

## Control de la ingesta alimentaria: rol del receptor 4 de melanocortina en el desarrollo de obesidad

Carla Guzmán P.<sup>a</sup>

### Role of melanocortin receptor 4 in the control of food intake and the development of obesity

*Arquate nucleus, a convergence site of peripheral and central signals, plays a fundamental role in the control of food intake. Orexigenic neurons that secrete neuropeptide Y (NPY) and Agouti-related peptide (AgRP) and anorexigenic neurons secreting Pro-opiomelanocortin (POMC) are involved in this action. Both groups of neurons respond to peripheral signals such as insulin and leptin and are reciprocally inhibited.  $\alpha$  Type melanocyte stimulating hormone ( $\alpha$ MSH), liberated by POMC neurons, reduces food intake activating melanocortin receptor 4 (MC4R), located in second order neurons of the paraventricular nucleus. NPY/AgRP antagonize the effects of this peptide on MC4R receptors, maintaining an inhibitory tone on  $\alpha$ MHS liberation, mediated by the activation of gabaergic receptors of POMC neurons. The study of these mechanisms will allow the development of new medications, especially MC4R agonists, to reduce nutrient intake.*

**Key words:** Melanocortin 4 receptor, melanocyte stimulating hormone, proopiomelanocortin.

<sup>a</sup>Nutricionista, Magister en Fisiología Humana, Universidad de Concepción. Escuela de Nutrición y Dietética, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad San Sebastián, Sede Concepción.

#### Correspondencia a:

Nta. Carla Guzmán Pincheira  
Escuela de Nutrición y Dietética,  
Facultad de Ciencias de la Salud,  
Universidad San Sebastián, Sede  
Concepción.  
Lientur N° 1457. Concepción, Chile.  
Teléfono: 56-41-2487289  
E-mail: carla.guzman@uss.cl

Recibido: 30-10-2014  
Aceptado: 06-01-2014

### Introducción

La obesidad se ha convertido en un serio problema de salud por la alta prevalencia alcanzada. Una adecuada comprensión de los mecanismos involucrados en la regulación de la ingesta alimentaria constituye la clave para comprender la etiología de esta pandemia. En los últimos años se ha logrado un mayor conocimiento de las vías involucradas en la regulación de la ingesta de alimentos y de su utilización por el organismo<sup>1</sup>. Dentro de este contexto, la motivación para ingerir alimentos y la percepción de saciedad se encuentran fuertemente gatilladas por señales periféricas, las cuales generan esos efectos gracias a su acción en diversos núcleos hipotálamicos que resultan ser claves en el metabolismo energético y control del apetito, entre ellos el núcleo arqueado<sup>2</sup>, en el que existen poblaciones neuronales que al ser estimuladas generan efectos anorexígenos y orexígenos, POMC y NPY/AgRP respectivamente<sup>3</sup>. En particular, la hormona estimulante de melanocitos tipo alfa ( $\alpha$ MSH), péptido originado a partir de la proopiomelanocortina, es

un agonista del receptor 3 y 4 de melanocortina (MC3R y MC4R) y recientemente se ha evidenciado que mutaciones en MC4R tienen un rol causal en el desarrollo de la obesidad.

Esta revisión tiene como objetivo profundizar en el conocimiento actual de los mecanismos fisiológicos involucrados en el control central y periférico del balance entre ingesta de alimentos y gasto energético que contribuyen a la mantención del peso corporal, con especial énfasis en el rol del receptor MC4R en el desarrollo de la obesidad.

### Control central de la ingesta energética

El control de la ingesta energética es modulado por señales periféricas que conjugan el equilibrio entre la motivación para ingerir un alimento y la percepción de saciedad. La facilidad con que el ser humano decide comer un alimento u otro da testimonio de la eficiencia del sistema nervioso central (SNC) frente al procesamiento de la

## Artículo de Revisión

información, con ayuda de señales visuales y olfatorias. Una estructura cerebral relevante en la coordinación y organización de estas conductas es el hipotálamo, el cual se comporta como un transductor de señales hormonales en respuestas bioeléctricas y viceversa, lo que da lugar a cambios conductuales. Investigaciones de Hetherington en los años 40 demostraron la relevancia de esta estructura cerebral que al ser lesionada en la porción ventral, genera mayores niveles de adiposidad, mientras que el daño en hipotálamo lateral conduce a anorexia e inanición. En el núcleo arqueado (ARC) se sitúan dos poblaciones neuronales<sup>4</sup>, la primera de ellas corresponde a las neuronas liberadoras de proopiomelanocortina (POMC) que al ser estimuladas liberan hormona estimulante de melanocitos tipo alfa ( $\alpha$ MSH), la cual se une con gran afinidad a receptores de melanocortina tipo 3 y 4 (MC3R-MC4R)<sup>5</sup> que resulta en una reducción de la ingesta de alimentos y del peso corporal, lo que da cuenta de su acción anorexígena. Existe además una población de neuronas orexígenas que a través de la liberación del neuropéptido Y y del péptido relacionado a agouti (NPY/AgRP), antagoniza la acción de los receptores de melanocortina, principalmente MC4R. La infusión repetida de NPY y AgRP induce obesidad, confirmando su acción orexígena<sup>6</sup>.

El NPY, molécula de 36 aminoácidos, es considerado en la actualidad una sustancia con gran efecto estimulante del apetito<sup>7</sup>. Actualmente se conocen cinco tipos de receptores de este neuropéptido (Y1, Y2, Y3, Y4, Y5), destacando Y1 con un papel relevante en la regulación del consumo de alimentos. La administración de este neuropéptido en los ventrículos cerebrales aumenta la ingesta alimentaria, disminuye el gasto energético e incrementa la actividad de las enzimas lipogénicas del hígado y del tejido adiposo, produciendo obesidad<sup>8</sup>. Las neuronas NPY coexpresan otro péptido relevante en la regulación del peso corporal, el péptido AgRP, molécula de señalización paracrina cuya importancia queda de manifiesto al generar su ablación, lo que provoca inhibición de la ingesta de alimentos y como consecuencia disminución del peso corporal<sup>9</sup>.

Por otra parte POMC es un péptido de acción anorexígena, cuya liberación desde neuronas presentes en el hipotálamo genera disminución del peso corporal, producto de la reducción de la ingesta alimentaria<sup>10</sup>. La expresión del receptor de toxina diftérica en neuronas POMC específicamente en ARC seguido de la administración de la toxina diftérica (DT), resulta en un aumento de la ingesta alimentaria a largo plazo y como consecuencia de ello, la generación de obesidad<sup>11</sup>. El clivaje del péptido precursor POMC genera varias subunidades de menor tamaño con actividad biológica entre ellas  $\alpha$ MSH<sup>12</sup>. Esta hormona se une a MC4R en el núcleo paraventricular, dando paso a la respuesta anorexígena.

### Control periférico de la ingesta energética

Las señales que recibe el cerebro respecto a nuestras reservas de nutrientes son claves para la regulación del apetito y se ha demostrado que existen múltiples factores periféricos capaces de modificar la ingesta de alimentos a través de sus efectos directos sobre el SNC. La evidencia sugiere que la señalización de las neuronas melanocortinas regula estos procesos fisiológicos mediante proyecciones procedentes de POMC, las cuales se encuentran en toda la extensión rostrocaudal de ARC<sup>13</sup>. El descubrimiento de la existencia de hormonas que modulan la homeostasis energética ha despertado un gran interés. Algunas de estas hormonas, actuando en el hipotálamo, ejercen efectos moduladores del apetito y saciedad.

La ghrelina es reconocida como “*hormona del hambre*”, debido a que aumenta en condiciones de ayuno fomentando la ingesta de alimentos. Es sintetizada por células oxínticas del estómago<sup>14</sup> y se caracteriza por presentar en su estructura primaria una acilación a nivel de la serina en posición 3, catalizada por la enzima ghrelina acetiltransferasa (GOAT), cuyos sustratos son ácidos grasos de cadena media. Dicha acilación permite que la hormona sea biológicamente activa, siendo esencial para su reconocimiento por los receptores de ghrelina que se encuentran en el hipotálamo, localizados particularmente en neuronas NPY/AgRP. La activación de estos receptores lleva a la estimulación de la ingesta alimentaria. Se ha demostrado que el RNAm que codifica para GOAT aumenta en mucosa gástrica tras un período de restricción alimentaria, datos que se correlacionan con los niveles de ghrelina<sup>15</sup>. Esta hormona responde además a funciones como la palatabilidad y la motivación por la ingesta de alimentos. Tras la administración intracerebroventricular de ghrelina, la ingesta de alimentos y el inicio de ésta aumenta significativamente, sin embargo, este efecto no es dosis dependiente<sup>16</sup>. El contenido de ghrelina en el SNC es bajo, no obstante, por medio de análisis inmunohistoquímico se han identificado neuronas productoras de la hormona en ARC, a pesar de tan mínimas concentraciones pueden tener un papel relevante en la regulación homeostática de la energía<sup>17</sup>. Se ha descrito que la acción de ghrelina puede ser regulada negativamente por GPR83, un receptor huérfano perteneciente a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Estudios inmunohistoquímicos muestran una gran abundancia de GPR83 en ARC, con una alta expresión en subconjuntos específicos de neuronas en colocalización con el receptor de ghrelina (GHS-R) y el péptido AgRP<sup>18</sup>. Estudios *in vitro* demostraron que el receptor GPR83 heterodimeriza con GHS-R llevando a una disminución de la respuesta a la hormona, apoyando así un

## Artículo de Revisión

posible papel de GPR83 en la regulación de la homeostasis de energía mediante la disminución de la capacidad de la ghrelina de activar a su receptor.

La insulina es otro factor periférico que media la ingesta de alimentos. Se produce en las células  $\beta$  del páncreas y al igual que la leptina, sus niveles plasmáticos son proporcionales a los cambios de la adiposidad, aumentando en los momentos de balance energético positivo y disminuyendo en los negativos<sup>19</sup>. El receptor de insulina se expresa en varias áreas cerebrales<sup>20</sup>, distribuyéndose abundantemente en ARC, colocalizando en alrededor de un 85% con las neuronas NPY, antecedentes que sugieren a esta población neuronal como un posible candidato para la acción de la insulina<sup>21</sup>. Tras el tratamiento con la hormona en diferentes núcleos hipotalámicos se disminuye la ingesta de alimentos, particularmente cuando ésta se administra en ARC<sup>22</sup>. El mecanismo de transducción de señales propuesto para la acción de insulina a nivel de las neuronas hipotalámicas en ARC involucra la activación de la fosfatidil inositol 3 fosfato quinasa (PI3K) que genera fosfatidilinositol trifosfato (PIP<sub>3</sub>) activando a varias enzimas entre ellas a proteína quinasa B (PKB) que fosforila FOXO, un factor represor que se encuentra unido al ADN en regiones promotoras de genes blanco, el cual es liberado para su posterior relocalización en el citoplasma. La regulación de la actividad de FOXO por insulina afecta de manera específica la síntesis de neurotransmisores promoviendo la expresión de POMC e inhibiendo la de AgRP.

La leptina es otra hormona de acción anorexígena, sintetizada principalmente por tejido adiposo, cuya secreción provee una señal retroalimentadora a sus receptores ubicados a nivel hipotalámico. La unión de leptina a su receptor desencadena la autofosforilación del factor de transcripción STAT3, esto se traduce en dimerización y traslocación de STAT3 al núcleo, donde se une a elementos de ADN específicos para modular la transcripción de genes, expresando POMC e inhibiendo AgRP. Sin embargo, el papel de STAT3 no está claro, ya que su inhibición resulta sólo en un ligero aumento de peso<sup>3</sup>. En conjunto, los niveles circulantes de insulina y leptina transmiten información sobre reservas de energía al SNC<sup>23</sup>, no obstante, el significado fisiológico de la acción concomitante de ambas hormonas sobre POMC no está totalmente dilucidado. La supresión del receptor de insulina no afecta el peso corporal, mientras que la supresión de receptor de leptina induce obesidad en el corto plazo<sup>24</sup>. Varios experimentos en la última década han puesto de manifiesto el papel central de la leptina en el peso corporal normal. Los análisis de ratones knockout para el receptor de leptina en cerebro han proporcionado evidencia clara de que la acción de esta hormona en el SNC representa la mayoría de los efectos de la leptina

sobre la energía y la homeostasis de la glucosa<sup>25</sup>. En situaciones de niveles reducidos de leptina, se favorece la expresión de NPY/AgRP, lo que impulsa a una mayor ingesta de alimentos; por el contrario, en situaciones de abundancia de reservas energéticas, la estimulación de los receptores centrales de leptina, aumenta la expresión de POMC y una mayor generación de  $\alpha$ MSH, encargándose de transmitir la señal inhibitoria de la ingesta de alimentos<sup>26</sup>.

### Rol del receptor 4 de melanocortina (MC4R) sobre ingesta energética

La necesidad de sobrevivir del hombre prehistórico generó una adaptación fisiológica que determinó la aparición de tejido adiposo. Estos genes específicos que interactúan con el ambiente son denominados genes ahorradores. Si bien el principal responsable de la obesidad es el ambiente, la especie humana tiene una amplia variabilidad en su susceptibilidad de desarrollar esta patología<sup>27</sup>. En base a ello, se ha observado que la presencia de miembros con obesidad en la familia, sugiere fuertemente la influencia de factores genéticos en la aparición de esta condición. Actualmente la prevalencia mundial de obesidad asociada a mutaciones en MC4R se estima en un 2,5%<sup>28</sup>.

MC4R pertenece a una familia de receptores de membrana acoplados a proteína G y se expresa en núcleos hipotalámicos implicados en la regulación de la ingesta de alimentos y neuronas particulares del núcleo paraventricular<sup>29</sup>. Argumentos a favor de la patogenicidad de estas mutaciones se basan en la frecuencia de mutaciones raras, funcionalmente relevantes en niños y adultos con obesidad severa. La mayoría de las mutaciones puntuales identificadas en MC4R se ubican tanto en extremo intracelular como extracelular. Estos receptores mutados presentan cambios en la unión del ligando, la internalización y localización celular<sup>30</sup>. Existen diversas clases de mutaciones puntuales en MC4R, particularmente dentro del dominio N-terminal, sin embargo, a diferencia de la mayoría de las mutaciones, las originadas en este bucle no muestran ningún defecto en respuesta a  $\alpha$ MSH, no obstante, existe disminución de la actividad constitutiva<sup>31</sup>. La obesidad se genera como resultado de la interacción entre predisposición genética y factores ambientales, sin embargo, las variantes de orden genético han adoptado gran relevancia, ya que se ha demostrado que contribuyen fuertemente a la aparición de la patología<sup>32</sup>. Han sido estudiadas, en particular, mutaciones en dos receptores de melanocortina, MC3R y MC4R, los cuales están estrechamente involucrados en la génesis de la obesidad. El primero de ellos ha sido implicado en

## Artículo de Revisión

la homeostasis de energía a largo plazo<sup>33</sup>, sin embargo, la evidencia de un papel causal para este receptor en la obesidad humana es escasa. Por esta razón el objetivo prioritario ha sido estudiar la vinculación de MC4R en la etiología de la obesidad mórbida. Investigaciones de asociación del genoma humano han demostrado que los polimorfismos de un solo nucleótido en MC4R están altamente asociados con mayor índice de masa corporal (IMC) y adiposidad<sup>34</sup>. Hasta la fecha se han identificado más de 150 mutaciones de MC4R que serían la causa más frecuente de obesidad de tipo monogénico en humanos, abarcando alrededor de 0,5% a 6% de los pacientes con obesidad mórbida, considerados éstos como aquellos sujetos con  $IMC (Kg/m^2) \geq 40$ <sup>26</sup>. Estudios que relacionan la obesidad infantil y sus comorbilidades en población hispana proporcionan fuerte evidencia de que la variación genética en MC4R juega un papel funcional en la regulación de la actividad física, el gasto energético y las concentraciones de ghrelina en ayuno<sup>35</sup>. Según datos arrojados por Cole y colaboradores, se establece claramente la preponderancia de los datos reportados en el estudio indicando que los dos alelos raros y más comunes de MC4R tienen efectos sobre los rasgos relacionados con la obesidad, pudiendo también afectar la utilización de glucosa, sensibilidad a la insulina y el metabolismo de lípidos, mientras que variantes comunes cerca de MC4R se encuentran asociados a circunferencia de cintura aumentada y resistencia a insulina. Gran parte de los estudios europeos de asociación han demostrado que las variantes cercanas al gen MC4R (rs17782313 y rs12970134) se relacionan con un mayor riesgo de obesidad, factor preponderante para la aparición de enfermedades cardiovasculares. Se plantea, gracias a la información entregada por los estudios descritos hasta el momento, a MC4R como un gen ahorrador a través de su acción promotora del gasto de energía<sup>36</sup>, destacando su relevancia clínica como blanco farmacológico en el tratamiento de la obesidad<sup>37</sup>.

Muchas de las mutaciones que generan las patologías planteadas en esta revisión, a menudo conducen a una disminución del nivel de expresión en la superficie celular y por tanto, a la pérdida de la función como resultado de un plegamiento incorrecto del receptor. Es común que la mutación se genere en dominios del receptor que no afectan directamente el acoplamiento con la proteína G, por tanto, existe la posibilidad de que ciertas intervenciones puedan restaurar la función de MC4R mediante la corrección del plegamiento y expresión en superficie celular<sup>37</sup>. Por otra parte la infusión de agonistas de MC4R disminuye la ingesta de alimentos, mientras que la inhibición de la actividad del receptor de melanocortina, por infusión de un antagonista, aumenta la ingesta alimentaria<sup>38</sup>. Tras la administración del fármaco BIM-

22493, en monos "*Rhesus Macaques*", la ingesta de alimentos disminuye significativamente en un 35% durante la primera semana de exposición al fármaco. Consistente con la disminución de la ingesta de alimentos, los animales pierden 1 kg en promedio durante las primeras 4 semanas<sup>39</sup>. En relación con la información descrita, se ha demostrado que la administración de agonistas MC4R conduce a supresión del apetito y aumento de la tasa metabólica basal, resultando en una pérdida significativa del peso corporal<sup>40</sup>.

Dentro de este contexto, existen fuertes evidencias que proporcionan información respecto al rol que juegan las mutaciones del gen MC4R en la regulación del gasto energético y las concentraciones de hormonas orexígenas y anorexígenas, apoyando el papel funcional de este receptor en la regulación del peso corporal. El mejor conocimiento de los procesos fisiológicos por los que estas moléculas regulan la ingesta de alimentos, es fundamental para el desarrollo de nuevas estrategias frente a la obesidad, particularmente en el campo de la farmacología, con el estudio de moléculas de acción agonista sobre MC4R.

## Referencias bibliográficas

- González EJ. 2013. Obesity: Etiologic and pathophysiological analysis. *Endocrinol Nutr* 1: 17-24.
- Kleinridders A, Konner A, Bruning J. 2009. CNS-targets in control of energy and glucose homeostasis. *Current Opinion in Pharmacology* 9: 794-804.
- Sánchez CL, Könnner A, Brüning J. 2010. Integrative neurobiology of energy homeostasis-neurocircuits, signals and mediators. *Frontiers in Neuroendocrinology* 31: 4-15.
- Tong Q, Ye C, Jones J, Elmquist J, Lowell B. 2008. Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat Neurosci* 9: 998-1000.
- Palma J, Iriarte J. 2012. Regulacion del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas. *Med Clin (Bare)* 2: 70-75.
- Malacara JM. 2004. Mecanismos regulatorios de la ingestión de alimentos ¿Al fin un tratamiento a la vista? *Revista de Endocrinología y Nutrición* 12: 188-198.
- Jiménez-Corral C, Morán-Sánchez JC, Navarro H. 2006. Neuropeptidos en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol* 42: 354-359.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, Barsh GS, Schwartz MW. 2006. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443: 289-295.
- Luquet S, Pérez FA, Hnasko TS, Palmiter RD. 2005. NPY/AgRP Neurons Are Essential for Feeding in Adult Mice but Can Be Ablated in Neonates. *Science* 310: 683-685.

## Artículo de Revisión

10. Jordan SD, Konner AC, Bruning JC. 2010. Sensing the fuels: glucose and lipid signaling in the CNS controlling energy homeostasis. *Cell Mol Life Sci* 67: 3255-3273.
11. Zhan Ch, Zhou J, Feng Q, Zhang J, Lin S, Bao J, et al. 2013. Acute and Long-Term Suppression of Feeding Behavior by POMC Neurons in the Brainstem and Hypothalamus, Respectively. *The Journal of Neuroscience* 8: 3624-3632.
12. Masaki T, Chiba S, Noguchi H, Yasuda T, Tobe K, Suzuki R, et al. 2004. Obesity in Insulin Receptor Substrate-2-Deficient Mice: Disrupted Control of Arcuate Nucleus Neuropeptides. *Obesity Research* 12: 878-885.
13. Williams KW, Elmquist JK. 2012. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nat Neurosci* 10: 1350-1355.
14. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tschop M, Pronchuk N, Grove KL, et al. 2003. The Distribution and Mechanism of Action of Ghrelin in the CNS Demonstrates a Novel Hypothalamic Circuit Regulating Energy Homeostasis. *Neuron* 37: 649-661.
15. González CR, Vazquez MJ, López M, Dieguez C. 2008. Influence of chronic under nutrition and leptin on GOAT mRNA levels in rat stomach mucosa. *Journal of Molecular Endocrinology* 41: 415-421.
16. Overduin J, Figlewicz DP, Bennett-Jay J, Kittleson S, Cummings DE. 2012. Ghrelin increases the motivation to eat, but does not alter food palatability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 303: 259-269.
17. Kojima M. 2010. Discovery of ghrelin and its physiological function. *Journal of Medical Sciences* 3: 92-95.
18. Muller TD, Muller A, Yi Ch, Habegger KM, Meyer CW, Gaylinn BD, et al. 2013. The orphan receptor Gpr83 regulates systemic energy metabolism via ghrelin-dependent and ghrelin-independent mechanisms. *Nature* 4: 1-8.
19. Cintra DE, Ropelle ER, Pauli JR. 2007. Regulación central de la ingestión alimentaria y el gasto energético: acciones moleculares de la insulina, la leptina y el ejercicio físico. *Rev Neurol* 45: 672-682.
20. Olivares JR, Arellano AP. 2008. Bases moleculares de las acciones de la insulina. *REB* 1: 9-18.
21. Maejima Y, Kohno D, Iwasaki Y, Yada T. 2011. Insulin suppresses ghrelin-induced calcium signaling in neuropeptide Y neurons of the hypothalamic arcuate nucleus. *Aging* 3: 1092-1097.
22. Figlewicz DP, Bennett JL, Aliakbari S, Zavosh A, Sipols A. 2008. Insulin acts at different CNS sites to decrease acute sucrose intake and sucrose self-administration in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 295: 388-394.
23. Camilleri M. 2009. Peripheral mechanisms in the control of appetite and related experimental therapies in obesity. *Regulatory Peptides* 156: 24-27.
24. Hill JW, Elias CF, Fukuda M, Williams KW, Berglund ED, Holland WL, et al. 2010. Direct Insulin and Leptin Action in Pro-opiomelanocortin Neurons is Required for Normal Glucose Homeostasis and Fertility. *Cell Metab* 4: 286-297.
25. Mesaros A, Koralov SB, Rother E, Wunderlich T, Ernst M, Barsh G, et al. 2008. Activation of Stat3 Signaling in AgRP Neurons Promotes Locomotor Activity. *Cell Metabolism* 7: 236-248.
26. Santos JM. 2009. Sistema leptina-melanocortinas en la regulación de la ingesta y el peso corporal. *Rev Med Chile* 137: 1225-1234.
27. Hussain SS, Bloom SR. 2013. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity. *International Journal of Obesity* 37: 625-633.
28. Bastarrachea RA, Cole SA y Comuzzie AG. 2004. Genómica de la regulación del peso corporal: mecanismos moleculares que predisponen a la obesidad. *Med Clin (Barc)* 3: 104-117.
29. Calton MA, Ersoy BA, Zhang S, Kane JP, Malloy MJ, Pullinger CR, et al. 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: 1140-1147.
30. Nijenhuis WA, Oosterom J, Adan RA. 2001. AgRP (83-132) Acts as an Inverse Agonist on the Human-Melanocortin-4 Receptor. *Molecular Endocrinology* 1: 164-171.
31. Srinivasan S, Lubrano-Berthelie C, Govaerts C, Picard F, Santiago P, Conklin B, et al. 2004. Constitutive activity of the melanocortin-4 receptor is maintained by its N-terminal domain and plays a role in energy homeostasis in humans. *J Clin Invest* 114: 1158-1164.
32. Ranadive SA, Vaisse C. 2008. Lessons from extreme human obesity: monogenic disorders. *Endocrinol. Metab Clin North Am* 37: 733-751.
33. Renquist BJ, Murphy JG, Larson EA, Olsen D, Klein RF, Ellacott KL, et al. 2012. Melanocortin-3 receptor regulates the normal fasting response. *Proc Natl Acad Sci* 23: 1489-1498.
34. Staubert C, Tarnow P, Brumm H, Pitra C, Gudermann T, Gruters A, et al. 2007. Evolutionary Aspects in Evaluating Mutations in the Melanocortin 4 Receptor. *Endocrinology* 148: 4642-4648.
35. Cole SA, Butte NF, Saroja Voruganti V, Cai G, Haack K, Kent Jr, et al. 2010. Evidence that multiple genetic variants of MC4R play a functional role in the regulation of energy expenditure and appetite in Hispanic children. *Am J Clin Nutr* 91: 191-199.
36. Xi B, Takeuchi F, Chandak G, Kato N, Pan H, Consortium A, et al. 2012. Common polymorphism near the MC4R gene is associated with type 2 diabetes: data from a meta-analysis of 123,373 individuals. *Diabetologia* 55: 2660-2666.
37. Fani L, Bak S, Delhanty P, EFC van Rossum y ELT van den Akker. 2013. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. *International Journal of Obesity* 1-7.

## Artículo de Revisión

38. Adan R, Tiesjema B, Hillebrand J, Fleur S, Kas J, Krom M. 2006. The MC4 receptor and control of appetite. *British Journal of Pharmacology* 149: 815-827.
39. Kievit P, Halem H, Marks D, Dong J, Glavas M, Sinnayah P, et al. 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 Journal* 62: 490-497.
40. Li G, Zhang Y, Wilsey JT, Scarpace PJ. 2004. Unabated anorexic and enhanced thermogenic responses to melanotan II in diet-induced obese rats despite reduced melanocortin 3 and 4 receptor expression. *Journal of Endocrinology* 182: 123-132.