

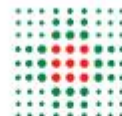
Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara



**Università
degli Studi
di Ferrara**



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara



**Società Italiana
Endocrinologia**



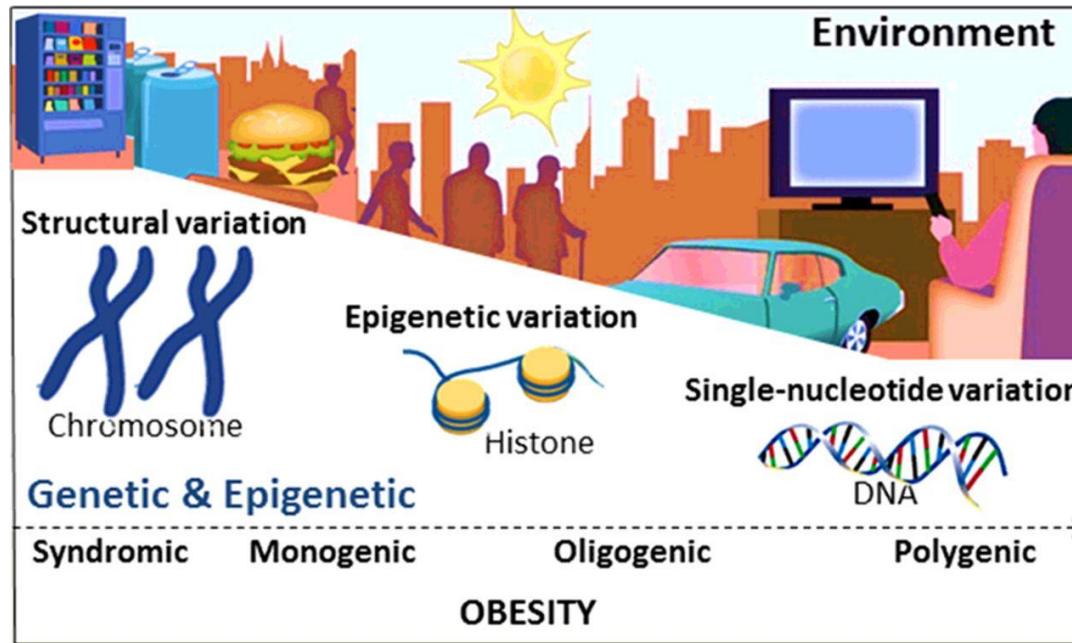
Obesità: fenotipizzazione e risvolti terapeutici

Sabato 19 ottobre 2024

Obesità genetiche
Paola Fierabracci

UO Endocrinologia I Centro Obesità e Lipodistrofie
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Eziologia dell'Obesità



Secondaria
<5%

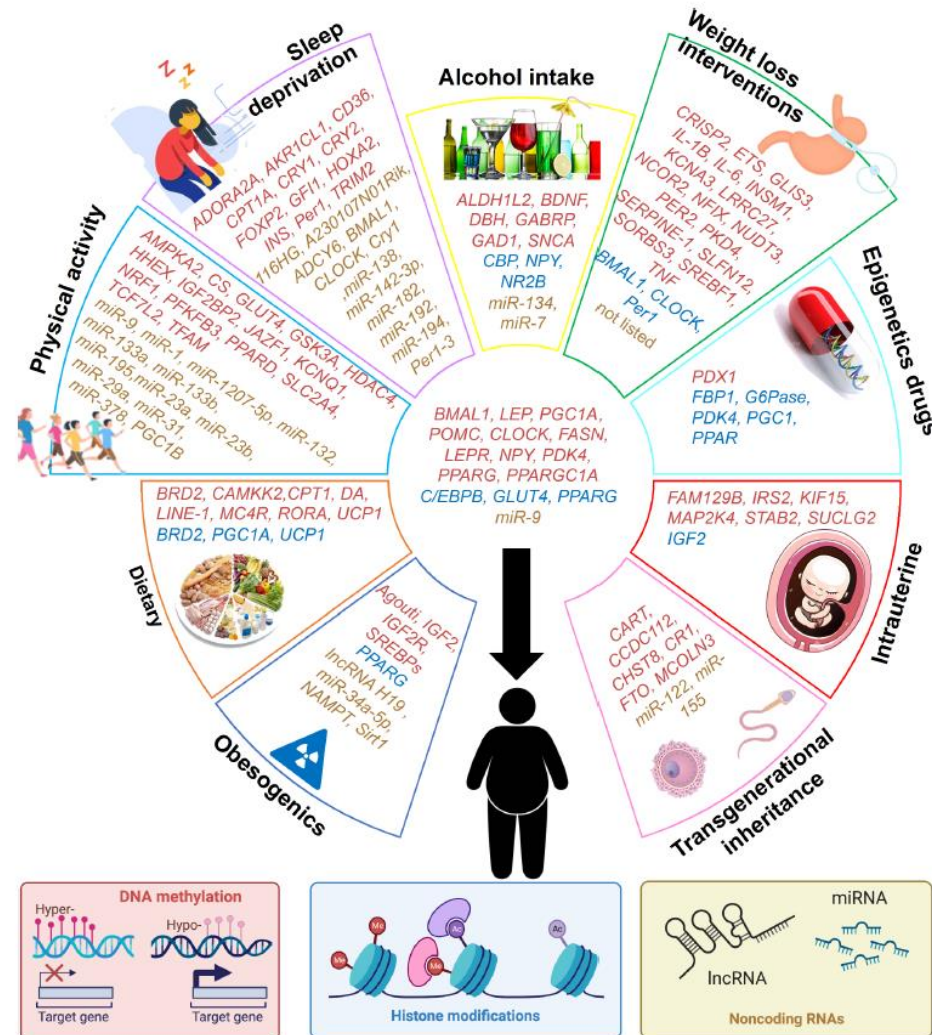
Malattie endocrine; Lesioni Ipotalamiche; Obesità da Farmaci;
Sindromi Genetiche; Forme monogeniche

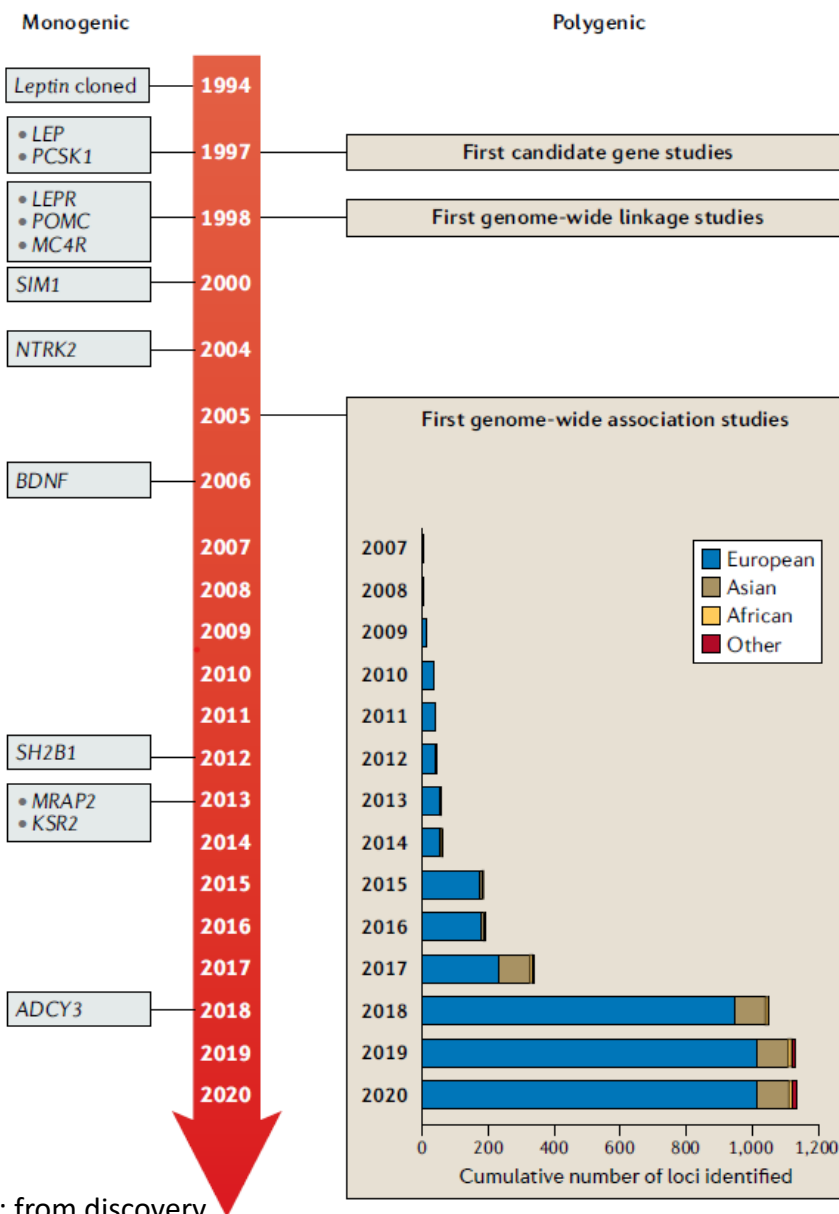
Essenziale
>95%

- 1) Assetto Genetico
- 2) Fattori ambientali

Genetics and epigenetics in the obesity phenotyping scenario

Khanh Trang^{1,2}  · Struan F.A. Grant^{1,2,3,4,5} 





The genetics of obesity: from discovery to biology
 Ruth J. F. Loos 1,2,3,4 ✉ and Giles S. H. Yeo 5 ✉

Table 1. Most prevalent syndromic and monogenic obesities including the specific clinical features, and genetic alterations

	Affected gene	Specific clinical features
<i>Syndromic obesity</i>		
Prader Willi syndrome	Abnormal parental genomic imprinting of paternal 15q11-q13 region.	Neonatal hypotonia, suckling disorders in the first months, hyperphagia and food impulsivity around 4 years, moderate intellectual disability, social interaction and behavioral disorders, endocrine abnormalities (growth hormone deficiency, hypogonadism), dysmorphia, scoliosis.
16p11.2 microdeletion syndrome	Autosomal dominant transmission, small region of chromosome 16.	Developmental delay, intellectual disability.
Fragile X syndrome	X-linked dominant transmission, CGG trinucleotide expansion of <i>FMR1</i> promotor leading to a lack of transcription.	Intellectual deficiency and dysmorphic features of varying degree, more severe and frequent in males. 40 % of obesity with some PWS-like phenotypes.
Bardet-Biedl syndrome	Autosomal recessive transmission, 22 genes known.	Retinal dystrophy, polydactyly, renal abnormalities, hypogonadism, hepatic fibrosis, learning disabilities.
Alström syndrome	Autosomal recessive transmission, <i>ALMS1</i> gene.	Retinal dystrophy, dysmorphic features, short stature, central deafness, endocrine abnormalities (central or peripheral hypogonadism and hypothyroidism, polycystic ovary syndrome) dilated cardiomyopathy, liver and renal fibrosis and no intellectual disability.
Pseudohypoparathyroidism	Autosomal dominant transmission, <i>GNAS</i> gene.	Dysmorphia, short bones, short stature, subcutaneous ossifications, variable developmental delay, hypocalcemia, hypothyroidism, pubertal delay, epilepsy.
MYT1L	Autosomal dominant transmission, <i>MYT1L</i> gene	Developmental and language delay, intellectual disability, behavioral disorders and dysmorphic features
<i>Monogenic obesity</i>		
LEP	<i>LEP, LEPR, POMC, PCSK1, MC4R</i> genes: Autosomal recessive transmission: severe, early-onset obesity and eating disorders with related signs (see beside). Milder phenotype in heterozygous patients without related signs and more metabolic obesity complications.	Endocrine abnormalities (gonadotropic and thyrotropic insufficiency).
LEPR		Endocrine abnormalities (gonadotropic, somatotropic and thyrotropic insufficiency).
POMC		Endocrine abnormalities (corticotropic, gonadotropic, somatotropic and mild thyrotropic insufficiency), red hair.
PCSK1		Severe neonatal diarrhea, endocrine abnormalities (corticotropic, gonadotropic, somatotropic and thyrotropic insufficiency), hypoglycemia.
MC4R		Increased height growth in childhood.
ALMS1: Alström syndrome associated protein 1, FMR1: fragile x messenger ribonucleoprotein 1, LEP: leptin, LEPR: leptin receptor, POMC: proopiomelanocortin, PCSK1: prohormone subtilisin/kexin 1 convertase, MC4R: melanocortin receptor type 4, MYT1L: myelin transcription factor 1 like		

Principali forme di obesità sindromiche

Sindromi autosomiche	Prevalenza	Genetica
Prader-Willi	1/15.000-30.000	Alterazioni della regione 15q11-13 paterna
Bardet-Biedl	1/125.000-175.000	BBS1-BBS21
Cohen	1.000 casi riportati	Gene COH1 (cromosoma 8q22-q23)
Alstrom	950 casi riportati	Gene ALMS-1 (cromosoma 2p13-p14)
Osteodistrofia di Albright	1/1.000.000	Gene GNAS-1 (20q13.2)
Carpenter	34 casi riportati	Gene RAB23
Delezione 16p11.2	3/10.000	Microdelezione 16p11.2
Smith-Magenis	1/25.000	RAI1 (retinoic acid induced 1 gene)
WAGR	1/500.000-1.000.000	11p13 deletions
Kabuki	1/32.000	KMT2D/ MLL2/ ALR/ KABUK1
Sindromi X-Linked	Prevalenza	Genetica
X-fragile	1/2.500	Gene FMR1 (Xq26-q27)
Borjesoon-Forssman-Lehamann	50 casi riportati	Gene PHF6 (Xq27.3)
Kabuki	1/32.000	KDM6A/ UTX/ KABUK2

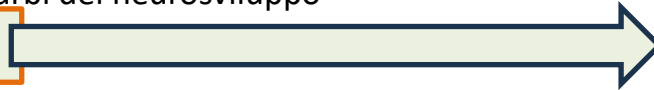
Eziologia dell'Obesità

-Forme di obesità essenziale/poligeniche (>90%)

-Fome genetiche

- Obesità sindromica con segni di disturbi del neurosviluppo

- **Forme di obesità monogenica**

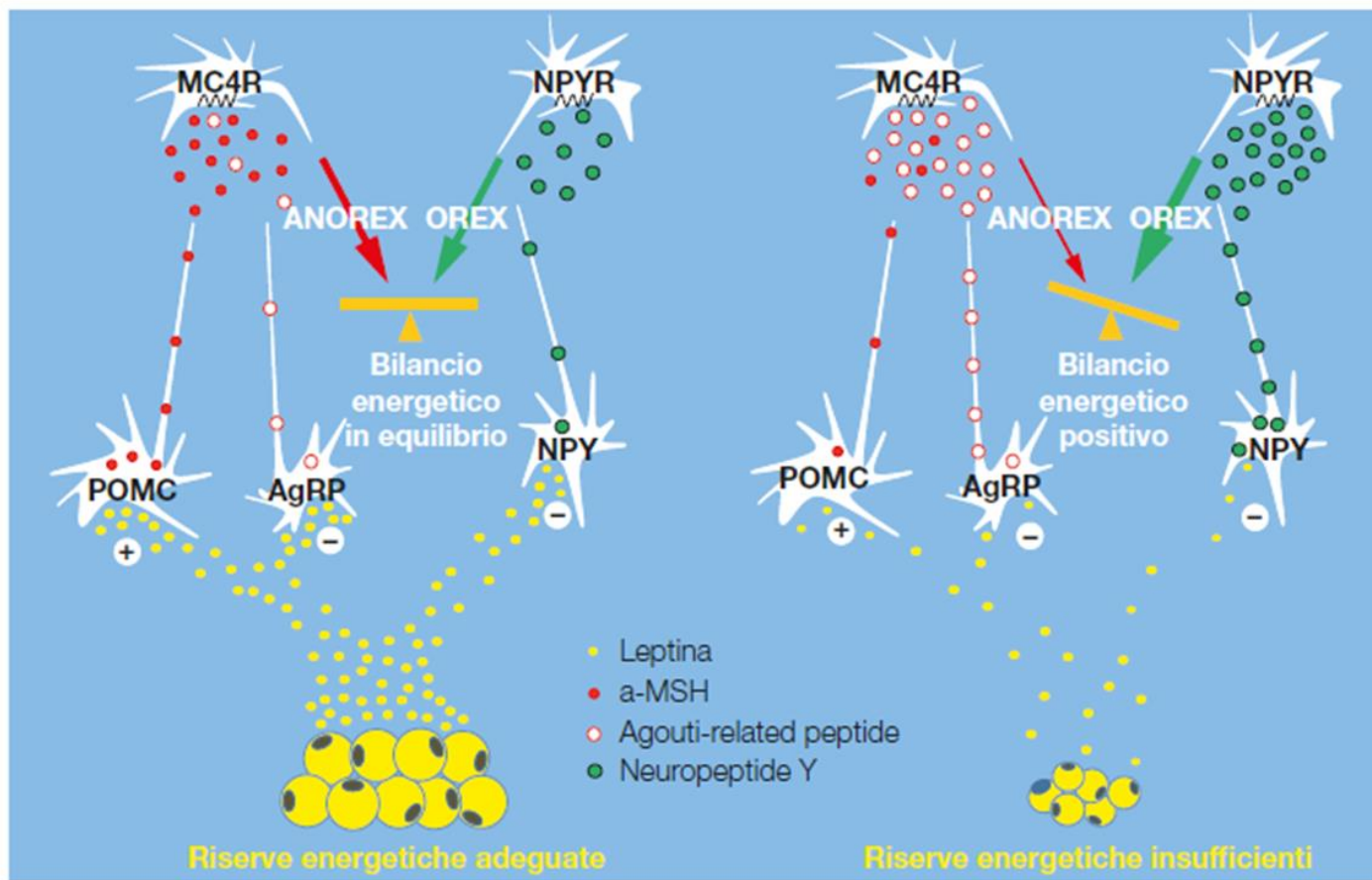


RED FLAGS

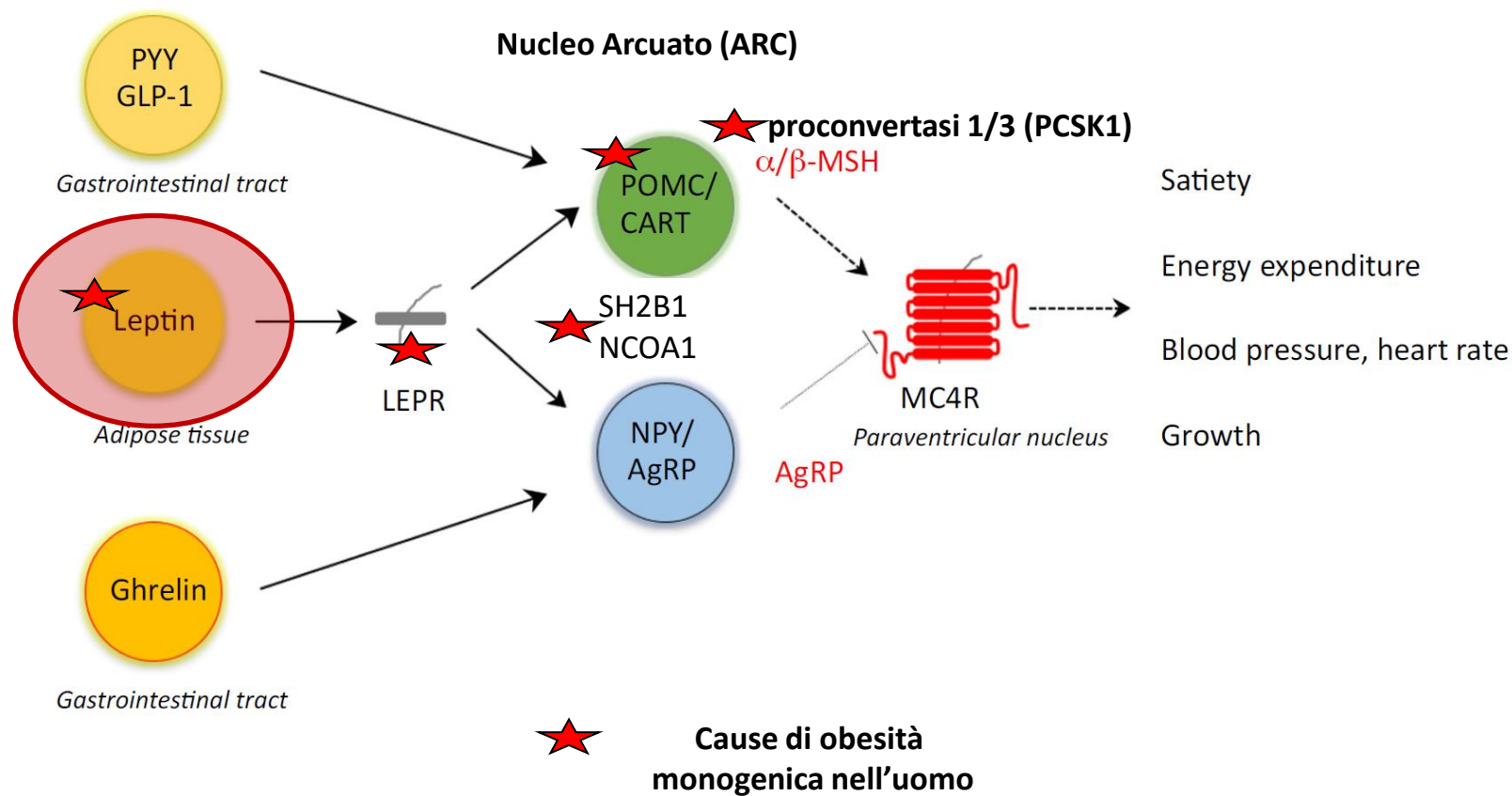
- **Obesità grave con IMC >3.5 DS**
(particolarmente nei pazienti di età inferiore a 5 anni)
- **Rapido aumento di peso nei primi 2 anni di vita**
- **Consanguineità dei genitori / Peso normale nei genitori**
- **Iperfagia (ricerca costante di cibo)**



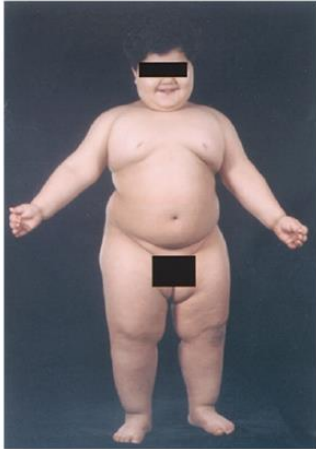
Fig. 3 Il sistema leptino-melanocortinico nella regolazione del comportamento alimentare. In presenza di scorte energetiche adeguate il segnale leptinico mantiene in equilibrio gli stimoli oressizzanti e quelli anoressizzanti, attraverso lo stimolo dei neuroni pro-opiomelanocortinici (POMC) e l'inibizione dei neuroni AgRP e NPY. Se il tessuto adiposo si riduce, la concentrazione di leptina si abbassa e le vie oressizzanti prevalgono su quelle anoressizzanti al fine di ripristinare le scorte energetiche. MC4R = recettore melanocortinico 4
NPYR = recettore per il neuropeptide Y



Il sistema leptino-melanocortinico



Deficit di Leptina



Gene	Cromosoma	Eredità	Prevalenza
LEP	7q31.1	Recessiva	Rara (<100 pazienti nel mondo)

Caratteristiche Principali

Obesità grave

Iperfagia

Ipogonadismo ipogonadotropo

Ipotiroidismo centrale

Deficit immunologici

Farooqi et al, J. Clin. Invest. 2002

Perrone et al, Italian Journal of Pediatrics, 2010

**Beneficial effects of leptin on obesity, T cell
hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic
dysfunction of human congenital leptin deficiency**

Farooqi et al. J. Clin. Invest. 2002

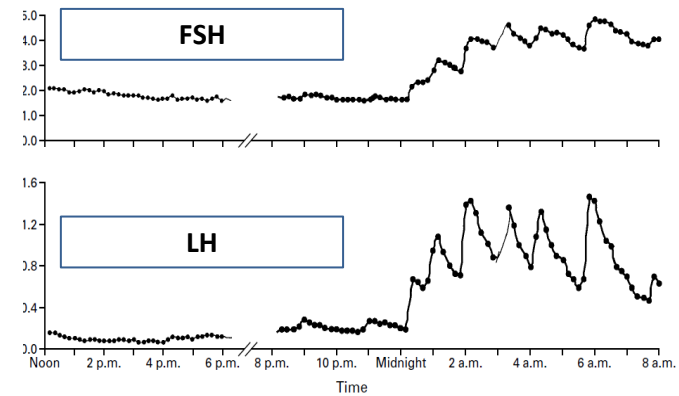
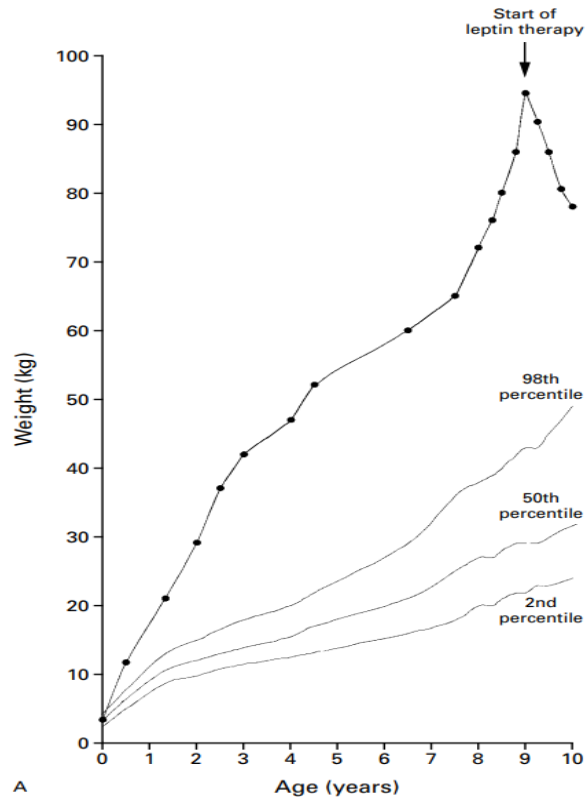
Leptin
administration



Deficit di Leptina

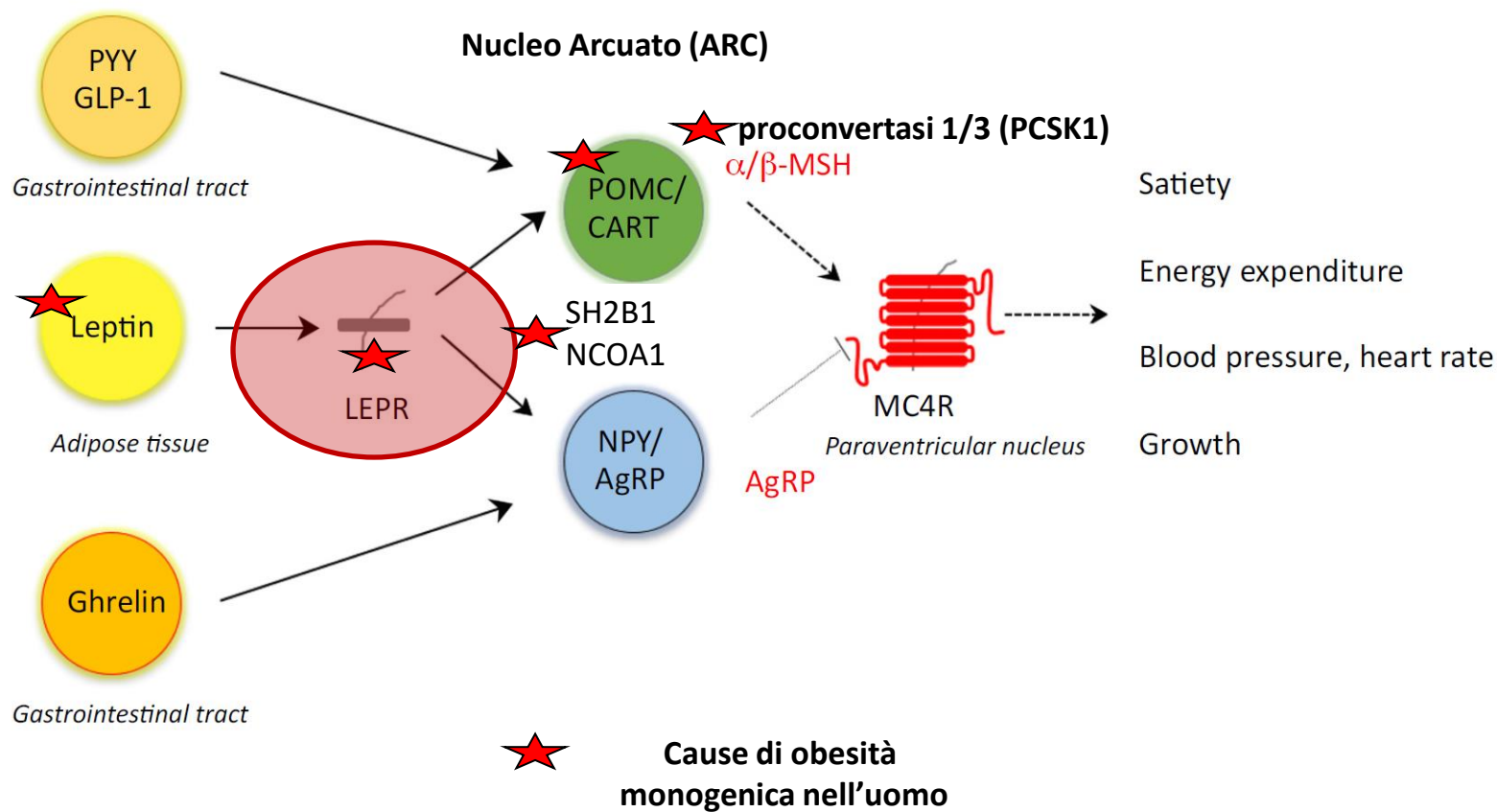


**Leptin
administration**



- **Correction of alterations of immune system**
- **Correction of metabolic alterations**

Il sistema leptino-melanocortinico



Deficit del recettore della leptina (gene LEPR)

Homozygosity for a novel missense mutation in the leptin receptor gene (P316T) in two Egyptian cousins with severe early onset obesity



Gene	Cromosoma	Eredità	Prevalenza
LEPR	1p31	Recessiva	88 casi descritti

Caratteristiche Principali

Obesità grave

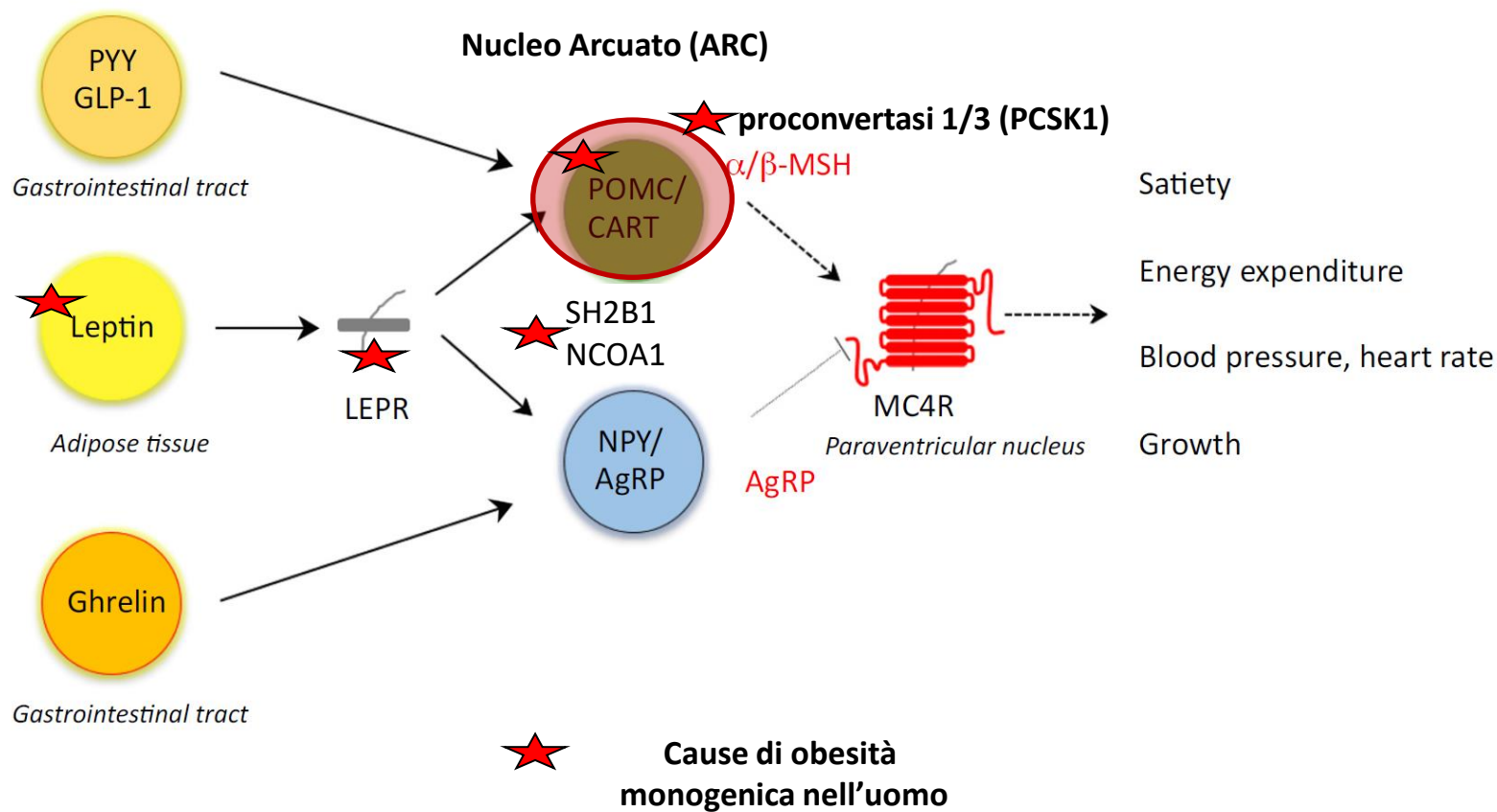
Iperfagia

Ipogonadismo ipogonadotropo

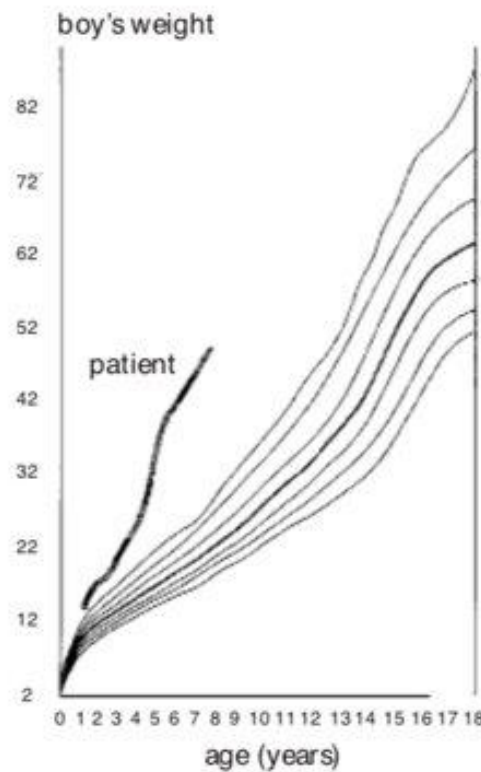
Ipotiroidismo centrale

Deficit immunologici

Il sistema leptino-melanocortinico



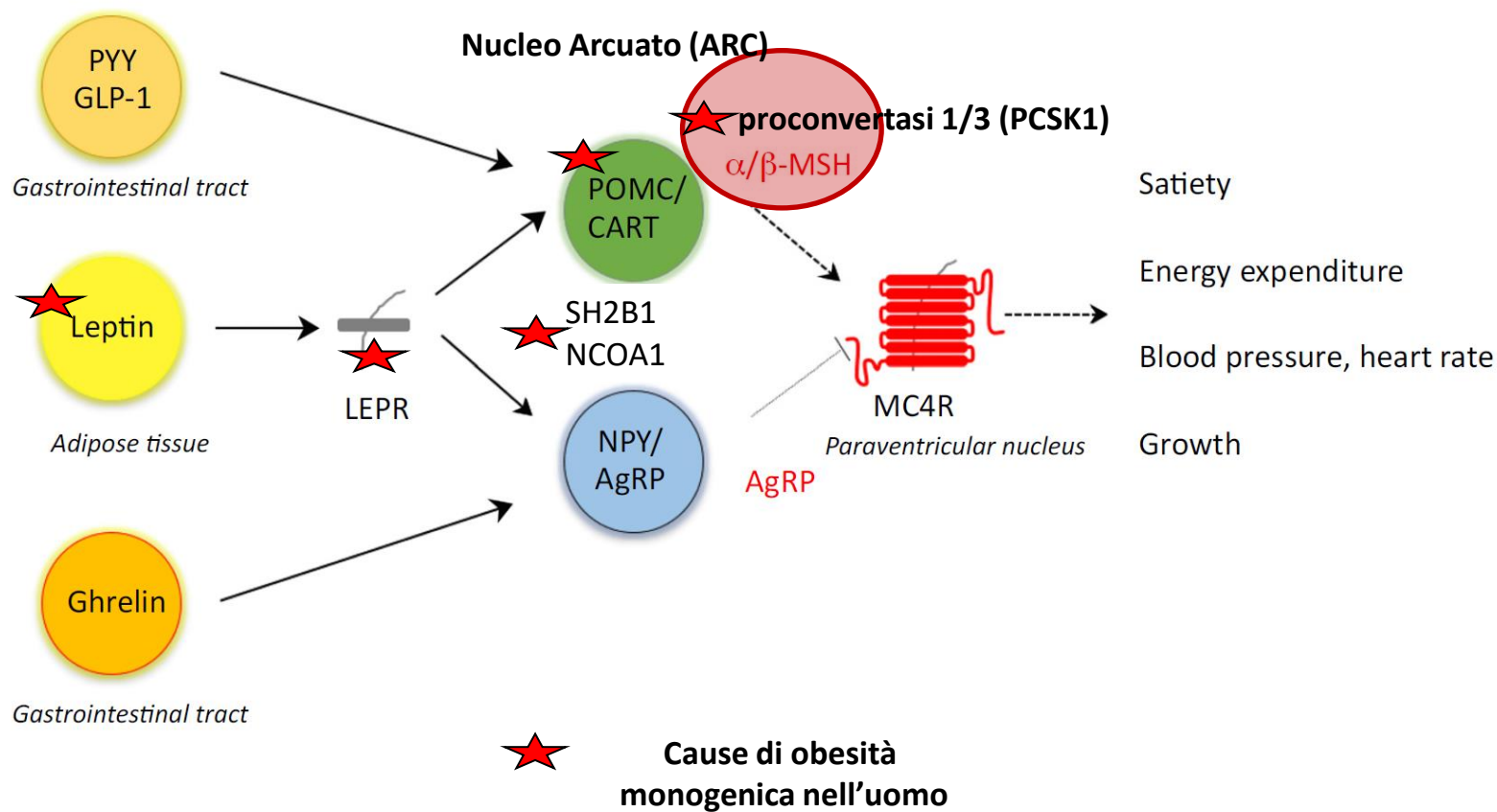
Obesità causata da mutazioni del gene POMC



- Obesità ad esordio precoce
- Pigmentazione chiara
- Iposurrenalismo centrale
- 17 pazienti (14 diverse varianti)

POMC	2p23.3	Recessiva	Rara (17 pazienti descritti)
------	--------	-----------	------------------------------

Il sistema leptino-melanocortinico



Deficit di PCSK1

Obesity and impaired prohormone processing associated with mutations in the human prohormone convertase 1 gene



Fig. 1 Severe early-onset obesity. The proband aged 3 years, weighing 36 kg, with her father (now deceased). This photograph is reproduced with the written informed consent of the proband.

Gene	Cromosoma	Eredità	Prevalenza
PCSK1	5	Recessiva	Rara (descritta in <20 pazienti nel mondo)

Caratteristiche Principali

Obesità grave

Iperfagia

Diarrea neonatale malassorbitiva

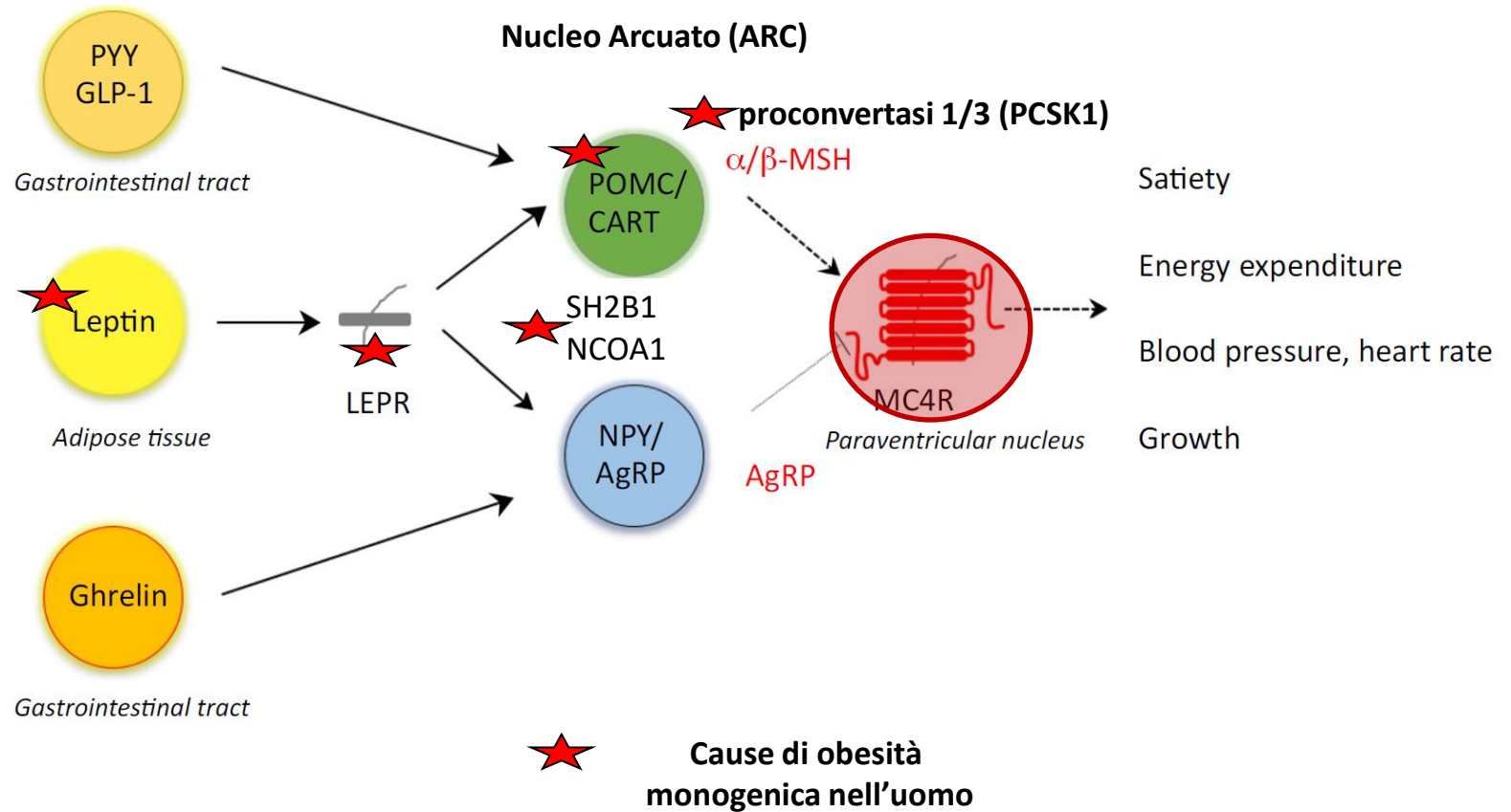
Deficit di ACTH (57%)

Ipotiroidismo centrale (46%)

Deficit di GH (44%)

Obesità monogeniche: nuove prospettive terapeutiche

Il sistema leptino-melanocortinico



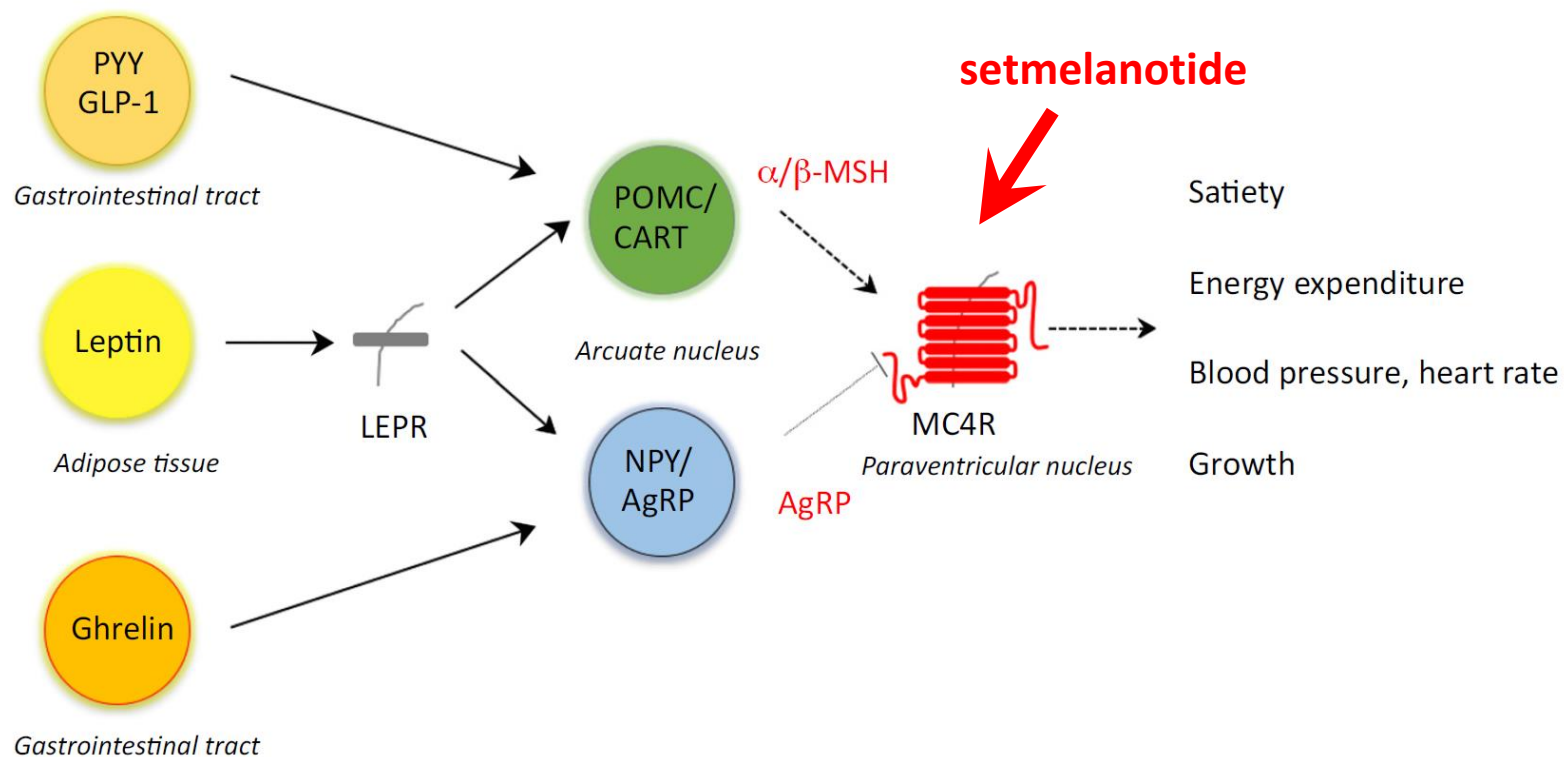
Obesità causata da mutazioni del gene del recettore melanocortinico 4



- 2–5% di pazienti adulti o bambini con obesità, forma più frequente
- > 150 varianti: omozigote, eterozigote composta e varianti eterozigoti
- Penetranza ed espressività variabili
- Iperfagia, obesità grave e iperinsulinemia grave
- Perdita di funzione di MC4R aumenta il peso

9-year-old boy homozygous for a mutation in *MC4R* (left-hand side) and his 16-year-old brother, who had a normal genotype

Il sistema leptino-melanocortinico

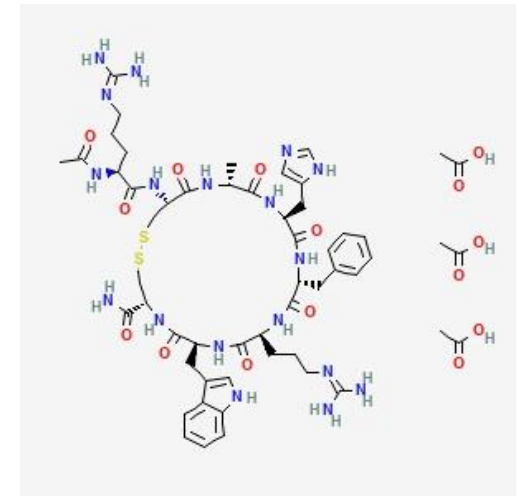


Setmelanotide

•**Catena polipeptidica:** La struttura primaria del setmelanotide è definita dalla sequenza precisa degli amminoacidi che la compongono.

La conformazione spaziale della molecola, determina la sua capacità di legarsi al recettore melanocortin-4 (MC4R) con alta affinità e specificità.

Settimana	Dose giornaliera	Volume da iniettare
Pazienti da 6 a <12 anni		
Settimane 1 – 2	0,5 mg una volta al giorno	0,05 mL una volta al giorno
Settimane 3 – 5	¹ mg una volta al giorno	0,1 mL una volta al giorno
Settimana 6 e successive	² mg una volta al giorno	0,2 mL una volta al giorno
In caso di risposta clinica insufficiente e qualora la dose da 2 mg una volta al giorno sia ben tollerata	2,5 mg una volta al giorno	0,25 mL una volta al giorno

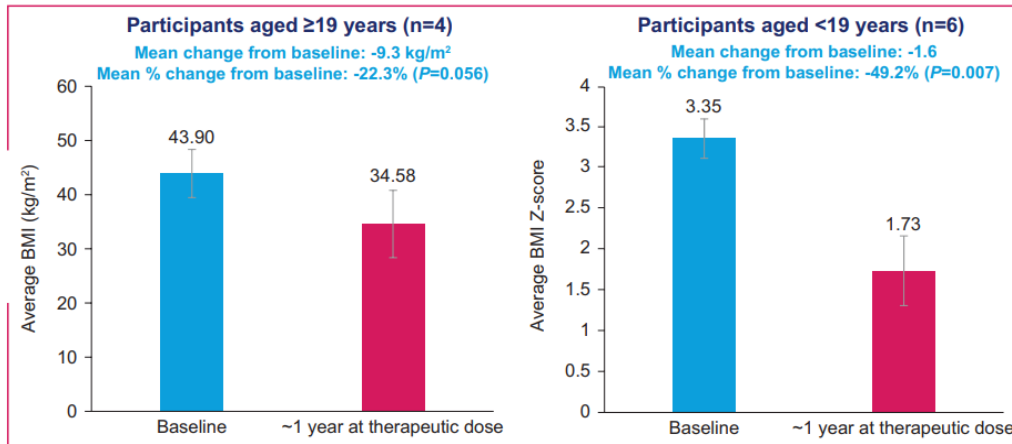


Nei bambini di età superiore a 12 anni si può arrivare alla dose massima di 3 mg

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

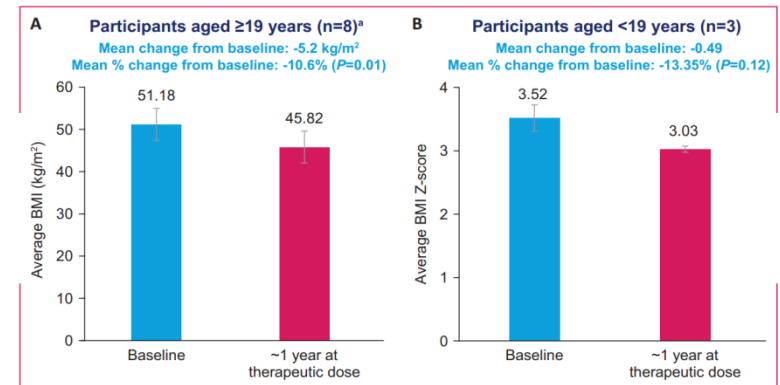
Mean change from baseline to ~1 year on SM

POMC TRIAL



Pazienti con **deficit di POMC** hanno perso in media 25.6% del loro peso iniziale e 80% dei pazienti hanno perso in media 10% del peso

LEPR TRIAL

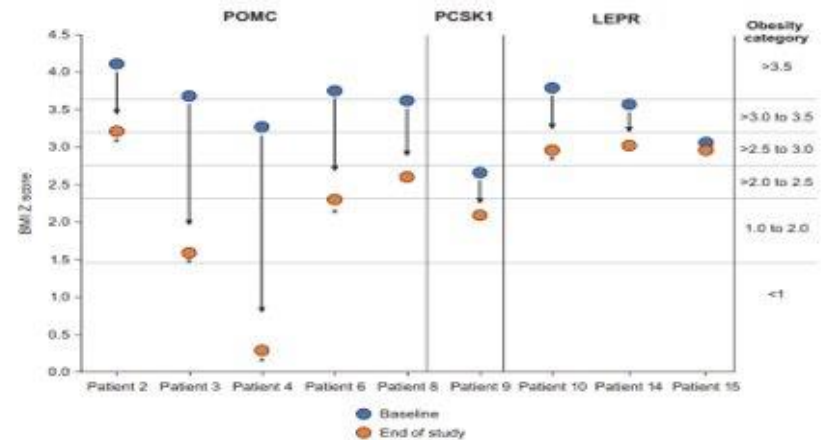


Pazienti con **deficit di LEPR** hanno perso in media 12.5% del loro peso iniziale, e solo il 45% dei pazienti hanno perso almeno il 10% del peso

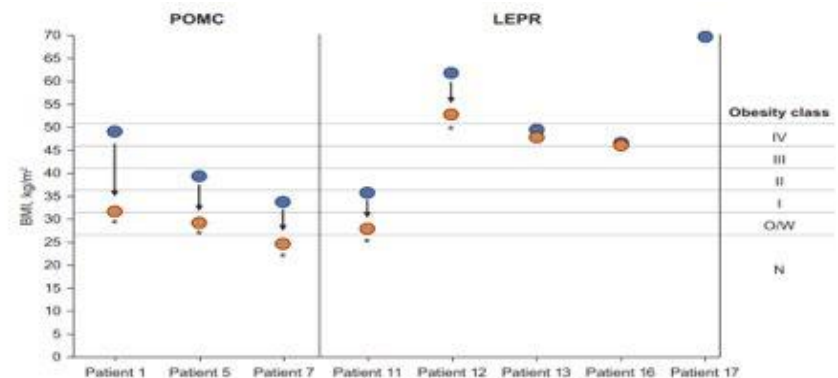
Natural History of Obesity Due to POMC, PCSK1, and LEPR Deficiency and the Impact of Setmelanotide

Martin Wabitsch,¹ Sadaf Farooqi,² Christa E. Flück,³ Natasa Bratina,⁴ Usha G. Mallya,⁵ Murray Stewart,⁵ Jill Garrison,⁵ Erica van den Akker,⁶ and Peter Kühnen^{7, }

Variazione della classe di obesità in seguito a trattamento con setmelanotide in pazienti <18 anni con obesità causata da deficit di POMC, PCSK1, o LEPR.

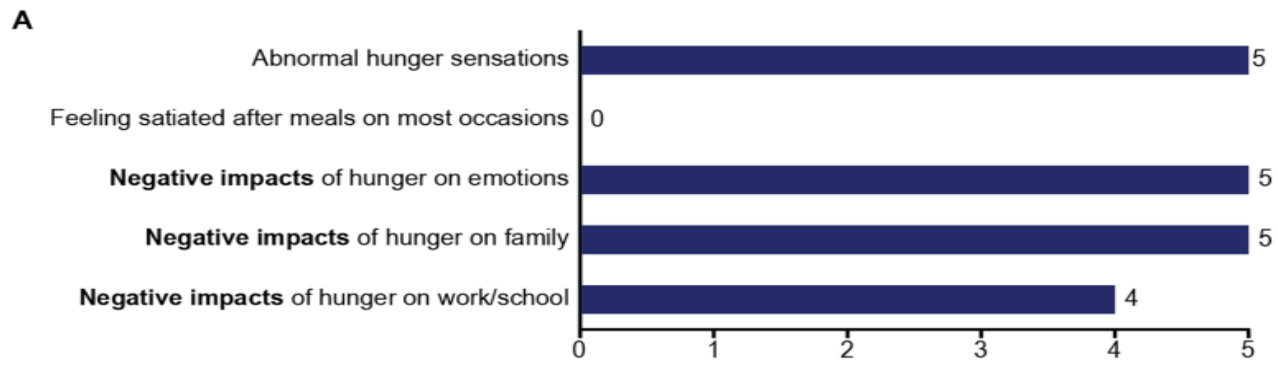


Variazione della classe di obesità in seguito a trattamento con setmelanotide in pazienti ≥18 anni con obesità causata da deficit di POMC o LEPR.

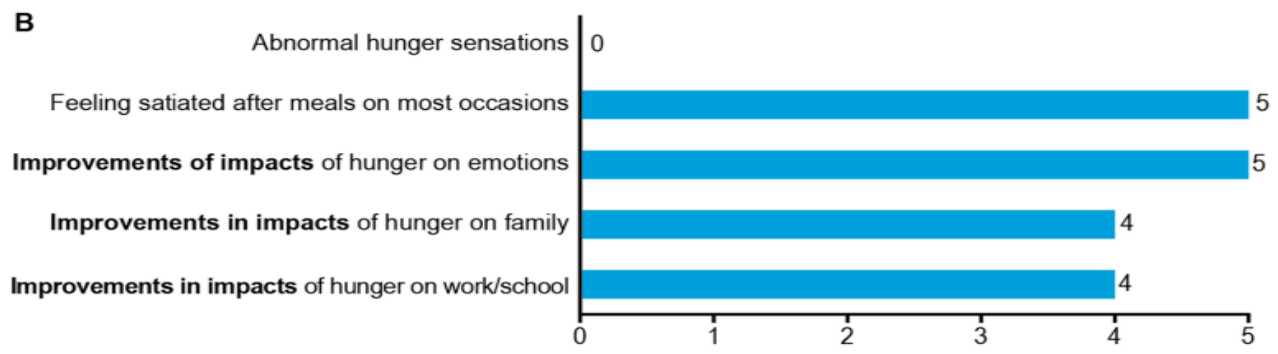


SETMELANOTIDE: IPERFAGIA E IMPATTO SULLA QUALITA' DELLA VITA

POMC deficiency (*n* = 3)
LEPR deficiency (*n* = 2)



Prima di
Setmelanotide

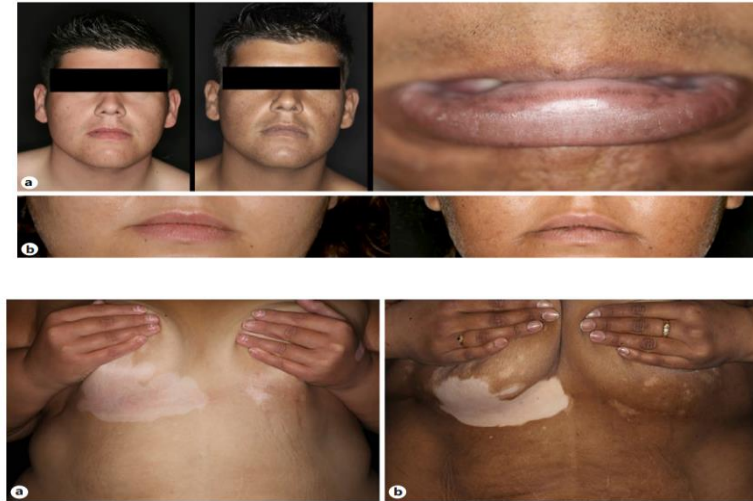


Dopo
Setmelanotide

Wabitsch M, Fehnel S, Mallya UG, et al. Understanding the Patient Experience of Hunger and Improved Quality of Life with Setmelanotide Treatment in POMC and LEPR Deficiencies. *Adv Ther.* 2022

SETMELANOTIDE: EVENTI AVVERSI

	Participants with POMC deficiency obesity (n=10)	Participants with LEPR deficiency obesity (n=11)
Treatment-related adverse events	10 (100%)	11 (100%)
Injection site reaction	10 (100%)	11 (100%)
Skin and subcutaneous disorders related to hyperpigmentation	10 (100%)	5 (45%)
Skin hyperpigmentation	10 (100%)	4 (36%)
Pigmentation disorder	0	4 (36%)
Skin discolouration	0	2 (18%)
Nausea	5 (50%)	4 (36%)
Vomiting	3 (30%)	..
Serious adverse events	4* (40%)	3† (27%)
Serious treatment-related adverse events	0	0
Treatment-emergent adverse events leading to discontinuation	0	1 (9%)
Treatment-emergent adverse events leading to death	0	1 (9%)‡



Kanti V, Puder L, Jahnke I, et al. *Skin Pharmacol Physiol.* 2021

GENI RESPONSABILI DELLE FORME DI OBESITÀ MONOGENICA NON SINDROMICA	
CART	Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript
KSR2	Kinasesuppressor of ras 2
LEP	Leptina
LEPR	Recettore della leptina
MC4R	Recettore 4 delle melanocortina
MC3R	Recettore 3 delle melanocortina
POMC	Proopiomelanocortina
MRAP2	Melanocortin 2 receptor accessoryprotein 2
NTRK2	Neurotrophic receptor tyrosinekinase 2
PCSK1	Proprotein Convertase Subtilisin/KexinType 1 AdenylateCyclase 3
SH2B1	SH2B Adaptor Protein 1
SIM1	SIM bHLH transcription factor 1
SRC1	Steroid Receptor Coactivator 1

Tabella 1: geni responsabili delle forme di obesità monogenica non sindromica

**AIFA****Agenzia Italiana
del Farmaco**

Setmelanotide approvato per

- deficit di POMC
- LEPR
- PCSK1
- Bardet Biedl

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO DETERMINA 30 agosto 2024

Modifica della determina n. 11003 del 29 gennaio 2024, relativa all'inserimento del medicinale Setmelanotide (Imcivree) nell'elenco istituito, ai sensi della legge n. 648/1996, per il trattamento dell'obesita' e il controllo della fame associati all'obesita' ipotalamica acquisita (HO) da craniofaringioma di pazienti con eta' maggiore di 6 anni e inferiore a 24 anni. (Determina n. 432/2024). (24A04613) [\(GU Serie Generale n.210 del 07-09-2024\)](#)



Grazie per l'attenzione