

a cura di Lucia Frittitta

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Catania

Obesità monogenica: le attuali possibilità terapeutiche *Monogenic obesity: Current therapeutic options*

Lavinia Palladino¹, Giovanni Ceccarini¹, Donatella Gilio¹, Silvia Magno¹,
Caterina Pelosini², Melania Paoli², Maria Rita Sessa², Ferruccio Santini¹

¹Centro Obesità e Lipodistrofie - UO Endocrinologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa;

²Laboratorio Chimica e Endocrinologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

DOI: <https://doi.org/10.30682/ildia2502c>

ABSTRACT

Monogenic forms of obesity are rare, early-onset disorders caused by single-gene mutations disrupting central pathways regulating energy homeostasis. Typically associated with hyperphagia and severe weight gain in infancy or childhood, they often involve the leptin-melanocortin pathway. Diagnosis may be challenging due to phenotypic overlap with common obesity. Management includes genetic testing and, in selected cases, targeted therapies such as leptin or MC4R agonists.

KEYWORDS

Monogenic obesity, hyperphagia, leptin, MC4R.

INTRODUZIONE

L'obesità è una patologia cronica e multifattoriale, risultato dell'interazione tra fattori genetici, ambientali e comportamentali. Negli ultimi anni, le ricerche nel campo della biologia molecolare hanno portato alla scoperta di forme rare di obesità causate da mutazioni in un singolo gene. Queste condizioni, note come obesità monogeniche, si caratterizzano per un esordio precoce, iperfagia grave e frequenti comorbidità di tipo neuroendocrino e metabolico (1, 2).

Tra i meccanismi patogenetici più rilevanti si annovera la disfunzione della via leptina-melanocortinica, che regola la sazietà e l'assunzione alimentare attraverso l'attivazione del recettore melanocortinico di tipo 4 (MC4R), localizzato nell'ipotalamo (1). Mutazioni che interferiscono con questo asse determinano alterazioni profonde nel controllo dell'appetito, portando a obesità grave fin dai primi anni di vita.

Tradizionalmente si stimava che l'obesità monogenica interessasse circa il 5% dei soggetti obesi di origine europea (2), ma l'avvento dei pannelli di sequenziamento genetico di nuova generazione (NGS) ha evidenziato che la prevalenza

reale potrebbe essere significativamente più alta. In uno studio recente condotto su bambini affetti da obesità nei Caraibi, è stata identificata una mutazione monogenica in oltre il 15% dei casi (3).

Il riconoscimento precoce delle forme genetiche di obesità è fondamentale non solo per ottenere una diagnosi definitiva, ma anche per evitare interventi terapeutici inutili o inefficaci, come diete estreme, farmaci non specifici o chirurgia bariatrica, che in questi pazienti risulta spesso deludente (2). Inoltre, recenti sviluppi terapeutici, come l'impiego di agonisti del recettore MC4R, offrono opzioni di trattamento personalizzate, migliorando il controllo dell'iperfagia e del peso corporeo nei pazienti con mutazioni specifiche.

Oltre alle forme monogeniche classiche, esistono anche condizioni genetiche sindromiche, in cui l'obesità rappresenta solo una delle manifestazioni cliniche all'interno di un quadro multisistemico complesso. Il riconoscimento di queste sindromi è cruciale per una corretta diagnosi differenziale e per l'impostazione di un adeguato follow-up specialistico. Pertanto, in presenza di obesità grave a esordio precoce, associata a iperfagia marcata e/o segni di disfunzione neuroendocrina, si raccomanda la valutazione in un contesto clinico specialistico (2).

FISIOPATOLOGIA DELLA VIA MELANOCORTINICA

L'omeostasi energetica e il controllo della sazietà dipendono da un articolato sistema neuroendocrino, il cui centro principale di regolazione è rappresentato dalla via leptina-melanocortinica, attiva a livello dell'ipotalamo. Questo circuito svolge un ruolo chiave soprattutto in età pediatrica, periodo critico per la programmazione di un "set point" del peso (4). Nel contesto ipotalamico, i nuclei arcuato (ARC) e del tratto solitario (NTS) nel tronco encefalico ospitano neuroni che esprimono pro-opiomelanocortina (POMC). Questo precursore molecolare viene convertito in diversi peptidi funzionalmente attivi, tra cui l' α -MSH, principale agonista endogeno di MC4R (5-7).

Il segnale anoressizzante mediato da MC4R è fondamentale per regolare l'assunzione di cibo e promuovere la sazietà. Il recettore è espresso in numerose regioni ipotalamiche (come i nuclei paraventricolare e ventromediale), ma anche in aree extratalamiche coinvolte nella modulazione del comportamento alimentare, nella regolazione della funzione autonoma e del tono cardiovascolare (7). Studi sperimentali condotti su modelli animali privi di MC4R hanno confermato la sua funzione essenziale nel bilancio energetico, evidenziando una marcata predisposizione all'obesità e all'iperfagia (8).

Le vie neuronali MC4R-dipendenti integrano segnali ormonali e metabolici, trasmettendo informazioni ai centri cerebrali che regolano la termogenesi, l'attività simpatica e il comportamento alimentare.

A questa rete di controllo si contrappongono meccanismi oreogeni endogeni, tra cui neuropeptide Y (NPY) e agouti-related protein (AgRP), sintetizzati da neuroni situati nella stessa area ipotalamica. Un'eccessiva espressione di AgRP, dimostrata in modelli murini geneticamente modificati, determina una spinta iperfagica significativa e lo sviluppo di obesità grave (9).

L'equilibrio tra i segnali POMC/ α -MSH e AgRP/NPY rappresenta dunque il fulcro della regolazione dell'appetito. Mutazioni genetiche che alterano uno qualsiasi dei componenti di questa rete interrompono la trasduzione del segnale anoressizzante, determinando comportamenti alimentari disinibiti, alterazioni metaboliche complesse e una progressiva tendenza all'accumulo ponderale fin dall'infanzia.

QUANDO SOSPETTARE UN'OBESITÀ MOGENICA

L'identificazione precoce di un sospetto clinico di obesità monogenica è cruciale per una gestione diagnostico-terapeutica adeguata, soprattutto in età pediatrica. Nella pratica clinica, la presenza di obesità grave a esordio precoce, definita come Indice di Massa Corporea (IMC) $\geq 35 \text{ kg/m}^2$, z-score IMC ≥ 2 , oppure IMC $\geq 120\%$ del 95° percentile per età e sesso prima dei 5 anni, rappresenta uno dei criteri principali per l'invio a valutazione genetica (10).

Tale condizione è frequentemente accompagnata da iperfagia marcata, descritta come un comportamento alimentare patologico, caratterizzato da fame insaziabile, ridotta percezione della sazietà e compulsività verso il cibo. Clinica-

Tabella 1 ♦ Segni clinici suggestivi di obesità monogenica. Mod da (1)

RED FLAGS	
Esordio dell'obesità <5 anni	Obesità grave precoce (<5 anni) con z-score >2 o IMC >120% del 95° percentile
Iperfagia persistente e severa	Fame costante, comportamento alimentare compulsivo
Crescita staturale accelerata	Frequente in soggetti con mutazioni <i>MC4R</i>
Consanguineità familiare nota	Suggerisce trasmissione autosomica recessiva
Presenza di casi familiari gravi di obesità precoce	Possibile ereditarietà mendeliana
Alterazioni ormonali/endocrinopatie	Ipogonadismo e ipotiroidismo centrali, deficit ACTH, iperinsulinemia
Anomalie pigmentarie	Pelle chiara, capelli rossi (<i>POMC</i>)
Disabilità cognitiva o segni dismorfici	Sospetto di obesità sindromica (es. Bardet-Biedl, Alström)
Disturbi gastrointestinali neonatali	Diarrea cronica o malassorbimento (<i>PCSK1</i>)
Comportamenti alimentari disfunzionali marcati	Furti di cibo, ingestione notturna, ruminazione, binge eating

mente, si manifesta con episodi di alimentazione notturna, tendenza a sottrarre cibo e ingestione continuativa anche in assenza di stimoli fisiologici. Sebbene il termine iperfagia non abbia una definizione univoca, sono stati sviluppati strumenti standardizzati per la valutazione clinica, tra cui il questionario di Dykens (originariamente utilizzato per la sindrome di Prader-Willi) e il Child Eating Behaviour Questionnaire (CEBQ) (11, 12).

La compresenza di disturbi neurologici dello sviluppo, alterazioni endocrine e disfunzioni metaboliche (insulino-resistenza, diabete mellito di tipo 2, dislipidemia, steatosi epatica e ipertensione) rafforza il sospetto di una causa genetica sottostante (1).

In questi casi, è raccomandato il coinvolgimento di un team multidisciplinare esperto in obesità pediatrica, comprensivo di endocrinologo, nutrizionista, genetista e psicologo clinico. Ruolo fondamentale è anche quello della scelta del pannello genetico appropriato, dell'interpretazione delle varianti e del counseling familiare (13, 14).

Un ulteriore supporto diagnostico può essere fornito da un'analisi sistematica di segni e sintomi specifici, spesso ricorrenti nelle principali forme di obesità monogenica, come riassunto nella tabella 1.

PRINCIPALI FORME MONOGENICHE DI OBESITÀ

Le forme monogeniche di obesità costituiscono un gruppo eterogeneo di condizioni rare, ma clinicamente rilevanti, soprattutto in ambito pediatrico. Sebbene condividano caratteristiche comuni come l'esordio precoce e l'iperfagia marcata, ciascuna di esse presenta caratteristiche genetiche e fenotipiche peculiari. Di seguito vengono descritte le principali entità nosologiche, classificate in base al difetto molecolare identificato (Tab. 2).

1. Carenza congenita di leptina

Il deficit congenito di leptina è una rara forma di obesità monogenica a trasmissione autosomica recessiva, causata da mutazioni nel gene *LEP*. L'ormone leptina, prodotto dal tessuto adiposo sottocutaneo, regola un'ampia gamma di processi fisiologici tra cui la funzione immunitaria e il bilancio energetico, segnalando la disponibilità di riserve energetiche al sistema nervoso centrale attraverso l'attivazione del suo recettore (*LEPR*) (15).

Clinicamente si manifesta con iperfagia marcata fin dai primissimi mesi di vita, rapido aumento di peso dopo la nascita con conseguente obesità grave a esordio precoce. Si caratterizza inoltre per ipogonadismo ipogonadotropo, sviluppo puberale ritardato, iperinsulinemia, dislipidemia e steatosi epatica. In alcuni casi possono essere presenti infezioni ricorrenti. I livelli circolanti di leptina sono estremamente bassi o indosabili (16, 17). Sono state descritte almeno

Tabella 2 ♦ **Principali forme monogeniche di obesità**

GENE	MODALITÀ DI TRASMISSIONE	CARATTERISTICHE CLINICHE PRINCIPALI	PECULIARITÀ DISTINTIVE
LEPTINA	Autosomica recessiva	Iperfagia severa, obesità precoce, ipogonadismo ipogonadotropo, infezioni ricorrenti	Livelli di leptina sierica non rilevabili
RECETTORE LEPTINA (LEPR)	Autosomica recessiva	Iperfagia, obesità precoce, ipogonadismo ipogonadotropo	Livelli di leptina elevati, ma resistenza all'ormone
PROOPIOMELANOCORTINA (POMC)	Autosomica recessiva	Iperfagia, obesità precoce, insufficienza surrenalica centrale, pelle pallida o capelli rossi	Deficit di ACTH, pigmentazione anomala
PROCONVERTASI 1/3 (PCSK1)	Autosomica recessiva	Diarrea neonatale, ipoglicemia postprandiale, diabete insipido, obesità precoce	Difetti nel processamento degli ormoni propeptidici
RECETTORE MELANOCORTINICO 4 (MC4R)	Autosomica dominante o recessiva	Iperfagia, obesità precoce, iperinsulinemia, crescita lineare accelerata	Forma più comune di obesità monogenica
SH2B1	Autosomica recessiva	Iperfagia, obesità precoce, resistenza insulinica marcata, comportamenti maladattivi	Coinvolgimento nella segnalazione di leptina e insulina

18 varianti patogenetiche in oltre 60 pazienti nel mondo, con particolare prevalenza in contesti di consanguineità. Esistono anche forme di disfunzione leptinica con leptina presente ma non attiva biologicamente (16).

Il trattamento sostitutivo con metreleptina (leptina umana ricombinante) è efficace nel ridurre l'assunzione calorica e migliorare il profilo endocrino e metabolico (18-19).

2. Deficit congenito del recettore della leptina

Il deficit del recettore della leptina è una forma recessiva di obesità monogenica, causata da mutazioni bialleliche nel gene *LEPR* che codifica per la forma funzionale del recettore.

Il fenotipo è simile a quello del deficit di leptina, ma con livelli sierici elevati dell'ormone e resistenza al segnale leptinico (9).

Il quadro clinico comprende peso normale alla nascita, iperfagia precoce, rapido aumento di peso obesità grave associata a iperinsulinemia, dislipidemia e steatosi epatica. Sono stati riportati anche deficit ormonali ipofisari in un terzo dei pazienti (20). L'ipogonadismo ipogonadotropo è una caratteristica costante di questi pazienti. Infezioni gravi ricorrenti possono essere presenti. La prevalenza stimata è di 1,34 casi per milione, ma il numero di pazienti effettivamente diagnosticati è nettamente inferiore, ad indicare una sottodiagnosi. Sono state descritte oltre 45 varianti patogenetiche in almeno 88 pazienti; comprendono mutazioni missenso, non senso, delezioni e inserzioni (21, 22).

3. Deficit di POMC

Il gene *POMC* codifica un precursore proteico che, attraverso il clivaggio mediato da *PCSK1*, genera diversi peptidi attivi, tra cui l' α -MSH, essenziale per la soppressione dell'appetito tramite l'attivazione del recettore melanocortinico *MC4R* (23). Il deficit congenito di *POMC* è una rara condizione autosomica recessiva, descritta per la prima volta nel 1998, caratterizzata da iperfagia precoce, obesità grave, insufficienza surrenalica secondaria e alterazioni della pigmentazione (pelle pallida e capelli rossi), dovute al deficit di MSH (24). Sono state identificate almeno 14 varianti patogenetiche in 17 pazienti; alcune si associano a forme cliniche più lievi, mentre altre causano fenotipi completi (25).

4. Deficit di PCSK1

PCSK1 codifica per la proconvertasi 1/3, enzima chiave nella maturazione di numerosi ormoni e neuropeptidi, incluso l' α -MSH (26). Le mutazioni bialleliche patogene in questo gene causano una sindrome con obesità monogenica a esordio precoce, diarrea grave nei primi anni di vita, e disfunzioni neuroendocrine multiple: ipogonadismo, deficit di ACTH, anomalie nella secrezione di insulina e GLP-1, diabete insipido (solitamente transitorio) (27). Nel mondo, sono stati segnalati almeno 26 pazienti con mutazioni PCSK1 patogenetiche (28). L'eterogeneità fenotipica può variare: alcune mutazioni causano un fenotipo sindromico, altre sono state associate a forme di obesità comune (29).

5. Deficit di MC4R

La carenza di MC4R rappresenta la forma più comune di obesità monogenica, con una prevalenza stimata tra il 2% e il 5% nei pazienti con obesità grave, sia in età pediatrica che adulta (30, 31). Questa prevalenza relativamente alta è giustificata dal fatto che queste mutazioni hanno un effetto dominante.

Il recettore MC4R è un GPCR espresso a livello ipotalamico che media la soppressione dell'appetito in risposta all' α -MSH. Le mutazioni loss-of-function determinano una compromissione della via leptina-POMC-MC4R, portando a iperfagia precoce, aumento rapido di peso, iperinsulinemia marcata, aumento della massa magra e talvolta accrescimento staturale accelerato (32-34).

Sono state descritte oltre 150 varianti, tra cui forme omozigoti, eterozigoti composte ed eterozigoti semplici, con diversa penetranza fenotipica (35).

Esistono anche varianti gain-of-function, come *V103I*, associate a protezione da obesità e comorbidità metaboliche, grazie a una segnalazione MC4R potenziata via Gq/11 e β -arrestina (36).

La caratterizzazione funzionale delle mutazioni potrebbe essere utile per la prognosi e la terapia.

6. Deficit di SH2B1

Il gene *SH2B1* codifica una proteina adattatrice essenziale per la trasduzione del segnale mediato da leptina e insulina. Essa potenzia la segnalazione a valle del recettore LEPR anche tramite vie alternative a JAK/STAT (37).

Mutazioni loss-of-function in *SH2B1* causano una forma di obesità monogenica a esordio precoce, associata a iperfagia, obesità e resistenza insulinica gravi con alterazioni comportamentali (38).

La resistenza insulinica è spesso marcata anche in assenza di iperglicemia, riflettendo un effetto centrale e periferico del gene sul metabolismo (39).

Poiché *SH2B1* agisce a valle del pathway melanocortinico, è stato ipotizzato (e confermato in studi clinici preliminari) che alcuni pazienti possono beneficiare di agonisti MC4R. Tuttavia, le risposte cliniche risultano eterogenee, probabilmente in relazione al tipo di mutazione o alla presenza di delezione 16p11.2 (40).

FORME SINDROMICHE DI OBESITÀ

L'obesità sindromica è caratterizzata dalla presenza di obesità associata ad altre manifestazioni cliniche sistemiche, quali dismorfismi, deficit cognitivi, disfunzioni endocrino-metaboliche e malformazioni organo-specifiche. Queste condizioni si manifestano solitamente nei primi anni di vita e, pur essendo rare, rivestono grande importanza clinica per la complessità della loro gestione e l'elevato rischio di comorbidità (41).

Ad oggi sono state descritte oltre 80 sindromi associate all'obesità infantile. Alcune di esse derivano da alterazioni cromosomiche strutturali, altre da mutazioni in geni che svolgono un ruolo nello sviluppo neuronale, nel metabolismo o nel funzionamento delle ciglia primarie. Le sindromi più frequentemente associate all'obesità sono:

- **Sindrome di Prader-Willi (PWS).** Una malattia genetica complessa con esordio neonatale, dovuta alla perdita dell'espressione dei geni paterni nella regione 15q11.2-q13, per delezione, disomia uniparentale materna o difetto del centro di imprinting (42).

È caratterizzata da ipotonia marcata alla nascita, difficoltà di alimentazione nella prima infanzia, seguita da iperfagia progressiva e obesità grave. Il quadro clinico include anche ipogonadismo, bassa statura, ritardo cognitivo, disturbi comportamentali e disfunzione ipotalamica (43). L'alterazione dei circuiti ipotalamici del senso di sazietà è alla base della persistente spinta alimentare. L'obesità nella PWS è spesso refrattaria e si associa a un rischio aumentato di diabete mellito di tipo 2, apnee notturne e morbidità cardiovascolare (44).

- **Sindrome di Bardet-Biedl (BBS).** Una ciliopatia autosomica recessiva causata da mutazioni in almeno 26 geni noti (principalmente *BBS1*, *BBS10*) che regolano la funzione delle ciglia primarie (45). Queste alterazioni causano, tra gli altri aspetti, una alterata espressione di *LEPR* a livello ipotalamico dovuta ad un ridotto *trafficking* del recettore verso la membrana cellulare neuronale. Il quadro clinico comprende obesità ad esordio infantile, polidattilia, retinopatia pigmentosa, ipogonadismo, anomalie renali, ritardo dello sviluppo neuropsicomotorio. L'obesità è precoce, grave e resistente agli approcci comportamentali e dietetici tradizionali (46).
- **Sindrome di Alström.** Malattia autosomica recessiva dovuta a mutazioni nel gene *ALMS1*, la sindrome di Alström è una ciliopatia sistemica caratterizzata da obesità infantile, ipoacusia neurosensoriale, cardiomiopatia dilatativa, retinopatia progressiva e diabete di tipo 2 ad esordio precoce. La diagnosi precoce è complessa per la variabilità del fenotipo, ma l'obesità rappresenta spesso una delle prime manifestazioni cliniche osservabili (47, 48).

TRATTAMENTO DELL'OBESITÀ MONOGENICA

Il trattamento dell'obesità monogenica richiede un approccio mirato, diverso da quello utilizzato per la forma multifattoriale. Nei soggetti con mutazioni che alterano i meccanismi centrali di regolazione dell'appetito e della sazietà, gli interventi convenzionali basati su restrizione calorica, esercizio fisico e terapia comportamentale risultano nella maggior parte dei casi inefficaci, a causa della persistente spinta ipotalamica all'assunzione alimentare (1).

1. Terapia sostitutiva con metreleptina

Il deficit congenito di leptina è una condizione estremamente rara in cui i pazienti affetti presentano assenza completa di leptina circolante. In questi soggetti, la somministrazione sottocutanea di leptina ricombinante umana (metreleptina) alla dose di 0,03 mg/kg al giorno determina una drastica riduzione dell'appetito, una perdita di peso sostenuta, miglioramenti immunitari e metabolici come riduzione di iperinsulinemia, iperlipidemia e steatosi epatica. In questi soggetti si verifica anche risoluzione dell'ipogonadismo centrale con inizio della pubertà (19, 49).

In presenza di resistenza alla leptina, come nelle mutazioni *LEPR*, la terapia è del tutto inefficace. La tollerabilità è generalmente buona, anche se in alcuni casi si è osservata la formazione di anticorpi neutralizzanti (50).

2. Agonisti del recettore MC4R: setmelanotide

La via leptina-melanocortinica converge sull'attivazione del recettore MC4R. Mutazioni nei geni *POMC*, *PCSK1* e *LEPR* determinano una ridotta stimolazione di questo recettore. Setmelanotide, agonista selettivo del recettore MC4R, è stato sviluppato per bypassare il blocco a monte della via e ristabilire il segnale di sazietà centrale (51), la cui introduzione ha segnato un punto di svolta nel trattamento di alcune forme di obesità monogenica.

Gli studi di fase III hanno mostrato una perdita ponderale $\geq 10\%$ in 52 settimane nell'80% dei pazienti con mutazioni in *POMC* o *PCSK1*, e nel 45% con mutazioni in *LEPR*, accompagnata da una significativa riduzione della fame soggettiva. L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha inizialmente approvato setmelanotide nel 2022 per il trattamento cronico dell'obesità nei pazienti ≥ 6 anni con queste mutazioni (52, 53).

Il profilo di sicurezza è favorevole, con effetti collaterali lievi e gestibili: reazioni locali nel sito di iniezione, iperpigmentazione cutanea, incremento delle erezioni peniene, disturbi gastrointestinali.

Setmelanotide è stato anche testato anche in pazienti con BBS e Sindrome di Alström. In uno studio di fase II condotto su 10 pazienti con BBS, il farmaco ha prodotto una riduzione del peso corporeo del 16,3% e una riduzione della polifagia dopo un anno di trattamento (54). Un successivo studio di fase III condotto su 38 pazienti con BBS ha riportato che il

34% di essi ha avuto una perdita di peso superiore al 10% dopo 52 settimane di terapia (55). Il trattamento dei pazienti con sindrome di Alström non ha invece dato risultati conclusivi (54).

Nel 2022, setmelanotide è stato approvato dalla FDA anche per il trattamento dell'obesità nei pazienti con BBS (56). Un recente trial di fase 3 ha permesso l'estensione della indicazione terapeutica per BBS, mutazioni inattivanti di POMC, PCSK1, LEPR, sia in Italia che in Europa, a partire dai due anni di età.

Uno studio qualitativo di Wabitsch et al (2022) ha documentato il miglioramento della qualità della vita nei pazienti affetti da deficit di POMC e LEPR trattati con setmelanotide, con riduzione della compulsività alimentare, miglior controllo corporeo e un impatto positivo sul benessere psicologico (57).

3. Chirurgia bariatrica

Nei pazienti con obesità grave multifattoriale, la chirurgia bariatrica rappresenta un'opzione terapeutica efficace. Nei soggetti con obesità monogenica, i risultati sono molto meno incoraggianti. In particolare, pazienti con mutazioni in MC4R o LEPR mostrano una risposta iniziale attenuata e un'altissima probabilità di ripresa del peso corporeo, talora associata a peggioramento dell'iperfagia (58).

La chirurgia, in questi casi, non corregge il difetto neuroendocrino sottostante e può comportare rischi nutrizionali e psicologici. È, pertanto, opportuno escludere una causa genetica prima proporre questo approccio in soggetti giovani con obesità grave, che devono essere valutati in un contesto multidisciplinare di grande esperienza (59).

Nelle forme sindromiche come la PWS, la chirurgia può essere considerata in assenza di alternative terapeutiche valide, anche se resta necessaria un'attenta selezione dei pazienti (60).

4. Analoghi del GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1, come liraglutide e semaglutide, hanno dimostrato una notevole efficacia nel trattamento dell'obesità comune, promuovendo sazietà, riducendo l'appetito e rallentando lo svuotamento gastrico. Tuttavia, l'efficacia di questi farmaci nelle forme monogeniche di obesità rimane un ambito di studio in evoluzione.

Dati preliminari hanno mostrato che pazienti con mutazioni eterozigoti nel gene MC4R possono rispondere positivamente al trattamento con liraglutide, con una perdita di peso simile a quella osservata nei soggetti con obesità poligenica e una significativa riduzione della fame soggettiva (61).

Più recentemente, uno studio osservazionale, ha valutato l'efficacia di liraglutide e della combinazione naltrexone-bupropione in pazienti con obesità genetica, incluse forme sindromiche e non sindromiche. Dopo 6 mesi di trattamento, il 44% dei pazienti ha ottenuto una riduzione clinicamente rilevante dell'IMC. La risposta è risultata più favorevole nei soggetti con mutazioni a effetto parziale o ad attività residua, rispetto a quelli con mutazioni a perdita di funzione completa (62).

Gli agonisti del GLP-1 possono, pertanto, rappresentare un'opzione terapeutica sintomatica per specifici sottogruppi di pazienti con obesità monogenica, in particolare in presenza di attività residua nella via leptina-melanocortinica.

PROSPETTIVE FUTURE

L'introduzione di setmelanotide ha inaugurato la medicina di precisione nell'ambito dell'obesità genetica. Studi in corso stanno valutando l'efficacia del farmaco in pazienti eterozigoti per mutazioni nei geni POMC, LEPR, PCSK1, SH2B1, SRC1, con l'obiettivo di estendere le indicazioni terapeutiche.

Recentemente, alcuni approcci farmacologici basati su agonisti multipli hanno mostrato risultati promettenti anche nei soggetti con obesità grave non sindromica. Sebbene al momento manchino dati specifici nella popolazione con obesità monogenica, questi sviluppi potrebbero rappresentare un'opzione futura per sottogruppi selezionati non candidabili al trattamento con setmelanotide (1).

Oltre ai trattamenti farmacologici attualmente disponibili, numerose strategie innovative sono in fase di sviluppo per il trattamento dell'obesità monogenica e sindromica, grazie ai progressi nelle biotecnologie e nella medicina rigenerativa.

Una delle linee di ricerca più promettenti riguarda l'utilizzo delle cellule staminali pluripotenti indotte umane. Queste cellule potrebbero rappresentare una fonte illimitata per trapianti o screening farmacologici e offrire modelli in vitro per studiare le conseguenze molecolari delle mutazioni genetiche (1, 63).

Questi approcci, ancora sperimentali, rappresentano la nuova frontiera della terapia personalizzata dell'obesità genetica grave e resistente.

BIBLIOGRAFIA

1. Hinney A, Körner A, Fischer-Posovszky P. The promise of new anti-obesity therapies arising from knowledge of genetic obesity traits. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18(10):623-637. doi: 10.1038/s41574-022-00716-0.
2. Farooqi IS, O'Rahilly S. Genetic factors in human obesity. *Obes Rev*. 2007; 8(Suppl 1):37-40. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00315.x.
3. Fourcan L, Larifla L, Durand E, et al. High prevalence of rare monogenic forms of obesity in obese Guadeloupean Afro-Caribbean children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(2): 539-545. doi: 10.1210/jc.2017-01956.
4. González-Jiménez E, Aguilar Cordero M, Padilla López C, García García I. Monogenic human obesity: role of the leptin-melanocortin system in the regulation of food intake and body weight in humans. *An Sist Sanit Navar*. 2012; 35(2):285-293. doi: 10.4321/s1137-66272012000200010.
5. Krude H, Biebermann H, Schnabel D, et al. Obesity due to proopiomelanocortin deficiency: three new cases and treatment trials with thyroid hormone and ACTH4-10. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(8):4633-4641. doi: 10.1210/jc.2003-030502.
6. Krude H, Grüters A. Implications of proopiomelanocortin (POMC) mutations in humans: the POMC deficiency syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2000; 11(1):15-22. doi: 10.1016/s1043-2760(99)00213-1.
7. Clément K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998; 392(6674):398-401. doi: 10.1038/32911.
8. Paz-Filho G, Wong ML, Licinio J. Ten years of leptin replacement therapy. *Obes Rev*. 2011; 12(35):e315-e323.
9. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med*. 2007; 356(3):237-247. doi: 10.1056/NEJMoao63988.
10. Kohlsdorf K, et al. Early childhood BMI trajectories in monogenic obesity due to leptin, leptin receptor, and melanocortin 4 receptor deficiency. *Int J Obes*. 2018; 42:1602-1609. doi: 10.1038/s41366-018-0049-6.
11. Heymsfield SB, et al. Hyperphagia: Current Concepts and Future Directions. *Proceedings of the 2nd International Conference on Hyperphagia. Obesity*. 2014; 22:S1-S17. doi: 10.1002/oby.20646.
12. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GSH, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med*. 2003; 348(12):1085-1095. doi: 10.1056/NEJMoao22050.
13. Gibbons C, Hopkins M, Beaulieu K, Oustric P & Blundell JE. Issues in measuring and interpreting human appetite (satiety/satiation) and its contribution to obesity. *Curr Obes Rep*. 2019; 8(2):77-87. doi: 10.1007/s13679-019-00340-6.
14. Styne DM, et al. Pediatric obesity- assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(3):709-757. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
15. Wauman J, Zabeau L & Tavernier J. The leptin receptor complex: heavier than expected? *Front Endocrinol*. 2017; 8:30. doi: 10.3389/fendo.2017.00030.
16. Antunes H, Santos C & Carvalho S. Serum leptin levels in overweight children and adolescents. *Br J Nutr*. 2008; 101(8):1262-1266. doi: 10.1017/S0007114508055682.
17. Funcke J-B, et al. Monogenic forms of childhood obesity due to mutations in the leptin gene. *Mol Cell Pediatr*. 2014; 1(1):3. doi: 10.1186/s40348-014-0003-1.
18. Wabitsch M, et al. Biologically inactive leptin and early- onset extreme obesity. *N Engl J Med*. 2015; 372(1):48-54. doi: 10.1056/NEJMoao1406653.
19. Farooqi IS, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*. 1999; 341(12): 879-884. doi: 10.1056/NEJM199909163411204.

20. Farooqi IS, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the Leptin receptor. *N Engl J Med.* 2007; 356(3):237-247. doi: 10.1056/NEJMoa063988.
21. Nunziata A, et al. Functional and phenotypic characteristics of human leptin receptor mutations. *J Endocr Soc.* 2018; 3(1):27-41. doi: 10.1210/js.2018-00123.
22. Kleinendorst L, et al. Leptin receptor deficiency: a systematic literature review and prevalence estimation based on population genetics. *Eur J Endocrinol.* 2019; 182(1):47-56. doi: 10.1530/EJE-19-0678.
23. Yeo GSH, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: from discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* 2021; 48:101206. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101206.
24. Krude H, et al. Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet.* 1998; 19(2):155-157. doi: 10.1038/509.
25. Graves LE, Khouri JM, Kristidis P & Verge CF. Proopiomelanocortin deficiency diagnosed in infancy in two boys and a review of the known cases. *J Paediatr Child Health.* 2021; 57(4):484-490. doi: 10.1111/jpc.15407.
26. O'Rahilly S, et al. Impaired processing of prohormones associated with abnormalities of glucose homeostasis and adrenal function. *N Engl J Med.* 1995; 333:386-391. doi: 10.1056/NEJM199511233332104.
27. Farooqi IS, et al. Hyperphagia and early-onset obesity due to a novel homozygous missense mutation in prohormone convertase 1/3. *J. Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3369-3373. doi: 10.1210/jc.2007-0687.
28. Pépin L, et al. A new case of PCSK1 pathogenic variant with congenital proprotein convertase 1/3 deficiency and literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(4):985-993. doi: 10.1210/jc.2018-01854.
29. Löffler D, et al. Functional and clinical relevance of novel and known PCSK1 variants for childhood obesity and glucose metabolism. *Mol Metab.* 2017; 6(3):295-305. doi: 10.1016/j.molmet.2016.12.002.
30. Yeo GSH, et al. The melanocortin pathway and energy homeostasis: from discovery to obesity therapy. *Mol Metab.* 2021; 48:101206. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101206.
31. Hinney A, Volckmar A-L & Knoll N. Melanocortin-4 receptor in energy homeostasis and obesity pathogenesis. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2013; 114:147-191. doi: 10.1016/B978-0-12-386933-3.00005-4.
32. Dempfle A, et al. Large quantitative effect of melanocortin-4 receptor gene mutations on body mass index. *J Med Genet.* 2004; 41(10):795-800. doi: 10.1136/jmg.2004.018614.
33. Santini F, Maffei M, Ceccarini G, Pelosini C, Scartabelli G, Rosellini V, Chiellini C, Marsili A, Lisi S, Tonacchera M, Agretti P, Chiovato L, Mammoli C, Vitti P, Pinchera A. Genetic screening for melanocortin-4 receptor mutations in a cohort of Italian obese patients: description and functional characterization of a novel mutation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(2):904-8. doi:10.1210/jc.2003-031175.
34. Santini F, Maffei M, Pelosini C, Salvetti G, Scartabelli G, Pinchera A. Melanocortin-4 receptor mutations in obesity. *Adv Clin Chem.* 2009; 48:95-109.
35. Kühnen P, Krude H, & Biebermann H. Melanocortin-4 receptor signalling: importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends Mol Med.* 2019; 25:136-148. doi: 10.1016/j.molmed.2018.12.002.
36. Geller F, et al. Melanocortin-4 receptor gene variant I103 is negatively associated with obesity. *Am J Hum Genet.* 2004; 74(3):572-581. doi: 10.1086/382490.
37. Li Z, Zhou Y, Carter-Su C, Myers MG, & Rui L. SH2B1 enhances leptin signaling by both Janus kinase 2 Tyr813 phosphorylation-dependent and -independent mechanism. *Mol Endocrinol.* 2007; 21:2270-2281.
38. Bochukova EG, et al. Large, rare chromosomal deletions associated with severe early-onset obesity. *Nature.* 2010; 463:666-670.
39. Doche ME, et al. Human SH2B1 mutations are associated with maladaptive behaviors and obesity. *J Clin Invest.* 2012; 122:4732-4736.
40. Argente J, et al. Efficacy and safety results of a phase 2 trial of setmelanotide in obesity due to SH2B1 variants and 16p11.2 deletion syndrome [abstract]. *ESPE 2021; Abstr; 94, FC2.1.*
41. Farooqi IS. Genetic and hereditary aspects of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19(3):359-374. doi: 10.1016/j.beem.2005.04.004.

42. Bittel DC, Butler MG. Prader-Willi syndrome: Clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Rev Mol Med*. 2005; 7(14):1-20. doi: 10.1017/S1462399405009531.
43. Cassidy SB, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. *Eur J Hum Genet. EJHG*. 2009; 14(1):10-26. doi: 10.1038/gim.obo13e-31822beado.
44. Brambilla P, Crino A, Bedogni G, Bosio L, Cappa M, Corrias A, Delvecchio M, Di Candia S, Gargantini L, Grechi E, et al. Metabolic syndrome in children with Prader-Willi syndrome: The effect of obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis. NMCD*. 2011; 21(4): 269-276. doi: 10.1016/j.numecd.2009.10.004.
45. Mahmoud R, Kimonis V, Butler MG. Genetics of Obesity in Humans: A Clinical Review. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(19):11005. doi: 10.3390/ijms231911005.
46. Florea L, Caba L, Gorduza EV. Bardet-Biedl Syndrome-Multiple Kaleidoscope Images: Insight into Mechanisms of Genotype-Phenotype Correlations. *Genes*. 2021; 12(9):1353. doi: 10.3390/genes12091353.
47. Li G, Vega R, Nelms K, Gekakis N, Goodnow C, McNamara P, Wu H, Hong NA, Glynne R. A role for Alstrom syndrome protein, *alms1*, in kidney ciliogenesis and cellular quiescence. *PLoS Genet*. 2007; 3(1):e8. doi: 10.1371/journal.pgen.0030008.
48. Choudhury AR, Munonye I, Sanu KP, Islam N, Gadaga C. A review of Alstrom syndrome: A rare monogenic ciliopathy. *Intractable Rare Dis Res*. 2021; 10(4):257-262. doi: 10.5582/irdr.2021.01113.
49. Farooqi IS, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest*. 2002; 110:1093-1103. doi: 10.1172/JCI15693.
50. de Candia P, et al. The pleiotropic roles of leptin in metabolism, immunity, and cancer. *J Exp Med*. 2021; 218:e20191593. doi: 10.1084/jem.20191593.
51. Kühnen P, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med*. 2016; 375:240-246. doi: 10.1056/NEJMoa1512693.
52. Clément K, et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single- arm, open- label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(12):960-970. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30364-8.
53. Markham A. Setmelanotide: first approval. *Drugs*. 2021; 81:397-403. doi: 10.1007/s40265-021-01470-9.
54. Haws R, Brady S, Davis E, Fletty K, Yuan G, Gordon G, Stewart M, Yanovski J. Effect of setmelanotide, a melanocortin-4 receptor agonist, on obesity in Bardet-Biedl syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(11):2133-2140. doi: 10.1111/dom.14133.
55. Forsythe E, Haws RM, Argente J, Beales P, Martos-Moreno GA, Dollfus A, Chirila C, Gnanasakthy A, Buckley B, Mallya U, et al. Quality of life improvements following one year of setmelanotide in children and adult patients with Bardet-Biedl syndrome: Phase 3 trial results. *Orphanet J Rare Dis*. 2023; 11(2):153. doi: 10.3390/children11020153.
56. Dubern B, Faccioli N, Poitou C, Clément K. Novel therapeutics in rare genetic obesities: A narrative review. *Pharmacol Res*. 2023; 191:106763. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106763.
57. Wabitsch M, Fehnel S, Mallya UG, Sluga-O'Callaghan M, Richardson D, Price M, Kühnen P. Understanding the Patient Experience of Hunger and Improved Quality of Life with Setmelanotide Treatment in POMC and LEPR Deficiencies. *Adv Ther*. 2022; 39(4):1772-1783. doi: 10.1007/s12325-022-02059-8.
58. Gantz M, Driscoll D, Miller J, et al. Critical review of bariatric surgical outcomes in patients with Prader Willi syndrome and other hyperphagic disorders. *Obesity (Silver Spring)* 2022; 30(5):973-981. doi: 10.1002/oby.23385.
59. Campos A, Cifuentes L, Hashem A, et al. Effects of heterozygous variants in the leptin-melanocortin pathway on roux-en-y gastric bypass outcomes: a 15-year case-control study. *Obes Surg*. 2022; 32(8):2632-2640. doi: 10.1007/s11695-022-06122-9.
60. Wolfe G, Salehi V, Browne A, Riddle R, Hall E, Fam J, Tichansky D, Myers S. Metabolic and bariatric surgery for obesity in Prader Willi syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2023; 19(8):907-915. doi: 10.1016/j.soard.2023.01.017.
61. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, Hansen EL, Hollensted M, Madsbad S, Hansen T, Holst JJ, Holm JC, Torekov SS. Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist. *Cell Metab*. 2018; 28(1):23-32.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2018.05.008.

62. Welling MS, de Groot CJ, Mohseni M, Meeusen REH, Boon MR, van Haelst MM, van den Akker ELT, van Rossum EFC. Treatment with liraglutide or naltrexone-bupropion in patients with genetic obesity: a real-world study. *EClinicalMedicine*. 2024; 74:102709. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102709.
63. Takahashi K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007; 131(5):861-872. doi: 10.1016/j.cell.2007.11.019.