

Receptor-4 de melanocortina: relevancia en la conducta de alimentación y en la acumulación de grasa corporal

José Luis Santos¹

Melanocortin-4 receptor: relevance in eating behaviour and body fat accumulation

The melanocortin-4 receptor (MC4R) is a G-protein-linked receptor widely expressed in the hypothalamus and in other central nervous system regions crucially involved in energy homeostasis. Genetic mutations of MC4R are considered as the most frequent cause of rare monogenic forms of human obesity. In the hypothalamus, leptin stimulates pro-opiomelanocortin (POMC) neurons of the arcuate nucleus, resulting in the release of α -melanocyte stimulating hormone (α -MSH), a cleavage product of POMC, which binds MC4R in second order neurons of the paraventricular nucleus generating an anorexigenic response. In contrast, the Agouti-Related Protein (AGRP) is an inverse agonist of MC4R that induces an orexigenic response. MC4R expressed in other different brain areas seems to be related to different aspects of eating behaviour such as meal choice and termination. On the other hand, it has been described that MC4R reciprocally regulate preganglionic sympathetic and parasympathetic cholinergic neurons controlling energy expenditure, heart rate, blood pressure, fuel partitioning, as well as glucose and lipid metabolism. Active research is being carried out in order to identify the use of safe MC4R agonists that act in the central nervous system for the treatment of obesity, without having undesirable side effects such as increases in heart rate or blood pressure.

Key words: Melanocortin 4 receptor, adipose tissue, food trends and body fat accumulation.

¹Departamento de Nutrición, Diabetes y Metabolismo. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Correspondencia:

José Luis Santos
E-mail: jsantos@med.puc.cl

Recibido: 20 de noviembre de 2013
Aceptado: 26 de noviembre de 2013

Introducción

Desde un punto de vista genético, la obesidad humana puede clasificarse básicamente en dos categorías: a) Obesidad común, con causalidad de tipo multifactorial genético-ambiental, cuya prevalencia ha sido empujada en las últimas décadas por los hábitos de ingesta y actividad física promovidos en la sociedad moderna y b) Síndromes raros de obesidad causados por defectos genéticos que se relacionan directamente con la regulación de la homeostasis energética. La obesidad originada por el defecto de un sólo gen o por deleciones de segmentos cromosómicos, son condiciones muy poco frecuentes, al contrario de lo que ocurre con la obesidad común de tipo multifactorial¹. Sin embargo, debido a su relación directa causa-efecto, los defectos genéticos simples son muy relevantes para el estudio de la etiología de la acumulación de grasa corporal. Es importante subrayar que una gran parte de los genes causantes de obesidad de tipo monogénico (LEP, LEPR, PCSK1, POMC, MC4R, entre otros), se relacionan directamente con la regulación que

ejerce la leptina a través del sistema de las melanocortinas en el núcleo arcuato del hipotálamo (ARC) y en el sistema nervioso central (Figura 1)^{2,3}. En esta mini-revisión nos centraremos en el efecto de la variación genética en el gen del receptor-4 de melanocortina, dado que las mutaciones en este gen son la causa más frecuente de los raros casos de obesidad humana de tipo monogénico descritos hasta este momento.

Sistema leptina-melanocortina en la regulación de la ingesta

El cerebro es el órgano que coordina los múltiples aspectos relacionados con la conducta de la alimentación, siendo el hipotálamo una de las estructuras centrales involucradas directamente en la regulación de la ingesta y la homeostasis energética. En los estudios de lesiones cerebrales realizados a mediados del siglo pasado, se observaron las consecuencias de la destrucción selectiva de áreas cerebrales en animales de experimentación⁴. La destrucción del Área Hipotalámica Lateral (LHA “centro del apetito”) conducía a un estado de

Artículos por Invitación

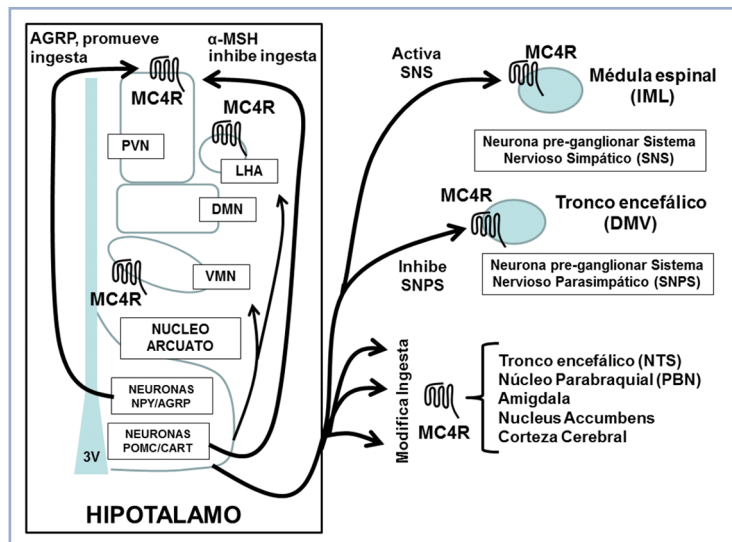


Figura 1. Función del receptor-4 de melanocortina (MC4R) en la homeostasis energética. Ver acrónimos en el texto.

afagia, mientras que la destrucción del Núcleo Hipotálamo Ventromedial (VMN; “centro de la saciedad”) conducía a un estado de hiperfagia. Por el contrario, los estudios de lesiones cerebrales en el núcleo arcuato, considerado actualmente como un centro crucial en la regulación energética, revelaron que éstas no producían alteraciones considerables en la ingesta. Este efecto se debe a que actualmente conocemos que el núcleo arcuato contiene dos tipos de neuronas con efectos opuestos: las neuronas POMC/CART que expresan Pro-opiomelanocortina (POMC), que conducen señales anorexigénicas represoras de la ingesta, y las neuronas AGRP/NPY que expresan la Proteína Relacionada con Agouti (AGRP) y el Neuropeptido-Y (NPY), que conducen señales estimuladoras de la ingesta. Las neuronas del núcleo arcuato tienen proyecciones hacia otras áreas hipotalámicas relacionadas con la ingesta como LHA, VMN, el Núcleo Dorsomedial (DMN) y, de forma importante, hacia el Núcleo Paraventricular (PVN), que contiene las neuronas de segundo orden que expresan MC4R y regulan la ingesta. Adicionalmente, se han descrito conexiones neuronales desde ARC hacia regiones relacionadas con aspectos hedónicos de la ingesta como el Núcleo Accumbens (Nac) y la amígdala. Asimismo, las proyecciones axonales que se originan en ARC alcanzan el Núcleo Parabraquial (PBN), relacionado con las sensaciones de aversión a ciertos alimentos. También se han descrito derivaciones neuronales desde ARC al núcleo del tracto solitario (NTS) en el tronco encefálico que permiten integrar información relacionada con el término de la ingesta mediada por el factor de saciedad colecistoquinina (CCK)⁵.

El núcleo arcuato del hipotálamo presenta altos niveles de expresión del receptor de leptina y el receptor de insulina, así como diferentes receptores de otros neurotransmisores y hormonas, tales como receptores de serotonina, GLP-1,

Ghrelin y NPY, entre otros⁶. La leptina es una hormona que se secreta fundamentalmente, aunque no exclusivamente, por el tejido adiposo blanco y circula en el plasma en una concentración proporcional a la cantidad de grasa corporal. La leptina es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica, e interactuar con receptores neuronales específicos situados en el hipotálamo, actuando así como una señal indicadora de las reservas energéticas del organismo. La acción de la leptina en el sistema nervioso central a través de la unión con su receptor representa un punto crucial en la regulación de la homeostasis energética.

El sistema de las melanocortinas está compuesto por los receptores de melanocortinas y sus ligandos endógenos. La familia de receptores de melanocortinas está formada por cinco receptores de membrana acoplados a proteína G llamados MC1-MC5 (codificados por los genes MC1R-MC5R). Entre ellos, sólo MC3R y MC4R se expresan en regiones del sistema nervioso central relacionadas con el control del apetito, sin que se haya observado que la anulación de los genes MCR1, MCR2 y MCR5 (expresados en diferentes tejidos tales como piel, glándula suprarrenal, macrófagos y tejido adiposo entre otros) en modelos animales interfiriera en el mantenimiento del equilibrio energético. En el hipotálamo, la proopiomelanocortina (POMC) y los péptidos derivados de POMC (llamadas colectivamente “melanocortinas”) actúan como ligandos de los receptores de melanocortinas: α -, β - y γ -MSH (Hormonas α -, β - y γ estimulantes de melanocitos). En la hipófisis, POMC tiene un procesamiento diferente que deriva en la generación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), que actúa sobre MC2R en la síntesis de cortisol en la corteza suprarrenal. En el sistema nervioso central, las melanocortinas se unen a los receptores MC3R/MC4R en la regulación de la ingesta. Diversas investigaciones apuntan que es especialmente importante el efecto de α -MSH actuando como agonista de MC4R reprimiendo la conducta de alimentación. Por el contrario, el AGRP generado en las neuronas AGRP/NPY actuaría como antagonista (según algunos autores, agonista inverso) de MC4R^{2,3}.

En situaciones de niveles reducidos o inexistentes de leptina, como por ejemplo, en la deficiencia genética de esta hormona del ratón *ob* o la deficiencia genética humana de este gen, se favorece la expresión de los péptidos orexigénicos AGRP/NPY, lo que impulsa a una mayor ingesta de alimentos. Sin embargo, en una situación de abundancia de reservas energéticas, la unión de la leptina a su receptor en las neuronas POMC/CART, estimula la expresión de POMC, y una mayor producción de α -MSH y β -MSH, que serán los encargados de transmitir la señal inhibitoria de la ingesta^{2,3}.

Variación genética del Receptor-4 de Melanocortina (MC4R): relación con la ingesta energética y la obesidad

El receptor de melanocortina-4 (MC₄) es un receptor acoplado a proteína G con una estructura clásica de 7 dominios transmembrana, que está codificado por el gen MC4R, pre-

sentando una amplia distribución en el sistema nervioso central (Figura 1). El ratón con deficiencia genética de MC4R muestra signos de obesidad e hiperfagia severa, acompañados de hiperinsulinemia, hiperglicemia y crecimiento lineal acelerado^{5,6}. De forma muy importante, se han descrito diferentes mutaciones en el gen MC4R que serían la causa más frecuente de obesidad de tipo monogénico en humanos (0,5-6% de los pacientes con obesidad mórbida)^{7,8}. Se han descrito más de un centenar de mutaciones en MC4R relacionadas con la obesidad humana, que involucran pérdida de función total o parcial debida a cambios tales como sustituciones de aminoácidos, cambios de marco de lectura o finalización prematura de la traducción proteica. Generalmente estas mutaciones aparecen en estado heterocigoto, habiéndose encontrado sujetos con mutaciones en MC4R en estado homocigoto, que muestran un fenotipo de aún mayor acumulación de grasa corporal. A pesar del alto impacto de las mutaciones de MC4R sobre la obesidad, es necesario mencionar que estas mutaciones no tienen penetrancia completa (es decir, no todas las personas con la mutación son obesas) y muestran una expresividad variable (es decir, la misma mutación puede producir diferentes grados de obesidad en diferentes personas)⁹. El efecto de las mutaciones de MC4R sobre el Índice de Masa Corporal (IMC) se ha estudiado en hermanos de pacientes obesos portadores de mutaciones en MC4R, determinándose diferencias entre 4-9,5 Kg/m² al comparar portadores de mutaciones versus no-portadores, lo que indicaría que MC4R es un gen mayor de susceptibilidad frente a la obesidad¹⁰. Mediante ensayos de alimentación “ad libitum”, se ha estimado que la ingesta calórica de portadores de mutaciones en MC4R es superior a la de sus hermanos no-portadores⁷. También se han descrito diferentes efectos, a veces controvertidos, sobre el efecto de estas mutaciones sobre las elecciones de la dieta y la conducta de alimentación¹¹.

Si bien las mutaciones raras de efecto severo en el gen MC4R son una causa relevante de la obesidad monogénica humana, también se ha encontrado que polimorfismos genéticos comunes relacionados con este gen que están asociados con la obesidad del tipo multifactorial¹². Específicamente, estudios epidemiológicos de asociación de genoma completo, han revelado que los genotipos portadores del alelo C del polimorfismo rs17782313 (T > C), situado 188 Kb río debajo de MC4R, se asocian significativamente con mayores valores de Índice de Masa Corporal (incremento de 0,24 unidades de IMC por alelo-C) y mayor porcentaje de grasa corporal¹. Adicionalmente, se ha descrito una posible influencia de este polimorfismo genético en la conducta de alimentación^{13,14}.

Acciones de MC4R sobre el sistema nervioso autónomo y relación con la obesidad

Se han descrito conexiones neuronales desde el núcleo arcuato del hipotálamo hacia neuronas preganglionares del Núcleo Dorsal Motor del nervio Vago (DMV) en el tronco encefálico, y la Columna Intermediolateral (IML) de la

médula espinal que podrían actuar vía MC4R (Figura 1). Se ha demostrado que estas conexiones permiten la regulación del sistema nervioso autónomo mediada por MC4R, resultando en una inhibición del Sistema Nervioso Parasimpático (SNPS) y una estimulación recíproca del Sistema Nervioso Simpático (SNS). Mediante este mecanismo, se ha propuesto que MC4R podría afectar a la acumulación de peso corporal regulando el gasto energético, la utilización de sustratos, la presión arterial y el metabolismo de carbohidratos y lípidos¹⁵. En este sentido, el efecto de antagonistas de MC4R en ratones y el efecto de mutaciones en MC4R en humanos se han relacionado con una deficiente activación del tono simpático y una menor inhibición del SNPS. Esta alteración sería la responsable de algunos fenotipos descritos en pacientes portadores de mutaciones MC4R con respecto a los no-portadores, tales como una menor eliminación de catecolaminas urinarias, una menor presión arterial, una reducida estimulación de la lipólisis por el SNS, así como un mayor cociente respiratorio que indica un predominio en el uso de carbohidratos sobre grasas como sustratos energéticos, y que favorece la acumulación de grasa corporal^{16,17}. Por otro lado, la deficiente inhibición del SNPS podría ser la responsable de la hiperinsulinemia descrita en estos pacientes obesos portadores de mutaciones en MC4R, y explicable por una mayor estimulación de acetil-colina sobre la célula beta del páncreas¹⁵. Actualmente se están evaluando diferentes terapias basadas en agonistas de MC4R administrados en el sistema nervioso central para ayudar a la reducción de peso corporal. La mayoría de estos estudios están en fase preclínica y han sido realizados con agonistas administrados de forma central en diferentes modelos murinos y primates no-humanos¹⁸. En un estudio realizado en humanos, se administró un agonista de MC4R vía nasal, observándose un incremento en la actividad del SNS y la lipólisis en el tejido adiposo¹⁹. Algunos de los agonistas utilizados han mostrado resultados prometedores en la reducción de peso corporal en modelos animales, pero se han acompañado de una tendencia a un aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial (Roubert et al, 2010), por lo que se están realizando búsquedas de agonistas de MC4R que carezcan de este efecto y puedan ser útiles en el tratamiento de la obesidad¹⁸.

Referencias bibliográficas

1. El-Sayed Moustafa JS, Froguel P. 2013. From obesity genetics to the future of personalized obesity therapy. *Nat Rev Endocrinol* Jul; 9 (7): 402-13.
2. Myers MG, Olson DP. 2012. Central nervous system control of metabolism. *Nature* 491: 357-363.
3. Girardet C, Butler AA. Neural melanocortin receptors in obesity and related metabolic disorders (ahead of print).
4. Hetherington AW, Ranson SW. 1940. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Record* 78: 149-172.
5. Adan RA, Tiesjema B, Hillebrand JJ, et al. 2006. The MC4 receptor and control of appetite. *Br J Pharmacol* 149: 815-827.
6. Yeo GSH, Heisler LK. 2012. Unraveling the brain regulation of

Artículos por Invitación

- appetite: lessons from genetics. *Nat Neurosci* 1343-1349.
7. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. 2003. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 348: 1085-1095.
 8. Santos JL, Amador P, Valladares M, et al. 2008. Eating behaviour and obesity in a three-generation Chilean family with carriers of the Thr150Ile mutation in the melanocortin-4 receptor gene. *J Physiol Biochem* 64: 205-210.
 9. Stutzmann F, Tan K, Vatin V, et al. 2008. Prevalence of melanocortin-4 receptor deficiency in Europeans and their age-dependent penetrance in multigenerational pedigrees. *Diabetes* 57: 2511-2518.
 10. Dempfle A, Hinney A, Heinzl-Gutenbrunner M, et al. 2004. Large quantitative effect of melanocortin-4 receptor gene mutations on body mass index. *J Med Genet* 41: 795-800.
 11. Valette M, Bellisle F, Carette C, et al. 2013. Eating behaviour in obese patients with melanocortin-4 receptor mutations: a literature review. *Int J Obes (Lond)* 37: 1027-1035.
 12. Loos RJ, Lindgren CM, Li S, et al. 2008. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet* 40: 768-775.
 13. Stutzmann F, Cauchi S, Durand E, et al. 2009. Common genetic variation near MC4R is associated with eating behaviour patterns in European populations. *Int J Obes* 33: 373-378.
 14. Ho-Urriola J, Guzmán-Guzmán IP, Smalley SV, et al. 2013. Melanocortin-4 receptor polymorphism rs17782313: Association with obesity and eating in the absence of hunger in Chilean children. *Nutrition* (ahead of print).
 15. Sohn JW, Harris LE, Berglund ED, et al. 2013. Melanocortin 4 receptors reciprocally regulate sympathetic and parasympathetic preganglionic neurons. *Cell*; 152: 612-619.
 16. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, et al. 2009. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. *N Engl J Med* 360: 44-52.
 17. Nogueiras R, Wiedmer P, Perez-Tilve D, et al. 2007. The central melanocortin system directly controls peripheral lipid metabolism. *J Clin Invest* 117: 3475-88.
 18. Fani L, Bak S, Delhanty P, et al. 2013. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. *Int J Obes (Lond)* (ahead of print).
 19. Wellhöner P, Hörster R, Jacobs F, et al. 2012. Intranasal application of the melanocortin 4 receptor agonist MSH/ACTH (4-10) in humans causes lipolysis in white adipose tissue. *Int J Obes (Lond)* 36: 703-708.