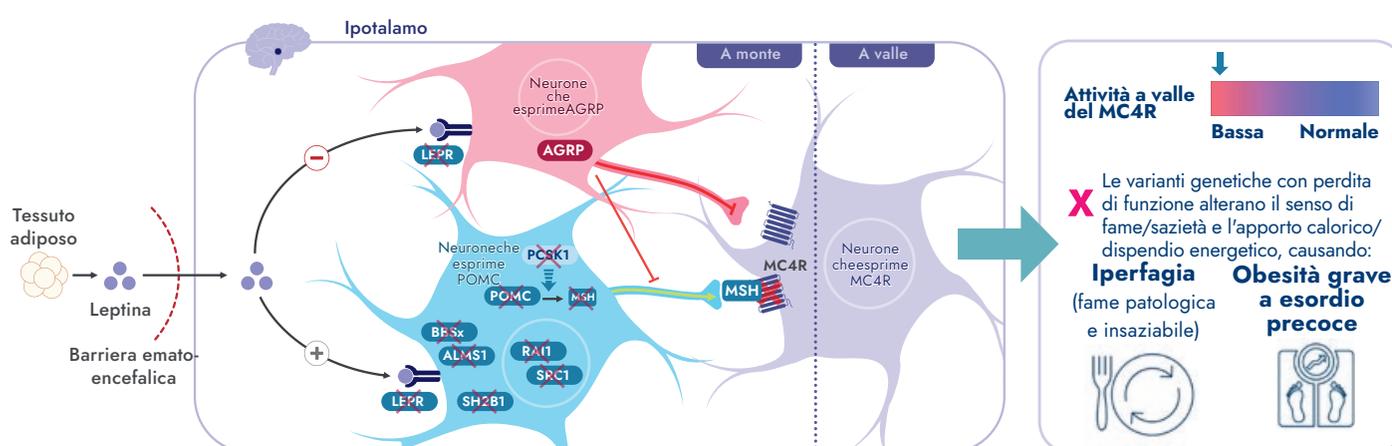


# Malattie rare legate al pathway della melanocortina 4

Le varianti genetiche rare del pathway ipotalamico del recettore della melanocortina 4 (MC4R) (un pathway fondamentale per la regolazione della fame e del dispendio energetico) possono compromettere la segnalazione neuronale provocando malattie rare legate al pathway del MC4R<sup>1,2</sup>

## Compromissione del pathway del MC4R<sup>1,3-7</sup>



**Abbreviazioni:** AGRP, peptide correlato alla proteina Agouti; ALMS1, sindrome di Alström di tipo 1; BBS, sindrome di Bardet-Biedl; LEPR, recettore della leptina; MC4R, recettore della melanocortina 4; MSH, ormone melanocito-stimolante; PCSK1, proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 1; POMC, pro-opiomelanocortina; RAI1, gene 1 indotto da acido retinoico; SH2B1, proteina adattatrice 1 del dominio Src omologia 2 B; SRC1, coattivatore del recettore degli steroidi 1.

**I soggetti con malattie rare legate al pathway del MC4R manifestano spesso iperfagia e obesità grave a esordio precoce<sup>8,9</sup>**



Iperfagia



Obesità grave a esordio precoce<sup>a</sup>

a) Definita come IMC  $\geq 120\%$  del 95° percentile ed esordio prima dei 5 anni di età.

# Le malattie rare legate al pathway del MC4R presentano varie caratteristiche cliniche, tra queste l'iperfagia e l'obesità grave a esordio precoce rappresentano i sintomi principali<sup>10,11</sup>

## Malattia genetica rara

		Deficit di POMC <sup>10,11,13</sup>	Deficit di LEPR <sup>10,14,15</sup>	Sindrome di Bardet-Biedl <sup>10,16</sup>	Deficit di SRC1 <sup>17,18,a</sup>	Deficit di SH2B1 <sup>17</sup>
Sintomi principali	Iperfagia	✓	✓	✓	✓	✓
	Obesità grave a esordio precoce	✓	✓	✓	✓	✓
Caratteristiche cliniche	Difetti cardiovascolari			✓		
	Compromissione cognitiva o disturbi dello sviluppo			✓		
	Disturbi endocrini	✓	✓	✓	✓	✓
	Disturbi della crescita	✓	✓			✓
	Malattia renale			✓		
	Compromissione della visione			✓		
	Altre caratteristiche possibili	· Capelli rossi/arancioni · Cute chiara o pallida	· Infezioni batteriche gravi	· Polidattilia		

a) L'iperfagia è stata osservata nei modelli murini di deficit di SRC1.

**Abbreviazioni:** LEPR, recettore della leptina; MC4R, recettore della melanocortina 4; POMC, pro-opiomelanocortina; SH2B1, proteina adattatrice 1 del dominio Src omologia 2 B; SRC1, coattivatore 1 del recettore degli steroidi.

## I test genetici, insieme alla valutazione della presentazione clinica, possono contribuire alla formulazione della diagnosi di malattie rare legate al pathway del MC4R.<sup>10,13</sup>



### Considera l'esecuzione di un test genetico specifico nei soggetti (bambini o adulti) con:<sup>10,13</sup>

- Iperfagia
- Obesità grave a esordio precoce
- Altre caratteristiche cliniche delle malattie rare legate al pathway del MC4R
- Anamnesi familiare di differenze considerevoli di peso corporeo tra parenti stretti

**Bibliografia:** 1. Yazdi FT, et al. Peer J. 2015;3:e856. 2. Loos RJF and Yeo GSH. Nat Rev Genet. 2022;23:120–13. 3. Montague CT, et al. Nature. 1997;387(6636):903–8. 4. Clement K, et al. Nature. 1998;392(6674):398–401. 5. Krude H, et al. Nat Genet. 1998;19(2):155–7. 6. Jackson RS, et al. Nat Genet. 1997;16(3):303. 7. Doche ME, et al. J Clin Invest. 2012;122(12):4732–4736. 8. Hampl SE, et al. Pediatrics. 2023;151(2):e2022060640. 9. Huvenne H, et al. Obes Facts. 2016;9(3):158–173. 10. van der Valk ES, et al. Obes Rev. 2019;20(6):795–804. 11. Malhotra S, et al. J Pediatr Genet. 2021;10(3):194-203. 12. Coll AP, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(6):2557–2562. 13. Styne DM, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(3):709–757. 14. Farooqi IS and O'Rahilly S. J Endocrinol. 2014;223(1):T63–T70. 15. Thaker V V. Adolesc Med State Art Rev. 2017;28(2):379–405. 16. Forsythe E and Beales PL. Eur J Hum Genet. 2013;21(1): 8–13. 17. Lu Q, et al. J Mol Endocrinol. 2019;62(1):37–46. 18. Yang Y, et al. Nat Commun. 2019;10(1):1718.

Queste informazioni sono fornite da Rhythm Pharmaceuticals B.V. (EU\_Medinfo@rhythmtx.com).  
Ultimo aggiornamento: novembre 2023.

© 2023. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. Tutti i diritti riservati.  
Rhythm e il relativo logo sono marchi registrati di Rhythm Pharmaceuticals, Inc.  
IT-DSE-2300011 01/2024

Rhythm<sup>®</sup>  
PHARMACEUTICALS