCHT; STEIMER, 2013). Assim, nota-se uma necessidade substancial de terapias que garantam segurança e eficiência no emagrecimento (LOTTA *et al.*, 2019). A influência da alimentação e da atividade física também é relatada na modulação da via e do fenótipo obeso. Outrossim, o sequenciamento do gene MC4R permite a identificação de alterações mutacionais, podendo fazer-se necessária a seleção de doentes elegíveis para o tratamento (KOOCHAKPOR *et al.*, 2016).

3 CONCLUSÃO

Os conhecimentos sustentam que a via leptina/melanocortina 4 atua no controle do aporte alimentar. Além disso, caracterizam a importância do gene MC4R e de outros componentes da via na etiologia e terapêutica da obesidade de início precoce.

REFERÊNCIAS

APOVIAN, Caroline M.. Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden. **The American Journal of Managed Care**, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27356115/>. Acesso em: fev. 2022.

AYERS, K. L. *et al.*. Melanocortin 4 Receptor Pathway Dysfunction in Obesity: Patient Stratification Aimed at MC4R Agonist Treatment. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7263790/>. Acesso em: fev. 2022.

BALDINI, Giulia; PHELAN, Kevin D.. The Melanocortin Pathway and Control of Appetite-progress and Therapeutic Implications. **Journal of Endocrinology**, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500576/>. Acesso em: fev. 2022.

BURKE, L. K. *et al.*. Lorcaserin Improves Glycemic Control Via a Melanocortin Neurocircuit. **Molecular Metabolism**, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29031711/>. Acesso em: fev. 2022.

CZERWENSKY, Fabian; LEUCHT, Stefan; STEIMER, Werner. MC4R rs489693: A Clinical Risk Factor For Second Generation Antipsychotic-Related Weight Gain. **The International Journal of Neuropsychopharmacology**, 2013. Disponível em <<https://academic.oup.com/ijnp/article/16/9/2103/797654>>. Acesso em: fev. 2022.

DUBERN, Beatrice. Mutações MC4R e MC3R. In: FRELUT, Marie-Laure. **The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity**. 2015. Disponível em: <https://ebook.ecog-obesity.eu/>. Acesso em: fev. 2022.

FLIER, Jeffrey S.. Starvation in the Midst of Plenty: Reflections on the History and Biology of Insulin and Leptin. **Endocrine Reviews**, 2019. Disponível em: <https://academic.oup.com/edrv/article/40/1/1/5139741>. Acesso em: fev. 2022.

KOOCHAKPOR, G. *et al.*. Effect of Interactions of Polymorphisms in the Melanocortin-4 receptor gene with dietary factors on the risk of obesity and Type 2 diabetes: a systematic review. **Diabetic Medicine**, 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dme.13052>. Acesso em: fev. 2022.

LOTTA, L. A. *et al.*. **Human Gain-of-Function MC4R Variants Show Signaling Bias and Protect Against Obesity**. *Cell*, 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6476272/>. Acesso em: fev. 2022.

NCBI, NATIONAL CENTER OF BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **MC4R melanocortin 4 receptor** [Homo sapiens (human)]. Bethesda MD, 07 jun. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=DetailsSearch&Term=4160>. Acesso em: fev. 2022.

SINGH, Rajan Kumar; KUMAR, Permendra; MAHALINGAM, Kulandaivelu. **Molecular Genetics of Human Obesity: A Comprehensive Review**. *Comptes Rendus Biologies*, 2017. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631069116301895?via%3Dihub>. Acesso em: fev. 2022.

ZHAN, Cheng. POMC Neurons: Feeding, Energy Metabolism, and Beyond. **Neural Regulation of Metabolism**, 2018. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-981-13-1286-1_2. Acesso em: fev. 2022